

DOI: 10.52705/2788-6190-2024-02-16
УДК 618.177-089.888.11:616.43/.45-093/.098-058

Особливості ендокринологічних і мікробіологічних порушень у подружніх парах в оцінюванні ефективності допоміжних репродуктивних технологій

І. В. Микієвич

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ

Мета дослідження: вивчення особливостей гормонального статусу і стану мікробіоценозу урогенітального тракту у чоловіків і жінок з безплідних подружніх пар, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій. **Матеріали та методи.** У роботі представлені дані обстеження 250 чоловіків і жінок віком від 24 до 46 років (середній вік – $35,1 \pm 4,3$), що перебувають у безплідному шлюбі. Тривалість безпліддя у шлюбі варіювала від 2 до 16 років (у середньому – $6,5 \pm 2,1$ року). В етіопатогенетичній структурі безпліддя жіночий чинник фіксували в 30% випадків, чоловічий – в 10% випадків, тоді як у більшості подружніх пар (60%) діагностували комбінації поєднаних порушень репродуктивної функції. У комплекс методів дослідження були включені клінічні, лабораторні інструментальні, мікробіологічні та статистичні методи.

Результати. Аналіз гормональної функції яєчників засвідчив, що є певні відмінності у функціональному стані репродуктивної системи пацієнток і практично здорових жінок, які виражаються в достовірному ($p < 0,05$) зниженні концентрації естрадіолу в 1,5 разу в перiovуляторний період ($475,0 \pm 7,6$ пмоль/л і $710,2 \pm 10,5$ пмоль/л) і в зменшенні продукції прогестерону в лютеїнову фазу циклу ($11,9 \pm 0,8$ нмоль/л і $35,1 \pm 1,2$ нмоль/л). Під час оцінювання результатів бактеріологічного дослідження із каналу шийки матки у жінок групи допоміжних репродуктивних технологій умовно-патогенні мікроорганізми (*Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Candida albicans* і так далі) виявлені у 87,3% випадків. Під час аналізу частоти виявлення інфекцій, що передаються статевим шляхом, відзначено, що вони були наявні у 3,5% жінок, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій.

Заключення. Результати проведених ендокринологічних і мікробіологічних досліджень у подружніх парах свідчать про глибше, ніж це прийнято вва-

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

жати, порушення репродуктивної функції і чоловіків, і жінок, включених у програму. Водночас основними патогенетичними ланками порушення репродуктивної функції у представників подружніх пар є порушення нейроендокринної регуляції і мікробіоценозу сечостатевої системи. Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, подружні пари, ендокринологічні та мікробіологічні порушення.

Проблема інфертильності подружніх пар набуває сьогодні не лише медичного, але й величезного соціально-демографічного і економічного значення [1, 2]. За даними ВООЗ (WHO, 2019), понад 100 млн подружніх пар безплідні, їх число з кожним роком збільшується. Частота безплідних шлюбів серед подружжя репродуктивного віку коливається від 20% до 30% [3, 4]. Причиною безплідного шлюбу в 40–50% випадках є патологія репродуктивної системи в одного з подружжя, рідше – в 25–30% в обох [5, 6]. ВООЗ виділяє 22 причини жіночого і 16 причин чоловічого безпліддя. Жіноче безпліддя зустрічається в 35–40% безплідних шлюбів, чоловіче безпліддя припадає на частку 30–35% (WHO, 2019).

Методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є найбільш ефективними в подоланні різних форм чоловічого і жіночого безпліддя. Вони розвиваються й удосконалюються, завдяки застосуванню ДРТ у світі народилися понад 2 млн дітей. Проте, незважаючи на всі досягнення, частота розвитку вагітності все ще залишається порівняно низькою і становить 25–30% на цикл лікування, причому за останніх 10 років цей показник значно не змінився [7–9].

Вочевидь, це пов'язано з великим числом всіляких чинників, що впливають на репродуктивний процес. Низка авторів, розділяючи думку про вплив чоловічого і жіночого чинників на зачаття і розвиток ембріона, звертає увагу, що поєднання цих складових може коливатись від 40% до 80% [10–12].

Незважаючи на значне число наукових повідомлень з проблеми ДРТ, не можна вважати всі питання повністю вирішеними, особливо в аспекті вивчення ролі ендокринологічних і мікробіологічних порушень в оцінюванні ефективності ДРТ.

Мета дослідження: вивчення особливостей гормонального статусу і стану мікробіоценозу уrogenітального тракту у чоловіків і жінок з безплідних подружніх пар, включених у програму ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У роботі представлені дані обстеження 250 чоловіків і жінок віком від 24 до 46 років (середній вік – $35,1 \pm 4,3$ року), що перебувають у безплідному шлюбі. Тривалість безпліддя таких пар варіювала від 2 до 16 років (у середньому – $6,5 \pm 2,1$ року). В етіопатогенетичній структурі безпліддя жіночий чинник виявляли у 30% випадків, чоловічий – в 10% випадків, тоді як у більшості подружніх пар (60%) діагностували комбінації поєднаних порушень репродуктивної функції.

До початку циклу ДРТ проводилося розгорнуте обстеження партнерів: збір соматичного, акушерсько-гінекологічного та андрологічного анамнезу, УЗ-дослідження, клініко-лабораторні і біохімічні дослідження.

У разі виявлення будь-якої супутньої патології, насамперед уrogenітальної інфекції, призначалася відповідна терапія, яка проводилася в об'ємі, необхідному для досягнення ефекту, що сану.

Усі дослідження виконувалися відповідно до декларації Гельсінської Всесвітньої асоціації «Етичні принципи наукових і медичних досліджень за участю людини» з поправками 2020 року.

Лікувальні заходи проводилися відповідно до нормативних документів, затверджених Міністерством охорони здоров'я України.

До контрольної групи (n=76) увійшли практично здорових чоловіки і жінки аналогічного віку, що тривалий час перебувають у шлюбі і мають здорових дітей.

Для аналізу вмісту гормонів (тестостерону, лютеїнізуючого гормону – ЛГ, фолікулостимулюючого гормону – ФСГ, пролактину та естрадіолу) у сироватці крові використовували метод імуноферментного аналізу.

Оцінювання стану мікробіоценозу урогенітального тракту здійснювали за результатами культурального дослідження мікрофлори і ПЛР-діагностики.

Усі обстежені особи давали інформовану згоду на участь у дослідженні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінювання функціонального стану репродуктивної системи у чоловіків засвідчило, що лише у 30% обстежених показники числа, морфології і рухливості сперматозоїдів відповідали встановленим нормативним значенням (ВООЗ, 2019), тоді як у 70% випадків виявляли різні порушення сперматогенезу.

Так, аналіз рухливості сперматозоїдів виявив значуще зниження нормокінетичних і збільшення акінетичних форм статевих кліток в еякуляті у чоловіків з патоспермією порівняно з аналогічними параметрами у групі чоловіків з нормоспермією. Окрім цього, у них було зниження кількості морфологічно нормальних клітин еякулята і кількості сперматозоїдів, що пройшли через градієнт щільності.

Проведена оцінка фертилізаційного потенціалу сперматозоїдів по числу запліднених *in vitro* ооцитів продемонструвала, що в екстракорпоральному режимі усі досліджувані зразки сперми чоловіків, включених у програму ДРТ, були здатні до запліднення. Проте у чоловіків з патоспермією фертилізаційна активність сперматозоїдів була достовірно нижче, оскільки індекс запліднення становив 60% проти 87%.

Серед широкого спектра патогенетичних причин порушення структурної цілісності і функціональної активності статевих гамет провідне значення відводиться гормональним і інфекційним чинникам.

При узагальненні результатів оцінок гормонального статусу було з'ясовано, що рівень гіпофізарних гормонів (ЛГ, ФСГ) у чоловіків груп контролю і ДРТ не розрізнявся і був у межах норми. У пацієнтів групи ДРТ відзначено достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня пролактину в крові ($299,2 \pm 15,5$ мМО/л) відносно пацієнтів контрольної групи ($219,7 \pm 12,7$ мМО/л). Водночас висока величина рівня гормону виявлена у 4,5% пацієнтів з нормоспермією і у 16% пацієнтів з патоспермією групи ДРТ.

Відомо, що рівень пролактину чітко корелює зі станом гіпоталамуса і аденогіпофіза. Враховуючи відсутність ознак патології гіпоталамуса і аденогіпофіза у пацієнтів можна передбачити, що підвищення концентрації пролактину є можливим проявом хронічного стресу, і його відносно високий рівень може відображати зниження вмісту тестостерону у крові обстежуваних осіб.

Дійсно, при оцінці концентрації тестостерону в крові було виявлено його зменшення у чоловіків з групи ДРТ порівняно з особами з групи контролю

($14,9 \pm 0,75$ нмоль/л і $18,8 \pm 0,55$ нмоль/л відповідно; $p < 0,05$). Серед пацієнтів із патоспермією є значна частка осіб з низькою продукцією тестостерону (61,5%) і з відхиленнями в продукції гонадотропінів (39,5%). Проте відсутність клінічних ознак гіпогонадізму у пацієнтів програми ДРТ свідчить про те, що андрогенна недостатність у них, ймовірно, носить відносний характер на фоні зазвичай збереженої гонадотропної функції.

При мікробіологічному аналізі видового складу мікрофлори картина нормоценозу уретри спостерігалася лише у 34,4% пацієнтів, а секрету передміхурової залози – лише у 50,9%, тоді як в групі здорових осіб ці показники становили 77,8% і 88,9% відповідно. Дані бактеріологічного дослідження узгоджуються з результатами клінічного обстеження пацієнтів – у 41,5% чоловіків з нормоспермією і в 54,5% з патоспермією є хронічні запальні захворювання сечостатевої системи.

Отже, аналіз стану репродуктивної системи у чоловіків, включених у програму ДРТ, продемонстрував відсутність фізіологічної норми в їх репродуктивному статусі.

Аналогічні дослідження у жінок також виявили цілу низку відхилень. Так, рівні пролактину у крові пацієнток з безпліддям у фолікулінову і лютеїнову фази циклу був достовірно вище порівняно з параметрами фертильних жінок, хоча і були у межах норми (до 500 МО/л). У 32,8% жінок, включених у програму ДРТ, заіксовані ендокринні порушення переважно у вигляді гіперпролактинемії.

Аналіз гормональної функції яєчників продемонстрував, що є певні відмінності у функціональному стані репродуктивної системи пацієнток і практично здорових жінок, які виражаються у достовірному ($p < 0,05$) зниженні концентрації естрадіолу в 1,5 разу у перiovуляторний період ($475,0 \pm 7,6$ пмоль/л і $710,2 \pm 10,5$ пмоль/л) і в зменшенні продукції прогестерону в лютеїнову фазу циклу ($11,9 \pm 0,8$ нмоль/л і $35,1 \pm 1,2$ нмоль/л).

Усе це є вказівкою на меншу стероїдогенну активність яєчників у пацієнток ДРТ. Проте слід зазначити, що ритм секреції прогестерону протягом менструального циклу в обстежених пацієнток схожий з таким у фертильних жінок, що вказує на повноцінну функцію жовтого тіла. Водночас слід зазначити, що нижча концентрація прогестерону у жінок з безпліддям відображає, мабуть, порушення того оптимального балансу стероїдних гормонів, який забезпечує готовність репродуктивної системи до реалізації генеративної функції.

Оцінювання результатів бактеріологічного дослідження з каналу шийки матки у жінок групи ДРТ засвідчив, що умовно-патогенні мікроорганізми (*Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Candida albicans* і так далі) виявлені у 87,3% випадків. При аналізі частоти зустрічання інфекцій, що передаються статевим шляхом, відзначено, що вони виявлені у 3,5% жінок, включених у програму ДРТ.

ВИСНОВКИ

Результати проведених ендокринологічних і мікробіологічних досліджень у подружніх парах свідчать про глибше, ніж це прийнято вважати, порушення репродуктивної функції і чоловіків, і жінок, включених в програму ДРТ. При цьому, основними патогенетичними ланками порушення репродуктивної функції у представників подружніх пар є порушення нейроендокринної регуляції і мікробіоценозу сечостатевої системи. Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму підвищення ефективності ДРТ.

Features of endocrinology and microbiological violations are in married couple in the estimation of efficiency of assisted reproductive technologies

I. V. Mikievich

The objective: men and women have a study of features of hormonal status and state of microbiocenosis of urogenital tract from sterile married couple, plugged in the program of assisted reproductive technologies.

Materials and methods. These inspections are in-process presented 250 men and women in age from 24 to 46 years ($35,1 \pm 4,3$), which are in sterile marriage. Duration of infertility in marriage varied from 2 to 16 years ($6,5 \pm 2,1$). In the etiopathogenetic structure of infertility a female factor appeared in 30% cases, masculine - in 10% cases, while combinations of the combined violations of reproductive function were diagnosed in most married couple (60%). In the complex of methods researches were included clinical, laboratory, instrumental, microbiological and statistical methods.

Results. The analysis of hormonal function of ovaries retined that certain differences are in the functional state of the reproductive system of patients and practically healthy women which are expressed in the reliable ($p < 0,05$) decline of concentration of estradiol at 1,5 time in a periovulatory period ($475,0 \pm 7,6$ pmol/l and $710,2 \pm 10,5$ pmol/l) and in diminishing of products of progesterone in the luteal phase of cycle ($11,9 \pm 0,8$ nmol/l and $35,1 \pm 1,2$ nmol/l). At the estimation of results of bacteriologic examination from a cervical canal for the women of group of assisted reproductive technologies conditionally pathogenic microorganisms (*Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Candida albicans* et cetera) found out in 87,3% cases. At the analysis of oscillation frequency sexually transmitted infections, it is marked, that them found out in 3,5% women, plugged in the program of assisted reproductive technologies.

Conclusion. The results of the conducted endocrinology and microbiological researches in married couple testify to deeper than it is accepted to count, violation of reproductive function of men, and women, plugged in the program. Thus, the representatives of married couple have violation of the neuroendocrine regulation the basic pathogenetic links of violation of reproductive function and microbiocenosis of the urinary system. The got results must be taken into account at development of algorithm of increase of efficiency of assisted reproductive technologies.

Keywords: assisted reproductive technologies, married couple, endocrinology and microbiological violations.

Відомості про автора

Микієвич Ігор Володимирович – аспірант, кафедра урології та акушерства, гінекології та медицини плода, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. E-mail: Igorko9826@gmail.com

ORCID: 0009-0007-0779-173X

Information about the author

Mikievich Igor V. – graduate student of departments of urology and obstetrics, gynaecology and medicine of fetus of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: Igorko9826@gmail.com

ORCID: 0009-0007-0779-173X

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Goffeng AR., 2020. Fetal fibronectin and microorganisms in vaginal fluid of women with complicated pregnancies // Acta. Obstet. Gynecol. Scand.:76:521-529.
- Goldenberg RL., 2019. Bed rest in pregnancy // Obstet. Gynecol.:84:131-134-139.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

3. Goldenberg RL., 2021. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network // *Obstet. Gynecol.*:87:643-651.
4. Gordts S., 2019. [Treatment of sterility in endometriosis] : [article in German] / S. Gordts // *Gynakologe.*: 22: 5: 315–319.
5. Gray R. H., 2021. Selected topics in the epidemiology of reproductive outcomes / R. H. Gray, S. Becker // *Epidemiol. Rev.*: 22: 1: 71–75.
6. Gutmann J. N., 2019. Imaging in the evaluation of female infertility / J. N. Gutmann // *J. Reprod. Med.*: 37: 1: 54–61.
7. Hargreave T. B., 2022. Investigating and managing infertility in general practice / T. B. Hargreave, J. A. Mills // *B.M.J.*: 316: 7142: 1438–1441.
8. Hauth JC., 2022. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis // *New England Journal of Medicine.*: 333 (26): 1732-1741.
9. Havlik M., 2021. [Personal experience with laparoscopic treatment of sterility] : [article in Czech] / M. Havlik, I. Sabo // *Ceska Gynecol.*: 65: 1: 48–50.
10. Hays RM., 2019. Agents 'affecting the renal conservation of water. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Gilman AG, Rall TW, Nies AS (eds). – New York : Pergamon Press,,: 741.
11. Heat B.H., Carter I.L., 2020. A modified somatotype method // *Amer.J. Physic. Anthropology.*: 27: 1: 57–74.
12. Hull M. G., 2020. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis / M. G. Hull // *Int. J. Gynaecol. Obstet.*: 47: 2: 99–108.