

DOI: 10.52705/2788-6190-2022-02-8
УДК 618.145-007.61(048.8)

Характеристика мікробіоти слизової оболонки репродуктивного тракту у пацієнток з гіперплазією ендометрія у поєднанні з хронічним ендометритом та оптимізована програма реабілітаційної терапії та прекоцепційної підготовки

І.К. Оріщак, О.М. Макарчук

Івано-Франківський національний медичний університет

Етіологія і патогенез гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) на сьогодні достеменно не відомі, окремі сторони патогенезу залишаються суперечливими та дискусійними.

Мета дослідження: оцінювання мікробіоти слизової оболонки репродуктивного тракту у пацієнток із субфертильністю на тлі гіперплазії ендометрія, поєднаної з хронічним ендометритом, та розроблення оптимізованої програми лікування і реабілітації.

Матеріали та методи. Виконано комплексне клініко-лабораторне обстеження 54 пацієнток репродуктивного віку із субфертильністю на тлі гіперплазії ендометрія та хронічного ендометриту.

Для оцінювання ефективності терапії сформовано дві групи: основна група – 30 пацієнток, які отримували оптимізовану програму лікувально-реабілітаційних опцій, група порівняння – 24 пацієнтки, які отримали класичну загальноприйнятну терапію.

Для контрольних клініко-лабораторних та морфологічних досліджень використовували ендометрій 20 гінекологічно здорових жінок.

Запропоновано персоналізовану програму післяопераційного супроводу: базова антибіотикотерапія, доповнена терапією бактеоріофагами, протівірусна терапія, імунomodуючі, ангіопротекторні та венотонізуючі засоби, корекція наслідків ішемії, корекція метаболічних порушень, відновлення морфофункціонального потенціалу ендометріальної тканини з використанням індивідуалізованої гормональної терапії.

Результати. ГПЕ стали прерогативою всіх пацієнток досліджуваної групи, причому у 19 (35,2%) реєстрували поліпи ендометрія, у 35 (64,8%) – поєднання гіперплазії та поліпів.

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

Результати бактеріологічного дослідження продемонстрували значущу частку відхилень у вагінальному біоцинозі, що проявляється достовірним зниженням частоти виділень основних кислотоутворюючих лактобацил порівняно зі здоровими пацієнтками.

Після використання запропонованої лікувальної програми покращення самопочуття, зменшення больових відчуттів та зниження гіперсекреторних патологічних виділень відзначили усі пацієнтки, результати контрольної пайпель-біопсії з мікробіологічним дослідженням ендометрія через 3 міс після закінчення курсу лікування демонстрували стерильні посіви у 97% проб.

Протягом року спостереження спонтанна вагітність із 30 осіб, хто отримував прегравідарну підготовку в основній групі, настала у 14 (46,7%) випадків, із 16 жінок, включених у програму ДРТ, вагітність настала у 7 (43,7%).

Висновки. Проведення прегравідарної підготовки разом з оптимізацією програми антибактеріальної терапії з використанням раціональних антимікробних засобів, сучасних ферментних препаратів для зменшення інтенсивності фіброзування стромы, індивідуалізованої гормональної корекції, засобів, що покращують наслідки ішемії та зміни мікробіоти слизової оболонки, дозволяють відновити морфофункціональні порушення в ендометрії.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, хронічний ендометрит, параметри мікробіоти слизової оболонки репродуктивного тракту, лікування, бактеоріофаготерапія, прегравідарна підготовка.

Етіологія та патогенез гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) на сьогодні достеменно не встановлені, окремі сторони патогенезу залишаються суперечливими та дискусійними [1], проте вагомою є роль хронічного запалення ендометрія внаслідок дисбалансу між гормональною та імунною системою організму з одного боку та представниками мікробіоценозу – з іншого [1, 4].

У літературних джерелах підтверджено тісний зв'язок розвитку проліферації ендометрія на тлі дисгормональних та запальних процесів, де нормальна флора біотопу слизової оболонки піхви відіграє важливу роль у підтримці локальної колонізаційної резистентності та попередженні розвитку інфекційних захворювань статевих органів [2, 6].

До факторів ризику розвитку первинного або вторинного хронічного процесу в ендометрії належать:

- бактеріальний вагіноз,
- наявність ендощервіциту,
- локальний імунodefіцит,
- перенесені інвазивні внутрішньоматкові втручання,
- запальні захворювання органів малого таза,
- використання внутрішньоматкових контрацептивних систем [6, 12].

Літературний пошук та наукові дослідження, проведені у цьому напрямку, констатують, що контамінований ендометрій, за наявності у ньому морфологічно підтвердженого запального процесу, є однією з основних причин зниження фертильності та невиношування [1, 2]. Водночас максимальну частоту захворюваності діагностують у пацієнток віком 26–45 років, який є найбільш важливим у реалізації репродуктивної функції [4].

Так, за даними різних авторів, частота хронічного ендометриту (ХЕ) у пацієнток зі звиклим невиношуванням становить від 33% до 86,7%, із безпліддям – до 68%,

досягаючи максимуму при трубно-перитонеальній формі [4, 12]. У 37% пацієток з ХЕ в анамнезі відзначають невдалі спроби допоміжних репродуктивних технологій та переносу ембріонів [4, 12].

При хронічному персистуючому механізмі запального процесу здатність тканин до елімінації пошкоджуючого фактору та повноцінної регенерації суттєво знижується. Персистуючі в слизовій оболонці матки умовно-патогенні мікроорганізми мають антигенну спільність із тканинами макроорганізму, що часто ініціює аутоімунний процес та спричинює підтримку та прогресування запалення [9].

Загальноприйнятою та традиційною є тактика супроводу пацієток з хронічним запаленням ендометрія, що включає комплексне використання протимікробних, імуномодуючих, метаболічних впливів [9, 12] і подальше відновлення морфофункціонального потенціалу ендометрія. Важливо підкреслити, що неадекватні терапевтичні заходи можуть спричинити трансформацію захворювання у латентну персистуючу форму, що суттєво утруднює лікування та реабілітацію в майбутньому.

Пріоритет антибіотикотерапії у лікувальних програмах запальних процесів будь-якої локалізації є беззаперечним засобом першого вибору, проте не завжди глобально вирішує ситуацію, і, навпаки, часто сприяє формуванню антибіотикорезистентності, а також може виявитися недостатньо ефективним методом, враховуючи постійну зміну мікробного пейзажу в порожнині матки, низьку концентрацію антибіотика у вогнищі запалення, а також появу стійких штамів мікроорганізмів [3, 6]. В останні роки з'являються повідомлення про наявність так званих суперінфектів, що демонструють зростаючу резистентність до більшості антибіотиків [3, 7], створюючи передумови, сприятливі для підтримки хронічних процесів.

Полімікробна етіологія запальних процесів у гінекологічній практиці, селекція резистентних штамів збудників приводить до різкого зниження активності антибактеріальних препаратів першого ряду, використання комбінації кількох антибактеріальних засобів, повторних курсів та активного впровадження пролонгованих схем, що підтримує формування стійкості до антибактеріальних форм терапії, а також сприяє медикаментозній алергії, диспепсії та дисбіозу [6].

Підвищення частоти ГПЕ обумовлене значущим поширенням інфекції, що передається статевим шляхом, та високою часткою внутрішньоматкових втручань (аборти, діагностичні маніпуляції, гістероскопії, гістеросальпігографії, внутрішньоматкова контрацепція та процедури ДРТ) [1, 3]. Розвиток захворювання пов'язують як з неадекватним лікуванням гострого альтеруючого процесу в результаті пошкоджуючого впливу різних чинників, так і з первинною хронізацією у жінок з порушенням місцевих механізмів протиінфекційного захисту.

Однією з можливих альтернатив використання антибіотиків або комплексного підходу до протизапальної терапії може бути застосування бактеріофагів, лікувальний вплив яких обумовлений літичною (бактерицидною) активністю, імуномодуючим антигенним впливом компонентів мікробних клітин, що знаходяться у біосередовищі – фаголізатах, що особливо виражено при повторному введенні препарату [5, 8, 10].

Високий клінічний та мікробіологічний ефект фагових препаратів становить 78,3–93,6% [8, 10, 13]. Характерними рисами бактеріофаготерапії є бактерицидна дія, у тому числі і у біоплівках, самореплікація фагів у вогнищі ураження, відсутність токсичного і тератогенного ефекту, хороша переносимість і низький хіміотерапевтичний індекс [11]. Бактеріофаготерапія ефективна та може використовуватися в якості альтернативи у пацієток, що мають протипоказання до антибактеріальних

препаратів широкого спектра дії, володіє високою специфічністю та не впливає на інші мікроорганізми, що важливо для підтримки балансу мікроекосистеми статевого тракту та організму в цілому [5, 11, 13].

Враховуючи зазначене вище, важливим є комплексна оцінка стану мікрофлори піхви, каналу шийки матки та порожнини матки, а також пошук нових ефективних та безпечних методів нормалізації мікробіоценозу репродуктивного тракту жінки. Саме необхідність пошуку персоніфікованого підходу до формування комплексу терапевтичних заходів вторинного реактивного запального процесу ендометрія у жінок з реактивною гіперплазією слизової оболонки матки визначається медико-соціальною значимістю проблеми, оскільки пацієнтки з цією патологією є молодими жінками активного репродуктивного віку [1, 4, 5].

Мета дослідження: оцінювання мікробіоти слизової оболонки репродуктивного тракту у пацієнток із субфертильністю на тлі гіперплазії ендометрія, поєднаної з ХЕ, та розроблення оптимізованої програми лікування і реабілітації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Виконано комплексне клініко-лабораторне обстеження 54 пацієнток репродуктивного віку із субфертильністю на тлі ГПЕ у поєднанні з ХЕ. Крім того, для контрольних клініко-лабораторних та морфологічних досліджень використовували ендометрій 20 гінекологічно здорових жінок, що звернулися з питання планування вагітності.

Критерії включення у дослідження:

- вік від 20 до 45 років,
- наявність морфологічно підтвердженої ГПЕ без атипії у поєднанні з ХЕ,
- інформована добровільна згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- атипова гіперплазія ендометрія вузлів,
- гострі запальні процеси органів малого таза,
- тяжкий генітальний та екстрагенітальний ендометріоз,
- тяжкі соматичні захворювання,
- пухлини з підозрою на малігнізацію будь-якої локалізації,
- відмова від участі в дослідженні.

Динамічне спостереження проведено протягом 6 міс, охоплено результати клініко-морфологічного, ультразвукового, імуногістохімічного та бактеріологічного моніторингу. Всім пацієнткам була виконана діагностична та лікувальна гістероскопія з подальшим бактеріологічним, морфологічним та імуногістохімічним дослідженням. Патогістологічні та імуногістохімічні методи дослідження виконували у сертифікованій медичній лабораторії CSD (м. Київ).

Виявлення плазматичних клітин в ендометріальних зразках проводили шляхом визначення експресії маркера плазматичних клітин – syndecan-1 – CD138, в ендометріальних зразках, отриманих під час Pipelle-біопсії ендометрія (Prodimed, Франція). Показаннями до проведення даної маніпуляції стали аномальні маткові кровотечі, а також підозра на патологію ендометрія за даними УЗД.

Для оцінювання патології порожнини матки та ендометрія застосовували пряму візуалізацію за допомогою офісного гістероскопа «KARL STORZ», що проводилася на 7–10-й день менструального циклу з одночасним забором біоптату для морфо-

логічного дослідження і верифікації маркерів ХЕ. Через 3 та 6 міс після початку лікування використовували аспіраційну біопсію ендометрія.

Верифікація інфікування збудниками TORCH-групи проведена шляхом визначення ДНК збудника в біологічному матеріалі методом ПЛР. Мікробіологічне обстеження включало бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження вмісту піхви, каналу шийки матки та порожнини матки із застосуванням програми «Фемофлор», що базується на проведенні ПЛР у режимі реального часу. Забір біоматеріалу проводили з використанням цито-щіток та «Pipelle».

Трансвагінальне ультразвукове сканування виконували з допомогою цифрової діагностичної системи ультразвукового сканування HITACHI ALOKA з використанням ендокавітального датчика з частотою 8-4 MHz: оцінювали розміри матки, структурні особливості міометрія, ендометрія, яєчників, особливу увагу приділяли величині та структурі середнього М-ехо.

У ході імуногістохімічного дослідження оцінювали ступінь плазмоцитарної інфільтрації строми ендометрія у балах:

- 0 балів – поодинокі клітини,
- 1 бал – невеликі вогнищеві інфільтрати;
- 2 бала – помірне число клітин, дифузна інфільтрація;
- 3 бала – велике число клітин, виражена дифузна інфільтрація.

На наступному етапі дизайн дослідження передбачав формування двох груп:

- Основна група – 30 пацієнток з ГПЕ, поєднаною з ХЕ, які отримували оптимізовану програму лікувально-реабілітаційних опцій,
- Група порівняння – 24 пацієнтки з ГПЕ у поєднанні з ХЕ, які отримали класичну загальноприйнятну терапію.

З урахуванням виявлених клініко-лабораторних, морфологічних та імуногістохімічних особливостей у пацієнток із ГПЕ у поєднанні з ХЕ було запропоновано персоналізовану програму, основними принципами якої стали наступні: видалення патологічних утворень ендометрія з порожнини матки при гістероскопії під оптичним контролем; терапія ГПЕ прогестагенами: дідрогестерон 6 міс, базова антибіотикотерапія (строго за показаннями) при виявленні причинно-значущої флори в кількісному вираженні і з урахуванням чутливості; традиційна протизапальна терапія включала: доксицикліну моногідрат, метронідазол, флуконазол, терапія бakteоріофагом полівалентним (фаготерапію проводили перорально і одночасно вагінально в тампонах); противірусна терапія (алоферон) та підтримка нормоценозу піхви.

Реабілітаційний етап включав корекцію імунологічних порушень (комплекс регуляторних пептидів продуктів протеолізу плаценти великої рогатої худоби), системну ензимоферментотерапію (сепратіопептидаза) ангіопротекторну та венотонізуючу терапію, спрямовану на корекцію наслідків ішемії, відновлення морфофункціонального потенціалу тканини та усунення наслідків вторинних ушкоджень, і на етапі прекоцепційної підготовки – вітаміно-мінеральний комплекс з міоінозитолом та гепатопротектор і антиоксидант аргініну глутамат. Поєднання ГПЕ з проявами ХЕ у пацієнток із субфертильністю та порушеною репродуктивною функцією диктує необхідність диференційованого підходу до призначення гормональної терапії.

Вибір препаратів першої лінії обґрунтовує раціональність гормонотерапії гестагенами як на реабілітаційному етапі, так і в схемі гормональної підтримки вагітності, яка наступила.

Статистичне оброблення отриманих даних виконували з використанням пакетів прикладних програм StatSoft Statistica v6.0 та Microsoft Excel 97.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

ГПЕ стали прерогативою всіх пацієнток досліджуваної групи, причому у 19 (35,2%) реєстрували поліпи ендометрія, у 35 (64,8%) – поєднання гіперплазії ендометрія та поліпів.

Морфологічна характеристика поліпів ендометрія дозволяє вказати на домінування залозисто-фіброзних поліпів у 31 (57,4%) жінки, тоді як аденоматозні варіанти були знахідкою і зустрічалися у 2 (3,7%) випадках, залозисті варіанти відмітили – у 21 (38,9%) спостереженні.

У двох третинах спостережень реєстрували коморбідність соматичної патології, найбільш часто надмірну масу та ожиріння і дисфункцію щитоподібної залози.

З анамнезу заслуговують на увагу:

- кілька статевих партнерів,
- неодноразові внутрішньоматові втручання,
- мимовільні викидні,
- хронічні сальпінгіти,
- вторинне безпліддя,
- невдалі спроби використання допоміжних репродуктивних технологій.

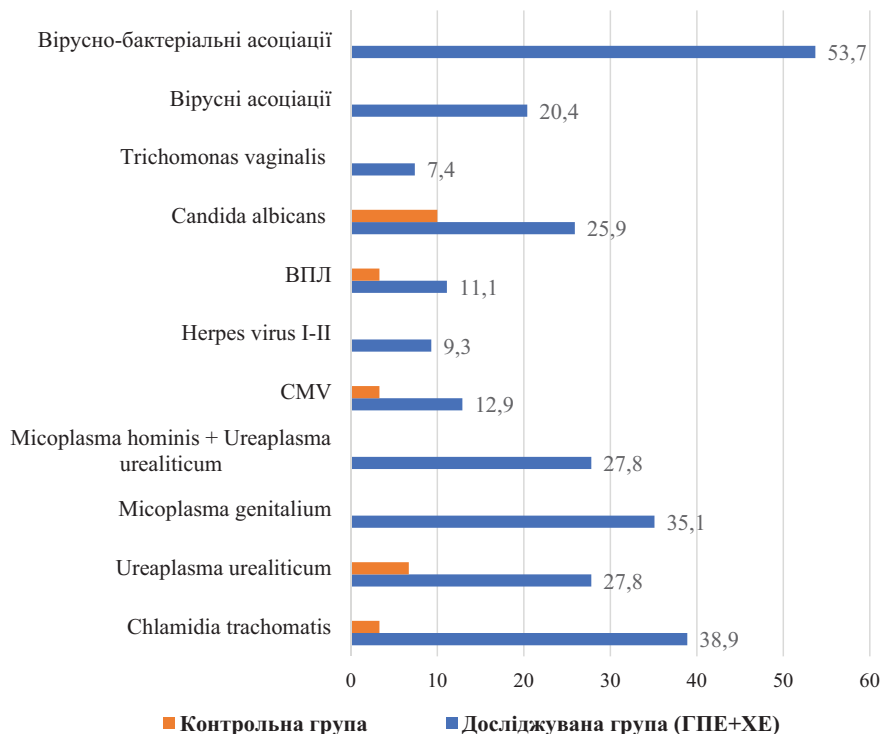


Рис. 1. Частота інфекцій, що передаються статевим шляхом, у пацієнток груп дослідження, %

Також у групі пацієнток з ГПЕ та ХЕ частіше відзначали передракові та фонові процеси шийки матки – у 37 (68,5%) спостереженнях, що досягало при поєднанні із хламідійною інфекцією до 77,8% випадків. У структурі домінували гіпертрофічні рубцеві зміни шийки матки (8 – 21,6%), ендочервіцити (17 – 45,9%), ектопія шийки матки (11 – 29,7%), де у 21 (56,8%) спостереженні виявили хламідіоз та мікст-інфекції TORH-групи. Також у жінок з ГПЕ та ХЕ спостерігали підвищення частки запальних процесів придатків (46 – 85,2%), позаматкової вагітності (9 – 16,7%) порівняно з контрольною групою.

Як демонструють дані рис. 1, в ході дослідження пацієнток основної групи встановлено високий відсоток інфекцій, що передаються статевим шляхом: *Chlamydia trachomatis* – у 38,9%, *Mycoplasma genitalium* – у 35,1%, *Ureaplasma urealyticum* – у 27,8%, *Candida albicans* – у 25,9%, *Trichomonas vaginalis* – у 7,4%, у 40,7% випадків – генітальний герпес, цитомегаловірус та вірус папіломи людини 16-го і 18-го типів (ВПЛ), а також вірусні асоціації, а у більшості – поєднання наведених вище інфекційних чинників – вірусно-бактеріальні асоціації (29 – 53,7%).

У результаті мікроскопічного дослідження у жінок з безпліддям на тлі ГПЕ, поєднаної із запальним фактором, кількість лейкоцитів у мазку не перевищувала 10 у полі зору. У складі мікробіоценозу піхви у всіх жінок, які були залучені до клінічного дослідження, домінували лактобактерії. У 14 (25,9%) жінок з гіперплазією ендометрія та ХЕ та у 24 (80,0%) пацієнток з контрольної групи був виявлений абсолютний нормоценоз. В основній групі дослідження помірний дисбаланс мікробіоти був діагностований у 19 (32,5%) пацієнток, у той час як у контрольній групі аналогічний лабораторний показник було встановлено у 6 (20,0%) жінок. Виражений дисбіоз в обстежених жінок з порушеною репродуктивною функцією на тлі ГПЕ та ХЕ був діагностований у 21 (38,9%) випадку.

З використанням тесту «Фемофлор» також визначали анаеробні умовно-патогенні мікроорганізми. У досліджуваній клінічній групі найбільш часто реєстрували анаеробний дисбіоз – у 29 (72,5%) жінок контрольної групи. У 26 (43,3%) пацієнток із ГПЕ та ХЕ було виявлено анаеробний дисбіоз та у 4 (66,7%) жінок контрольної групи.

Отже, вагінальний нормоценоз вірогідно частіше діагностували у жінок контрольної групи, тоді як порушення нормобіоценозу (дисбіоз) достовірно переважав у пацієнток з ГПЕ та ХЕ, а етіологічними агентами дисбіотичних порушень у піхві у жінок з безпліддям, які були задіяні у нашому клінічному дослідженні, найбільш частіше були гриби роду *Candida* та анаеробні мікроорганізми, асоційовані з бактеріальним вагінозом.

Результати бактеріологічного дослідження продемонстрували за наявності ГПЕ значну частку відхилень у вагінальному біоценозі, що проявляється достовірним зниженням частоти виділень основних кислотоутворюючих лактобацил порівняно зі здоровими пацієнтками. Так, тільки у 23 (42,6%) пацієнток досліджуваної групи були виявлені лактобацили (21 штам) в концентрації $6,2 \pm 1,1$ lg КУО/мл, тоді як у контрольній групі – у 26 (86,7%) у середній концентрації $6,8 \pm 1,2$ lg КУО/мл.

При типуванні видовий склад лактобацил був представлений *L. fermentum* – у 2 (8,6%) жінок у концентрації $5,6 \pm 0,4$ lg КУО/мл, *L. cateniforme* – у 6 (26,1%) жінок у концентрації $7,1 \pm 1,2$ lg КУО/мл, *L. acidophilus* – у 2 (8,6%) осіб у концентрації $6,5 \pm 1,1$ lg КУО/мл, *L. casei* – у 4 (17,4%) пацієнток у концентрації $6,6 \pm 0,5$ lg КУО/мл та *L. brevis* у середній концентрації $5,9 \pm 0,6$ lg КУО/мл визначили у 9 (39,1%) випадках. Водночас лактобацили, що не продукують перекис водню, становили майже

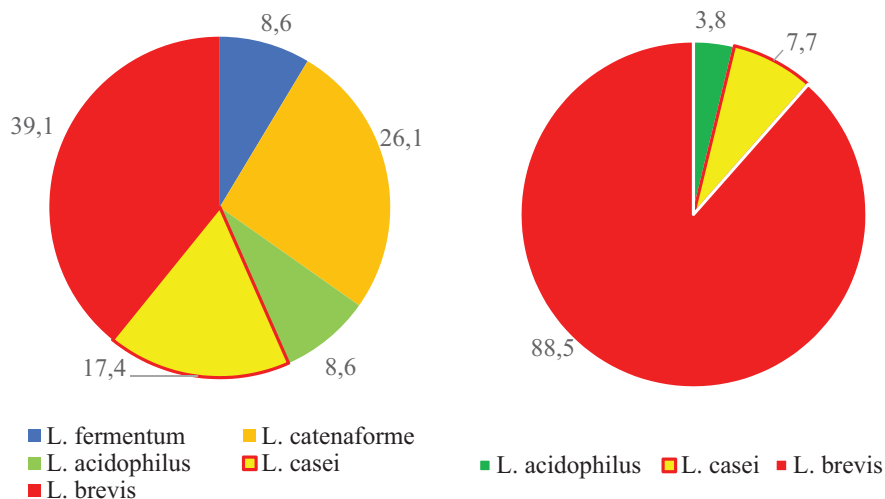


Рис. 2. Видовий склад лактобацил біотопу слизової оболонки піхви у пацієнток з гіперплазією ендометрія та у здорових жінок, %

чверть від всіх виділених штамів (26,0%). Основним видом лактобацил здорових жінок був штам *L. brevis* (88,5%), що продукує перекис водню (рис. 2).

Видовий склад аеробних грампозитивних та грамнегативних бактерій у групі жінок з ГПЕ та ХЕ мав наступні особливості. *Enterococcus sp.* виявлено у 18 (33,3%) жінок у достатньо високій концентрації – $5,4 \pm 1,7$ lg КУО/мл, у 14 (25,9%) пацієнток дещо рідше, але у більшій концентрації висівалися *E. coli* ($5,8 \pm 1,6$ lg КУО/мл), *Staphylococcus sp.* виявлено у 6 (11,1%) жінок з ГПЕ, однак їхня концентрація не перевищувала $3,9 \pm 0,4$ lg КУО/мл, рідко, але у високій концентрації, висівали *Proteus sp.* та *Streptococcus sp.* (3,7% та 5,5% відповідно, у концентрації $7,2 \pm 0,3$ lg КУО/мл та $5,1 \pm 0,6$ lg КУО/мл), *Corynebacterium sp.* у концентрації $4,2 \pm 0,5$ lg КУО/мл виявлено у 3,7% випадків.

Анаеробні мікроорганізми зустрічалися рідко, але у високій концентрації, були представлені *Peptostreptococcus anaerobius* у концентрації $6,3 \pm 0,9$ lg КУО/мл у 1 (1,8%) пацієнтки (рис. 3).

Спектр умовно-патогенних механізмів, виявлених у піхві у жінок контрольної групи, був значимо бідніший. У 12 (40,0%) пацієнток визначали *Enterococcus sp.* у середній концентрації $3,6 \pm 0,8$ lg КУО/мл, у 8 (26,7%) були виділені *Streptococcus sp.* у середній концентрації $2,9 \pm 1,2$ lg КУО/мл, анаеробні мікроорганізми були представлені так само, як у основній групі, видами *Peptostreptococcus* у середній концентрації $3,5 \pm 1,1$ lg КУО/мл у 10 (33,3%) пацієнток.

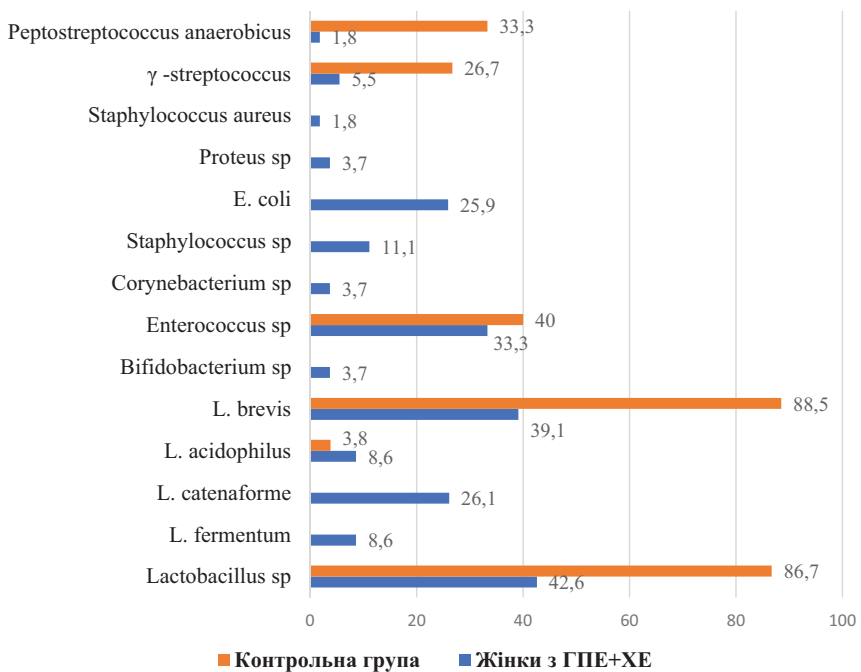


Рис. 3. Видовий склад мікроорганізмів у секреті піхви у пацієнток з гіперплазією ендометрія, поєднаною із хронічним ендометритом, та у жінок контрольної групи, %

Видовий склад мікроорганізмів, визначених у біоматеріалі із каналу шийки матки як основної, так і контрольної групи, був дещо біднішим, ніж у піхві. Так, середня концентрація лактобацил, виділених із каналу шийки матки, у жінок з ГПЕ та ХЕ становила $5,7 \pm 1,4$ lg КУО/мл, для *Enterococcus sp.* – $4,6 \pm 1,3$ lg КУО/мл, для *E. coli* – $5,2 \pm 0,6$ lg КУО/мл.

Згідно з даними досліджень видового складу мікроорганізмів вмісту порожнини матки, домінуючими серед інших, що персистують в ендометрії, були *Staphylococcus spp.* – 22,2%, *Enterococcus sp.* – 18,5%, *Escherichia coli* – 16,7%.

Аналіз структури мікробіоценозу урогенітального тракту жінок з ГПЕ на тлі ХЕ довів, що для переважної більшості пацієнток була характерна присутність аеробно-анаеробної мікрофлори, найпростіших та вірусів – асоціації бактеріальних та вірусних агентів спостерігалися в середньому в 81,4% випадків. Доволі частим супутником ХЕ у даній категорії пацієнток були *Candida albicans* та інші аеробно-анаеробні збудники, які можуть спричинювати розвиток ГПЕ, оскільки часто з'являються на тлі вже зниженого імунітету та додатково супресують клітинну і гуморальну ланки імунітету [7, 12].

Отже, проведене дослідження продемонструвало, що у жінок з гіперплазією ендометрія, поєднаною з ХЕ, мікробіологічні параметри характеризуються високою частотою вірусних та вірусно-бактеріальних асоціацій, значущою часткою дисбіотичних порушень, а також зменшенням лактобактерій на тлі підвищення вмісту представників умовно-патогенної флори. Зниження в якісному та кількісному параметрах штамів лактобактерій також супроводжується нездатністю частини з них продукувати перекис водню, що є необхідною для повноцінної реалізації захисного потенціалу лактобацил.

Із пролікованих пацієнток оптимізованою лікувальною програмою покращення самопочуття, зменшення больових відчуттів та зниження гіперсекреторних патологічних виділень відзначили всі пацієнтки. Результати контрольної пайпель-біопсії з мікробіологічним дослідженням ендометрія через 3 міс після закінчення курсу лікування демонстрували стерильні посіви у 97% проб.

Як демонструють дані, наведені у таблиці, після лікування достовірно збільшувалася кількість пацієнток (83,3%), у яких визначалися лактобацили. Середня концентрація при цьому становила $7,1 \pm 1,2$ Іг КУО/мл, достовірно знизилася середня концентрація умовно-патогенних мікроорганізмів та частота їхнього виявлення.

Показники мікрофлори піхви у жінок з гіперплазією ендометрія у процесі запропонованої лікувальної програми

Вид мікроорганізму	Середні показники до лікування, n=54		Основна група, n=30		Група порівняння, n=24	
	Частота, %	Кількість Іг КУО/мл, $M \pm m$	Після лікування		Після лікування	
			Частота, %	Іг КУО/мл, $M \pm m$	Частота, %	Іг КУО/мл, $M \pm m$
<i>Lactobacillus</i> sp	42,6	$6,2 \pm 1,1$	83,3	$7,1 \pm 1,2$	62,5	$6,3 \pm 0,8$
<i>L. fermentum</i>	8,6	$5,6 \pm 0,4$	16,7	$5,1 \pm 1,1$	8,3	$4,9 \pm 0,4$
<i>L. cateniforme</i>	26,1	$7,1 \pm 1,2$	6,7	$6,8 \pm 0,4$	18,4	$5,9 \pm 1,2$
<i>L. acidophilus</i>	8,6	$6,5 \pm 1,1$	6,7	$5,9 \pm 0,6$	8,3	$4,9 \pm 0,6$
<i>L. brevis</i>	39,1	$5,9 \pm 0,6$	53,3	$4,8 \pm 1,2$	27,5	$3,8 \pm 0,7$
<i>Enterococcus</i> sp	33,3	$5,4 \pm 1,7$	9,0	$3,5 \pm 0,64$	0	0
<i>Corynebacterium</i> sp	3,7	$4,2 \pm 0,5$	0	0	0	0
<i>Staphylococcus</i> sp	11,1	$3,9 \pm 0,4$	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	25,9	$5,8 \pm 1,6$	9,0	$2,2 \pm 0,54$	12,5	$3,9 \pm 0,6$
<i>Proteus</i> sp	3,7	$7,2 \pm 0,3$	0	0	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,8	$3,0 \pm 0$	0	0	0	0
γ -streptococcus	5,5	$5,1 \pm 0,6$	0	0	4,2	$4,3 \pm 0,3$
<i>Peptostreptococcus anaerobicus</i>	1,8	$6,3 \pm 0,9$	2,3	$3,0 \pm 0$	12,5	$3,8 \pm 1,15$

За даними ультразвукового дослідження та доплерометрії кровотоку виражена позитивна динаміка відзначена у 77,8% випадках, що проявлялося покращенням ехоструктури ендометрія та показників гемодинаміки в судинах матки.

Протягом року спостереження спонтанна вагітність настала у 14 (46,7%) із 30 жінок, які отримували прегравідарну підготовку в основній групі, і на момент проведення проміжних висновків закінчилася пролонгуванням гестації без ускладнень першої її половини.

Із 16 жінок, включених у програму ДРТ, вагітність настала у 7 (43,7%), проте в однієї пацієнтки відзначена повторна вагітність, що завмерла, у трьох були ранні репродуктивні втрати. Водночас 16 пацієнток обох груп відтермінували реалізацію своїх репродуктивних планів, проте під час моніторингу параметрів мікробіоти слизової оболонки протягом року не було зафіксовано рецидивів.

ВИСНОВКИ

Комплексне вивчення мікробіоценозу слизових оболонок репродуктивного тракту продемонструвало, що у жінок з гіперплазією ендометрія, поєднаною з ХЕ, мікробіологічні параметри характеризуються високою частотою вірусних та вірусно-бактеріальних асоціацій, значною часткою дисбіотичних порушень, а також зменшенням лактобактерій на фоні підвищення вмісту представників умовно-патогенної флори.

Отримані результати дослідження дозволяють визначити наукове положення щодо важливої ролі інфекційного фактору у розвитку ГПЕ, а нормалізація мікробіоти статевих шляхів є не тільки важливим компонентом лікування гіперпластичних процесів, але і сприяє профілактиці можливих рецидивів.

Проведення прегравідарної підготовки одночасно з оптимізацією програми антибактеріальної терапії з використання раціональних атимікробних засобів, сучасних ферментних препаратів для зменшення інтенсивності фіброзування строми, індивідуалізованої гормональної корекції, засобів, що покращують наслідки ішемії та зміни мікробіоти слизової оболонки, дозволяють відновити морфофункціональні порушення в ендометрії.

Використання бактеріофаготерапії та імуномодуючих засобів в оптимізованій реабілітаційній програмі не означає відмову від антибіотиків, але сприяє обмеженню їх необґрунтованого, невиправданого широкого використання, може претендувати на місце у лікувальній програмі хронічного ендометриту, дозволяє впливати на значущий спектр збудників інфекційно-запального процесу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Характеристика микробиоты слизистой оболочки репродуктивного тракта у пациенток с гиперплазией эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом и оптимизированная программа реабилитационной терапии и прекоцепционной подготовки

И.К. Орищак, О.М. Макачук

Этиология и патогенез гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) на сегодняшний день точно не известны, отдельные стороны патогенеза остаются противоречивыми и дискуссионными.

Цель исследования: оценка микробиоты слизистой оболочки репродуктивного тракта у пациенток с субфертильностью на фоне гиперплазии эндометрия, сочетающейся с хро-

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

ническим эндометритом, и разработка оптимизированной программы лечения и реабилитации.

Материалы и методы. Выполнено комплексное клиничко-лабораторное обследование 54 пациенток репродуктивного возраста с субфертильностью на фоне гиперплазии эндометрия и хронического эндометрита.

Для оценки эффективности терапии сформировано две группы: основная группа – 30 пациенток, получавших оптимизированную программу лечебно-реабилитационных опций, группа сравнения – 24 пациентки, получившие классическую общепринятую терапию.

Для контрольных клиничко-лабораторных и морфологических исследований использовали эндометрий 20 гинекологически здоровых женщин.

Предложена персонализированная программа послеоперационного сопровождения: базовая антибиотикотерапия, дополненная терапией бактеорифагами, противовирусная терапия, иммуномодулирующие, ангиопротекторные и вентонизирующие средства, коррекция последствий ишемии, коррекция метаболических нарушений и восстановление морфофункционального потенциала эндометриальной ткани с использованием индивидуализированной гормональной терапии.

Результаты. ГПЭ стали прерогативой всех пациенток исследуемой группы, причем у 19 (35,2%) регистрировали полипы эндометрия, у 35 (64,8%) – сочетания гиперплазии и полипов.

Результаты бактериологического исследования продемонстрировали значительную долю отклонений в вагинальном биоценозе, что проявляется достоверным снижением частоты выделений основных кислотообразующих лактобацилл по сравнению со здоровыми пациентками.

После использования предложенной лечебной программы улучшение самочувствия, уменьшение болевых ощущений и снижение гиперсекреторных патологических выделений отметили все пациентки, результаты контрольной пайпель-биопсии с микробиологическим исследованием эндометрия через 3 мес после окончания курса лечения зарегистрировали в стерильных посевах 97% проб.

В течение года наблюдения спонтанная беременность из 30 человек, получавших прегравидарную подготовку в основной группе, наступила в 14 (46,7%) случаев, из 16 женщин, включенных в программу ВРТ, беременность наступила у 7 (43,7%).

Выводы. Проведение прегравидарной подготовки наряду с оптимизацией программы антибактериальной терапии с использованием рациональных антимикробных средств, современных ферментных препаратов для уменьшения интенсивности фиброзирования стромы, индивидуализированной гормональной коррекции, средств, улучшающих последствия ишемии, и изменения микробиоты слизистой оболочки позволяют восстановить морфофункциональные нарушения в эндометрии.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит, параметры микробиоты слизистой оболочки репродуктивного тракта, лечение, бактеорифаготерапия, прегравидарная подготовка.

Characteristics of the reproductive mucosa microbiota in patients with endometrial hyperplasia in combination with chronic endometritis and an optimized program of rehabilitation therapy and preconception training *I.K. Orishchak, O.M. Makarchuk*

The etiology and pathogenesis of hyperplastic processes of the endometrium (HPE) are currently unclear, some aspects of the pathogenesis remain controversial and debatable.

The objective: was to evaluate the microbiota of the reproductive mucosa in patients with subfertility on the background of endometrial hyperplasia combined with chronic endometritis, and to develop an optimized treatment and rehabilitation program.

Materials and methods. A comprehensive clinical and laboratory examination of 54 patients of reproductive age with subfertility on the background of endometrial hyperplasia and chronic endometritis was performed.

Two groups were formed to evaluate the effectiveness: the main group - 30 patients who received an optimized program of treatment and rehabilitation options, the comparison group – 24 patients who received classic conventional therapy.

The endometrium of 20 gynecologically healthy women was used for control clinical-laboratory and morphological examinations.

The personalized program of postoperative support is offered: basic antibiotic therapy, supplemented with bacteriophage therapy, antiviral therapy, immunomodulatory, angioprotective and venotonizing agents, correction of ischemia, correction of metabolic disorders, restoration of morphofunctional potential of endometrial tissue with the use of individualized hormone therapy was proposed.

Results. HPE became the prerogative of all patients in the study group, and in 19 (35.2%) endometrial polyps were registered, in 35 (64.8%) a combination of hyperplasia and polyps.

The results of bacteriological research showed a significant proportion of abnormalities in vaginal biocinosis, which is manifested by a significant reduction in the frequency of secretions of major acid-forming lactobacilli compared with healthy patients.

After using the proposed treatment program to improve well-being, reduce pain and reduce hypersecretory abnormalities were noted by all patients, the results of control pipelle biopsy with microbiological examination of the endometrium 3 months after the end of treatment showed sterile cultures in 97% of samples.

During the year of observation, spontaneous pregnancy out of 30 people who received pre-pregnancy training in the main group occurred in 14 (46.7% of cases), and of the 16 women enrolled in the ART program, 7 (43.7%) became pregnant.

Conclusions. A comprehensive study of the microbiocenosis of the mucous membranes of the reproductive tract showed that in women with endometrial hyperplasia combined with CE, microbiological parameters are characterized by a high frequency of viral and viral-bacterial associations, a significant proportion of dysbiotic disorders. Carrying out pregravid preparation along with optimizing the antibacterial therapy program using rational antimicrobial agents, modern enzyme preparations to reduce the intensity of stroma fibrosis, individualized hormonal correction, agents that improve the effects of ischemia and changes in mucosal microbiota, allow to restore morphofunctional disorders in the endometrium.

Keywords: endometrial hyperplasia, chronic endometritis, parameters of the microbiota of the reproductive tract mucosa, treatment, bacteriophage therapy, pregravid preparation.

Відомості про авторів

Оріщак Ірина Костянтинівна – Кафедра акушерства та гінекології ПО Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ; тел.: (097) 643-30-00. E-mail: Irynahenyk@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-0528-7613

Макарчук Оксана Михайлівна – Кафедра акушерства та гінекології ПО Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ; тел.: (050) 521-01-92. E-mail: o_makarchuk@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-5423-4377

Сведения об авторах

Орищак Ирина Константиновна – Кафедра акушерства и гинекологии ПО Ивано-Франковского национального медицинского университета, г. Ивано-Франковск; тел.: (097) 643-30-00. E-mail: Irynahenyk@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-0528-7613

Макарчук Оксана Михайловна – Кафедра акушерства и гинекологии ПО Ивано-Франковского национального медицинского университета, г. Ивано-Франковск; тел.: (050) 521-01-92. E-mail: o_makarchuk@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-5423-4377

Information about the autor

Orishchak Iryna K. – Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankovsk; tel.: (097) 643-30-00. *E-mail: Irynahenyk@gmail.com*

ORCID ID: 0000-0003-0528-7613

Makarchuk Oksana M. – Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankovsk; tel.: 050) 521-01-92. *E-mail: o_makarchuk@ukr.net*

ORCID ID: 0000-0002-5423-4377

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Boichuk AV, Shadrina VS, Vereshchahina TV. (2019). Hyperplasia of endometrium – a modern system-pathogenetic view on the problem (Literature review). *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 1:67–72. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.9906>
- Chaika H, Yaremchuk L, Karetna A. (2017). Optimization of treatment and rehabilitation reproductive function of women with hyperplasia endometrial background inflammatory diseases of the pelvic organs. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 21(1);2:302-306. DOI: <https://reports-vnmedical.com.ua/index.php/journal/article/view/137>
- Derkach S, Gorodnicka N, Kutsaj N, Gabisheva L, Kotsar O. (2020). Antibiotic resistant and phagosensitivity of regional strains-causative agents of pyo-inflammatory diseases (S. aureus and P. aeruginosa). *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 24(1):6-11. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(1\)-01](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-01)
- Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. (2018). Endometritis: new time, new concepts. *Fertility and Sterility*. 110(3):344-350. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012
- Lin DM, Koskella B, Lin HC. (2017). Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 8(3):162–173. DOI: 10.4292/wjgpt.v8.i3.162.
- Lisiana TO, Ponomarova IG, Kovalchuk OA, Katsalap OM, Gorbane NE. (2017). Characteristics of dysbiotic disturbances of state ways in women with hyperplastic processes and polyps endometrium. *World of Medicine and Biology*. 4(62):54-58. DOI: 10.26724 / 2079-8334-2017-4-62-54-58
- Luepke KH, Suda KJ, Boucher H, Russo RL, Bonney MW, Hunt TD, Mohr JF. (2017). Past, Present, and Future of Antibacterial Economics: Increasing Bacterial Resistance, Limited Antibiotic Pipeline, and Societal Implications. *Pharmacotherapy*. 37:71–84. DOI: 10.1002/phar.1868.
- Maciejewska B, Olszak T, Drulis-Kawa Z. (2018). Applications of bacteriophages versus phage enzymes to combat and cure bacterial infections: an ambitious and also a realistic application? *Applied Microbiology and Biotechnology*. 102:2563–2581. DOI: 10.1007/s00253-018-8811-1
- Roach DR, Leung CY, Henry M, Morello E, Singh D, Di Santo JP, Weitz JS, Debarbieux L. (2017). Synergy between the host immune system and bacteriophage is essential for successful phage therapy against an acute respiratory pathogen. *Cell host & microbe*. 22(1):38–47.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2017.06.018
- Rohde C, Wittmann J, Kutter E. (2018). Bacteriophages: a therapy concept against multi- drug-resistant bacteria. *Surgical infections*. 19(8):737–744. <https://doi.org/10.1089/sur.2018.184>
- Van Belleghem JD, Merabishvili M, Vergauwen B, Lavigne R, Vanechoutte M. (2017). A comparative study of different strategies for removal of endotoxins from bacteriophage preparations. *Journal of Microbiological Methods*. 132:153–159. DOI: 10.1016/j.mimet.2016.11.020
- Vovk IB, Horban NY, Lysiana TA, Netreba NI, Ponomariova NH. (2019). The role of the inflammatory factor in the genesis of hyperplastic changes of endometrium in women of reproductive age. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 1:73–80. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.10180>
- Wagemans OJ, Pirnay JP, Di Luca M, Gonzalez-Moreno M, Lavigne R, Trampuz A, Moriarty TF, Metsemakers W-J. (2020). Bacteriophage therapy as a treatment strategy for orthopaedic-device-related infections: where do we stand? *European Cells and Materials*. 2020;39:193–210. DOI: 10.22203/eCM.v039.a13 J