

УДК 618.177-089.888.11-053.88:618.2-079.5-039.11:618.15-008.8-076-078
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10888554>

ЦЕРВІКО-ВАГІНАЛЬНЕ ЗДОРОВ'Я НАПРИКІНЦІ ПЕРШОГО ТРИМЕСТРУ ВАГІТНОСТІ, ІНДУКОВАНОЇ У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ, У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

¹Ханча Ф. О., ²Носенко О. М.

¹Донецький національний медичний університет, Кропивницький, Україна,
²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

ЦЕРВИКО-ВАГИНАЛЬНОЕ ЗДОРОВЬЕ В КОНЦЕ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

¹Ханча Ф. О., ²Носенко Е. Н.

¹Донецкий национальный медицинский университет, Кропивницкий, Украина,
²Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

CERVICO-VAGINAL HEALTH DURING PREGNANCY INDUCED IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS IN WOMEN OF ADVANCED REPRODUCTIVE AGE

¹Khancha F. O., ²Nosenko O. M.

¹Donetsk National Medical University, Kropivnytskyi, Ukraine,
²Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine,

Summary/Резюме

The purpose of the study is to assess the state of the cervicovaginal microbiota in women of late reproductive age at the end of the first trimester of pregnancy induced in assisted reproductive technology (ART) programs. Material and methods. Under observation were 123 women with infertility cured in ART cycles, of which 65 were pregnant women of late reproductive age, 58 women of active reproductive age. The control group consisted of 57 pregnant women of late reproductive age after the natural concept. All women's pregnancies ended in childbirth. pH-metry, microscopy and cultural examination of urogenital secretions were performed at 12-13 weeks of pregnancy. *Results.* Studies of the cervicovaginal microbiota in women of late reproductive age at the end of the first trimester of pregnancy induced in ART programs showed the following differences from that in pregnant women of late reproductive age after the natural concept: an increase in the number of cases of the presence of an increased number of leukocytes in the field of view during microscopy of discharge from cervical canal and vagina; an increased number of pregnant women with a moderate number of epithelial cells in the field of view when examining discharge from the cervical canal and vagina; more often the cervicovaginal microflora was rod-like and less often mixed; high frequency during bacteriological examination of urogenital discharges of the presence of *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus haemolyticus*. *Conclusions.* The cervicovaginal microbiota of women of late reproductive age at the end of the first trimester of pregnancy

induced in ART programs is characterized by more pronounced dysbiotic and inflammatory changes compared to pregnant women of late reproductive age after a natural concept, which requires timely diagnosis and therapeutic and preventive correction.

Key words: *late reproductive age, assisted reproductive technologies, induced pregnancy, first trimester, cervicovaginal microbiota, pH-metry, microscopy and cultural examination of urogenital secretions.*

Мета дослідження – оцінити стан цервіко-вагінальної мікробіоти у жінок пізнього репродуктивного віку наприкінці першого триместру вагітності, індукованої у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). *Матеріал та методи.* Під спостереженням знаходилося 123 жінки з вилікуванням в циклах ДРТ безпліддям, з яких 65 вагітних пізнього репродуктивного віку, 58 жінок активного репродуктивного віку. Контрольну групу склали 57 вагітних пізнього репродуктивного віку після природньої концепції. У всіх жінок вагітність закінчилася пологами. Провели рН-метрію, мікроскопію та культуральне дослідження уrogenітальних виділень у 12-13 тижнів вагітності. *Результати.* Проведені дослідження цервіко-вагінальної мікробіоти у жінок пізнього репродуктивного віку наприкінці першого триместру вагітності, індукованої у програмах ДРТ, показали наступні відмінності від такої у вагітних пізнього репродуктивного віку після природньої концепції: збільшення числа випадків наявності підвищеної кількості лейкоцитів в полі зору при мікроскопії виділень з цервікального каналу та вагінального секрету; збільшену чисельність вагітних з помірною кількістю епітеліоцитів в полі зору при дослідженні виділень з цервікального каналу та піхви; частіше цервіко-вагінальна мікрофлора була паличковою і рідше змішаною; більша частота при проведенні бактеріологічного дослідження уrogenітальних виділень наявності *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus haemolyticus*. *Висновки.* Цервіко-вагінальна мікробіота жінок пізнього репродуктивного віку наприкінці першого триместру вагітності, індукованої в програмах ДРТ, характеризується більш вираженими дисбіотичними та запальними змінами порівняно з вагітними пізнього репродуктивного віку після природньої концепції, що потребує своєчасної діагностики та лікувально-профілактичної корекції.

Ключові слова: *пізній репродуктивний вік, допоміжні репродуктивні технології, індукована вагітність, перший триместр, цервіко-вагінальна мікробіота, рН-метрія, мікроскопія та культуральне дослідження уrogenітальних виділень.*

Цель исследования – оценить состояние цервико-вагинальной микробиоты у женщин позднего репродуктивного возраста в конце первого триместра беременности, индуцированной в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). *Материал и методы.* Под наблюдением находилось 123 женщины с вылеченным в циклах ВРТ бесплодием, из которых 65 беременных позднего репродуктивного возраста, 58 женщин активного репродуктивного возраста. Контрольную группу составили 57 беременных позднего репродуктивного возраста после природной концепции. У всех женщин беременность окончилась родами. Проводили рН-метрию, микроскопию и культуральное исследование урогенитальных выделений в 12-13 недель беременности. *Результаты.* Проведенные исследования цервико-вагинальной микробиоты у женщин позднего репродуктивного возраста в конце первого триместра беременности, индуцированной в программах ВРТ, показали следующие отличия от таковой у беременных позднего репродуктивного возраста после естественной концепции: увеличение числа случаев наличия повышенного количества лейкоцитов в поле зрения при микроскопии выделений из цервикального канала и влага-

лища; увеличенную численность беременных с умеренным количеством эпителиоцитов в поле зрения при исследовании выделений из цервикального канала и влагалища; чаще цервико-влагалищная микрофлора была палочковой и реже – смешанной; большая частота при проведении бактериологического исследования урогенитальных выделений наличия *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus haemolyticus*. **Выводы.** Цервико-вагинальная микробиота женщин позднего репродуктивного возраста в конце первого триместра беременности, индуцированной в программах ВРТ, характеризуется более выраженными дисбиотическими и воспалительными изменениями по сравнению с беременными позднего репродуктивного возраста после естественной концепции, что требует своевременной диагностики и лечебно-профилактической коррекции.

Ключевые слова: поздний репродуктивный возраст, вспомогательные репродуктивные технологии, индуцированная беременность, первый триместр, цервико-вагинальная микробиота, pH-метрия, микроскопия и культурное исследование урогенитальных выделений.

Вважається, що баланс між різними видами бактерій є важливим для оптимального вагінального здоров'я [1, 2]. Хоча представники *Lactobacillus spp.* найчастіше є домінуючими видами у піхві, існують значні відмінності в нормальній мікробіоті між окремими особами, етнічними групами та навіть у однієї людини в різних ситуаціях, таких як менструація, овуляція, статевий акт та вагітність [3, 4]. Крім того, структуру та склад мікроорганізмів, що мешкають у жіночому репродуктивному тракті, пов'язують із результатами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [1, 5].

Сучасна тенденція відкладення планування вагітності до більш пізнього віку призвела до збільшення використання ДРТ. Внаслідок цього генітальна мікробіота та її вплив на фертильність (а точніше на успіх ДРТ) викликали величезний інтерес в останні роки.

Так J. M. Fettweis et al. (2019) [6] довели, що жінки, які народили передчасно, мають значно нижчі вагінальні рівні *Lactobacillus crispatus* та більшу кількість *Prevotella*. M. M. Haque et al. (2017) [7] дійшли висновку, що існують значні відмінності між вагінальними мікробіомами «першого триместру», отриманими від жінок із терміновими та передчасними пологами.

Недавній метааналіз прийшов до

висновку, що ризик передчасних пологів при одноплідній вагітності в результаті ЕКЗ/ІКСІ значно вищий, ніж при спонтанно зачатій одноплідній вагітності [8].

Передчасний розрив оболонок (ПРПО) є ще одним несприятливим ускладненням вагітності, тісно пов'язаним із дисбалансом вагінальної мікробіоти [9, 10]. ПРПО тісно асоціюється із захворюваністю матері та новонародженого, наприклад, зі значно нижчою масою тіла при народженні та гестаційним віком, раннім початком неонатального сепсису, фуніцитом, ендометритом, хоріоамніонітом, інфекцією сечовивідних шляхів та післяпологовою бактеріємією [9, 11].

Інтраамніотична інфекція (ІАІ) є серйозним ускладненням вагітності, яке може призвести до передчасних пологів, дистресу плода та внутрішньоутробної смерті. Це викликано піднесенням патогенних мікроорганізмів з піхви в амніотичну порожнину, що призводить до запальної реакції та потенційно шкідливих наслідків як для матері, так і для плоду. Існує все більше доказів того, що зміни у вагінальній мікробіоті можуть сприяти розвитку ІАІ, підкреслюючи важливість розуміння ролі вагінальної мікробіоти під час вагітності [12, 13].

Прееклампсія, руйнівний несприятливий результат вагітності, є однією з найсерйозніших причин захворюваності

та смертності для здоров'я матері та плоду. Патогенез прееклампсії досі точно не з'ясований. Деякі теорії припускають, що до розвитку цього захворювання може бути залучений хронічний запальний стан. Порушення вагінальної мікробіоти може сприяти таким несприятливим результатам вагітності, беручи участь у розвитку хронічних запальних процесів [14, 15].

Своєчасне виявлення та лікування дисбалансу вагінальної мікробіоти у вагітних жінок є критично важливими для забезпечення позитивних результатів вагітності. Рання діагностика стану цервіко-вагінальної мікробіоти та відповідна при необхідності корекція можуть запобігти несприятливим результатам індукованої в циклах ДРТ вагітності, таким як викидні, передчасні пологи, низька вага при народженні, ПРПО та ІАІ.

Мета дослідження – оцінити стан цервіко-вагінальної мікробіоти у жінок пізнього репродуктивного віку наприкінці першого триместру вагітності, індукованої у програмах допоміжних репродуктивних технологій

Матеріал та методи

Дослідження проводилося на базі кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету з 2020 по 2023 рік, є фрагментом науково-дослідної теми «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (№ д/р 0117U007494), ухвалено Комісією з питань біоетики ОНМеду (протокол № 31 від 31 травня 2021 року), виконувалося з дотриманням принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей. Клінічними базами дослідження були ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса» м. Одеси, ТОВ «Профільна лікарня AIRMED» м. Одеси, КНП «Пологовий будинок № 7»

Одеської міської ради.

Під спостереженням знаходилося 123 жінки з вилікуванням в циклах ДРТ безпліддям, з яких 65 вагітних пізнього репродуктивного віку групи I, 58 жінок активного репродуктивного віку групи II. Контрольну групу К склали 57 вагітних пізнього репродуктивного віку після природної концепції. У всіх жінок вагітність закінчилася пологами.

Мікробіологічне дослідження цервіко-вагінальної мікробіоти проводили у 12-13 тижнів вагітності після закінчення у групах I і II підтримки вагітності вагінальними формами мікронізованого прогестерону.

Проведення рН-метрії урогенітальних виділень здійснювали за допомогою «Тест-смужки Citolab рН для визначення рН вагінального середовища» ТОВ «НВК «ФАРМАСКО», Україна) з можливістю його визначення в діапазоні від 4,0 до 7,0 з кроком поділу 0,2-0,3-0,5 (норма 4,0–4,4). Тест заснований на принципі методу сухої хімії. Після абсорбування зразка на паперовій частини тест-смужки відбувається хімічна реакція і колір тестової зони змінюється в залежності від рівня рН. Шкала оцінки результатів представлена кольорами від темно-жовтого до темно-синього. У тесті використані такі реагенти, як метиленовий червоний і бромтимоловий синій.

При бактеріоскопії проводили світлову мікроскопію урогенітальних мазків, забарвлених по Граму.

При культуральному дослідженні виділення та ідентифікацію аеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів здійснювали класичним мікробіологічними методом з використанням відповідних поживних середовищ і визначенням роду та виду бактерій за допомогою тест-систем «PLIVA-LachemaDiagnostika sro» (Чеська республіка).

При статистичному аналізі розраховували середнє (М) та похибку стандартного відхилення ($\pm$ SEM). Для порівнян-

ня безперервних фонових змінних між групами вагітних використовували t -тест із двома вибірками та U -тест Манна-Уїтні; для порівняння категоріальних змінних – критерій χ^2 , точний критерій Фішера, ставлення шансів (СШ), 95 % довірчий інтервал [95%ДІ].

Результати та їх обговорення

Середній вік обстежених жінок з вилікуваним безпліддям групи I був $38,71 \pm 0,54$ років ($p_{I-II} < 0,01$, $p_{I-K} > 0,05$), групи II – $30,86 \pm 0,38$ років ($p_{II-K} < 0,01$), групи K – $37,65 \pm 0,29$ років, індекс маси тіла відповідно – $24,32 \pm 0,58$ кг/м² ($p_{I-K} > 0,05$), $23,47 \pm 0,66$ кг/м² ($p_{II-K} > 0,05$), $24,27 \pm 0,73$ кг/м².

Нормальна піхва вкрита тонким шаром прозорої рідини, широко відомої як вагінальний секрет. Виходячи з кількох опублікованих досліджень, нормальний рН вагінального секрету для жінок дітородного віку різних етнічних груп коливається від 3,8 до 5,0, що є характерним для помірно кислого середовища

[16]. Відповідно критеріям Амселя нормоценоз піхви характеризується $pH < 4,5$ [17]. Відповідно інструкції до використання «Тест-смужок Citolab pH для визначення рН вагінального середовища» верхньою межею норми запропоновано рН 4,4. Багато факторів можуть призвести до змін або дисбалансу значення рН вагінального середовища, у тому числі застосування гормональних препаратів, репродуктивне старіння [16-18]. Проведення рН-метрії вагінального середовища у 12-13 тижнів вагітності у досліджуваних групах показало, що $pH > 4,4$ у групі I відмічали у 25 (38,46%) жінок (СШ_{I-II} 0,4735 [0,230-0,974], $p_{I-II} < 0,03$; СШ_{I-K} 1,354 [0,640-2,865], $p_{I-K} > 0,05$), у групі II – у 33 (56,90%) (СШ_{II-K} 2,860 [1,334-6,133], $p_{II-K} < 0,01$), у групі K – у 18 (31,58%) (рис.1).

Середня кількість лейкоцитів в полі зору при дослідженні виділень з цервікального каналу у групі I складала $18,51 \pm 3,14$ ($p_{I-II} < 0,01$, $p_{I-K} < 0,01$), у групі II – $27,02 \pm 3,57$ ($p_{II-K} < 0,01$), у групі K – $12,13 \pm 2,07$, при дослідженні вагінальних виділень – відповідно $18,17 \pm 2,82$ ($p_{I-II} < 0,01$, $p_{I-K} < 0,01$), $23,84 \pm 3,37$ ($p_{II-K} < 0,01$) і $14,82 \pm 2,36$ (рис. 2).

Підвищена кількість лейкоцитів у цервікальних та вагінальних мазках свідчить за наявність запалення у вигляді цервіциту або вагініту. Кількість вагітних з підвищеною кількістю лейкоцитів в полі зору при дослідженні виділень з цервікального каналу у групі I складала 17 (26,15%) (СШ_{I-II} 0,354 [0,166-0,754], $p_{I-II} < 0,01$; СШ_{I-K} 1,1987 [0,523-2,749], $p_{I-K} > 0,05$), у групі II – 29 (50,00%) (СШ_{II-K} 3,385 [1,514-7,569], $p_{II-K} < 0,01$), у групі K – 13 (22,81%), при дослідженні вагінальних виділень відповідно 16 (24,62%) (СШ_{I-II} 0,355 [0,160-0,790], $p_{I-II} < 0,02$; СШ_{I-K} 1,0029 [0,439-2,291], $p_{I-K} > 0,05$), 23 (39,66%) (СШ_{II-K}

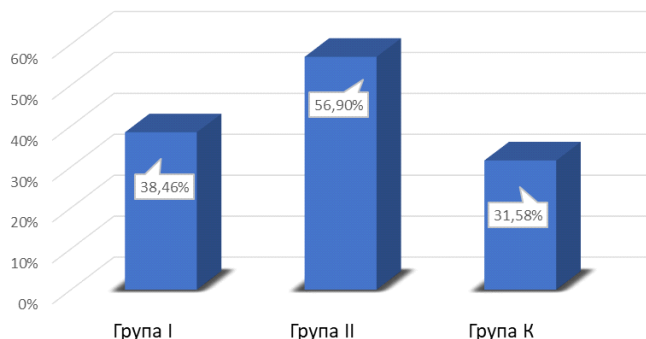


Рис. 1 Чисельність вагітних при терміні гестації 12-13 тижнів з рН вагінального середовища понад 4,4.

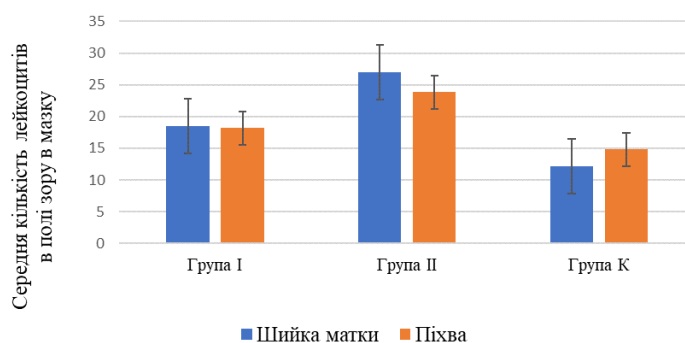


Рис. 2 Середня кількість лейкоцитів в полі зору мікроскопу при проведенні бактеріоскопії цервікальних та вагінальних виділень у вагітних досліджуваних груп у 12-13 тижнів вагітності.

2,018 [0,907-4,493], $p_{II-K} > 0,05$), 14 (24,56%) (рис. 3).

Підвищена кількість епітеліальних клітин в мазках цервіко-вагінальних виділень виникає внаслідок надлишкового злущення дистрофічно змінених епітеліоцитів і спостерігається при наявності цервіко-вагінального дисбіозу. Кількість вагітних з малою кількістю епітеліоцитів в полі зору при дослідженні виділень з цервікального каналу у групі I складала 14 (21,54%) (CS_{I-II} 0,549 [0,245-1,232], $p_{I-II} > 0,05$; CS_{I-K} 0,437 [0,197-0,969], $p_{I-K} < 0,05$), у групі II – 19 (32,76%) (CS_{II-K} 0,775 [0,361-1,665], $p_{II-K} > 0,05$), у групі K – 22 (38,60%), при дослідженні вагінальних виділень відповідно – 7 (10,77%) (CS_{I-II} 0,579 [0,205-1,637], $p_{I-II} > 0,05$; CS_{I-K} 0,437 [0,197-0,968], $p_{I-K} < 0,05$), 10 (17,24%) (CS_{II-K} 0,178 [0,069-0,460], $p_{II-K} < 0,01$), 23 (40,35%) (рис. 4).

Чисельність вагітних з помірною кількістю епітеліоцитів в полі зору при дослідженні виділень з цервікального каналу у групі I дорівнювала 51 (78,46%) (CS_{I-II} 1,917 [0,860-4,275], $p_{I-II} > 0,05$; CS_{I-K} 7,286 [3,247-16,346], $p_{I-K} < 0,01$), у групі II – 38 (65,52%) (CS_{II-K} 3,800 [1,755-8,226], $p_{II-K} < 0,01$), у групі K – 19 (33,93%), при дослідженні вагінальних виділень відповідно – 56 (86,15%) (CS_{I-II} 1,798 [0,705-4,584], $p_{I-II} > 0,05$; CS_{I-K} 12,444 [5,091-30,417], $p_{I-K} < 0,01$), 45 (77,59%) (CS_{II-K} 6,923 [3,027-15,832], $p_{II-K} < 0,01$), 19 (33,93%) (див. рис. 4).

Кількість вагітних зі значною кількістю епітеліоцитів в полі зору при дослідженні виділень з цервікального каналу у групі I була 0 (0,00%) ($p_{I-II} > 0,05$; $p_{I-K} < 0,01$), у групі II – 1 (1,72%) ($p_{II-K} < 0,01$), у групі K – 15 (26,32%), при дослідженні вагінальних виділень відповідно – 2 (3,08%) ($p_{I-II} > 0,05$; $p_{I-K} < 0,01$), 3 (5,17%) ($p_{II-K} < 0,01$), 14 (24,56%) (див. рис. 4).

У всіх досліджуваних групах вагітних з терміном гестації 12-13 тижнів переважали жінки з паличковою цервіко-вагінальною мікрофлорою. Паличкову цервіко-вагінальну мікрофлору реєстрували у 55 (84,62%) жінок групи I (CS_{I-II} 0,880 [0,322-2,405], $p_{I-II} > 0,05$; CS_{I-K} 3,208 [1,355-7,600], $p_{I-K} < 0,01$), у 50 (86,21%) групи II (CS_{II-K} 3,646 [1,453-9,150], $p_{II-K} < 0,01$), у 36 (63,16%) групи K; змішану цервіко-вагінальну мікрофлору – відповідно у 10 (15,38%) (CS_{I-II} 1,325 [0,469-3,742], $p_{I-II} > 0,05$; CS_{I-K} 0,3364 [0,142-0,800], $p_{I-K} < 0,02$), у 7 (12,07%) (CS_{II-K} 0,254

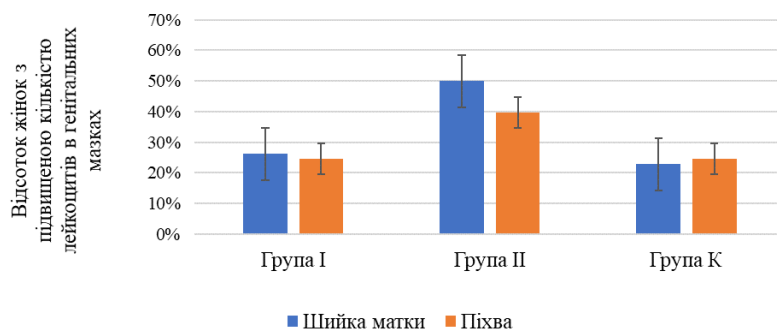


Рис. 3 Відсоток жінок в досліджуваних групах з підвищеною кількістю лейкоцитів в полі зору мікроскопу при проведенні бактеріоскопії цервіко-вагінальних виділень у 12-13 тижнів вагітності.

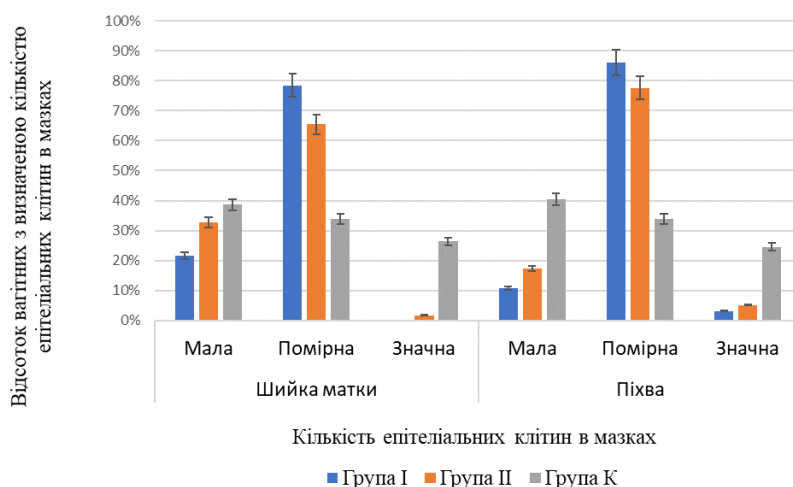


Рис. 4 Розподіл жінок з різною кількістю епітеліальних клітин у вагінальних та цервікальних мазках в досліджуваних групах при проведенні бактеріоскопії у 12-13 тижнів вагітності.

[0,097-0,663], $p_{I-K} < 0,01$), у 20 (35,08%); кокову цервіко-вагінальну мікрофлору – у 0 (0,00%) ($p_{I-II} > 0,05$; $p_{I-K} > 0,05$), у 1 (1,72%) ($p_{II-K} > 0,05$) та у 1 (1,75 %) (рис. 5).

При проведенні культурального дослідження урогенітальних виділень встановлено, що вагітних пізнього репродуктивного віку з індукованою в циклах ДРТ вагітністю від вагітних пізнього репродуктивного віку після природної концепції відрізняла більша частота наявності *Enterococcus faecium* (29,23 % проти 3,51%; СШ 11,359 [2,512-51,352]), *Enterococcus faecalis* (29,23 % проти 12,28%; СШ 2,950 [1,136-7,664]), *Staphylococcus haemolyticus* (9,23% проти 0,00%, $p_{I-K} < 0,01$). Спектр виявлених бактерій при культуральному дослідженні урогенітальних виділень у вагітних I і II груп не мав вірогідних відмінностей. Характерною особливістю урогенітальної мікробіоти вагітних усіх досліджуваних груп була присутність грибів роду *Candida*: у групі I - у 12 (18,46%) випадках ($p_{I-II} > 0,05$; $p_{I-K} > 0,05$), у групі II – у 14 (24,14%) ($p_{II-K} > 0,05$), у групі К – у 15 (26,79%) ($p > 0,05$) (табл.).

Проведені дослідження цервіко-вагінальної мікробіоти у жінок пізнього репродуктивного віку наприкінці першого триместру вагітності, індукованої у програмах ДРТ, показали наступні відмінності від такої у вагітних пізнього репродуктивного віку після природної концепції:

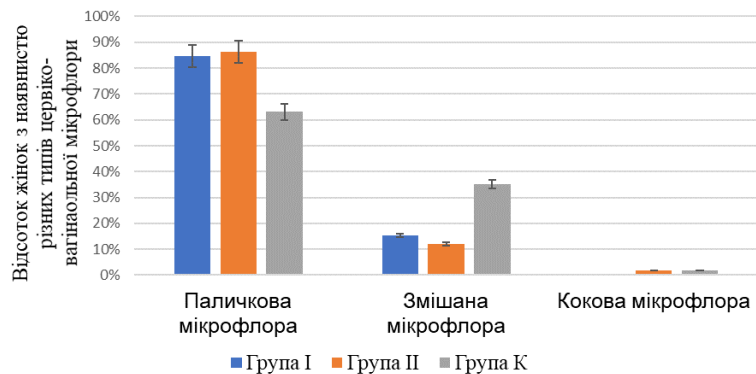


Рис. 5 Розподіл вагітних в залежності від типу цервіко-вагінальної мікрофлори у досліджуваних групах.

збільшення числа випадків наявності підвищеної кількості лейкоцитів в полі зору при мікроскопії виділень з цервікального каналу та вагінального секрету; збільшену чисельність вагітних з помірною кількістю епітеліоцитів в полі зору при дослідженні виділень з цервікального каналу та піхви; частіше цервіко-вагінальна мікрофлора була паличковою і рідше змішаною; більша частота при проведенні бактеріологічного дослідження урогенітальних виділень наявності *Enterococcus faecium*, *Enterococcus*

Таблиця

Спектр виявлених бактерій при культуральному дослідженні урогенітальних виділень у вагітних досліджуваних груп

Мікроорганізм	Група I, n=65	Група II, n=58	Група K, n=57
<i>Enterococcus faecium</i>	19(29,23) ^к	14(24,14) ^к	2(3,51)
<i>Enterococcus faecalis</i>	19(29,23) ^к	10(17,24)	7(12,28)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0(0,00)	0(0,00)	2(3,52)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6(9,23)	7(12,07) ^к	1(1,75)
<i>Escherichia coli</i>	8(12,31)	7(12,07)	6(10,53)
<i>Proteus mirabilis</i>	0(0,00)	1(1,72)	0(0,00)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10(15,38)	6(10,34)	7(12,50)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0(0,00)	0(0,00)	2(3,51)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	6(9,23) ^к	3(5,17)	0(0,00)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2(3,08)	0(0,00)	0(0,00)
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	8(12,31)	5(8,62)	4(7,02)
<i>Staphylococcus epidermiicus</i>	0(0,00)	1(1,72)	3(5,26)
<i>Corynebacterium</i>	0(0,00)	0(0,00)	3(5,26)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	2(3,08)	2(3,45)	2(3,51)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4(6,15)	2(3,45)	0(0,00)
Гриби роду <i>Candida</i>	12(18,46)	14(24,14)	15(26,79)

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з показниками групи K ($p < 0,05$).

faecalis та *Staphylococcus haemolyticus*. Виявлені зміни можна пояснити наявністю в анамнезі у більшості жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою в циклах ДРТ вагітністю хронічних запальних захворювань геніталій, при яких, не дивлячись на передконцепційну санацію, проведення гормональної підтримки вагітності у першому триместрі приводило до рецидиву аномальних змін у цервіко-вагінальній мікробіоті та появі явищ дисбіозу та запальної реакції. Окрім того, інтенсивне застосування гормональних препаратів під час контрольованої стимуляції овуляції, підтримки лютеїнової фази і вагітності у першому триместрі може сприяти аномальним змінам у стані цервіко-вагінальної мікробіоти під кінець першого триместру індукованої вагітності. Було виявлено, що фактори фертильності, пов'язані з рівнями репродуктивних гормонів, змінюють вагінальний мікробіом у жінок репродуктивного віку, виявляючи меншу кількість видів *Lactobacillus spp.* у жінок з вищими рівнями естрадіолу (E_2) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і вищою концентрацією патогенних бактерій [19].

У проведеному дослідженні вагітних пізнього репродуктивного віку після ДРТ від жінок активного репродуктивного віку з вагітністю після ДРТ наприкінці першого триместру відрізняли менша кількість жінок з $pH > 4,4$ вагінального середовища; менша середня кількість лейкоцитів в полі зору при дослідженні виділень з цервікального каналу та піхви; менша частота випадків наявності підвищеної кількості лейкоцитів в полі зору при мікроскопії виділень з цервікального каналу та вагінального секрету.

Неможливо переоцінити важливість виявлення вагітних жінок із високим ризиком несприятливих перинатальних наслідків через незбалансовану мікробіоту піхви та визначення того, коли та як їх лікувати. Тому вкрай важливо виявити жінок із дисбалансом вагінальної мікробіоти та забезпечити відповідне лікування.

Висновки

Цервіко-вагінальна мікробіота жінок пізнього репродуктивного віку наприкінці першого триместру вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій, характеризується більш вираженими дисбіотичними та запальними змінами порівняно з вагітними пізнього репродуктивного віку після природної концепції, що потребує своєчасної діагностики та лікувально-профілактичної корекції.

Перспективи подальших досліджень

Необхідно проаналізувати зв'язок змін цервіко-вагінальної мікробіоти жінок пізнього репродуктивного віку наприкінці першого триместру вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій, з акушерськими та перинатальними результатами.

References/Література

1. Dube R. Genital Microbiota and Outcome of Assisted Reproductive Treatment-A Systematic Review / R. Dube, S. S. Kar // Life (Basel). – 2022. – Vol. 12(11). – P. 1867.
2. Garcha-Velasco J. A What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review / J. A. Garcha-Velasco, M. Menabrito, I. B. Catalán // Reprod Biomed Online. – 2017. – Vol. 35(1). – P. 103-112.
3. Influence of sexual intercourse on genital tract microbiota in infertile couples / Borovkova N., Korrovits P., Ausmees K., et al. // Anaerobe. – 2011. – Vol. 17(6). – P. 414-8.
4. Vaginal microbiome of reproductive-age women / Ravel J., Gajer P., Abdo Z., et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A – 2011. – Vol. 108, Suppl 1. – P. 4680-7.
5. Microbiota and Human Reproduction: The Case of Female Infertility / Tomaiuolo R., Veneruso I., Cariati F., D'Argenio V. // High Throughput. – 2020. – Vol. 9(2). – P. 12.
6. The vaginal microbiome and preterm birth / Fettweis J. M., Serrano M. G., Brooks J. P, et al. // Nat. Med. – 2019. – Vol. 25 (6). – P. 1012-1021.
7. First-trimester vaginal microbiome diversity: A potential indicator of preterm delivery risk / Haque M. M., Merchant M., Kumar P. N., et al. // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7(1). – P. 16145.
8. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI

- treatment: meta-analysis of cohort studies / Cavoretto P., Candiani M., Giorgione V., et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 51 (1). – P. 43-53.
9. Bennett P. R. Vaginal Microbiome in Preterm Rupture of Membranes / P. R. Bennett, R. G. Brown, D. A. MacIntyre // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2020. – Vol. 47(4). – P. 503-521.
10. Alterations in the vaginal microbiota of patients with preterm premature rupture of membranes / Yan C., Hong F., Xin G., et al. // *Front Cell Infect. Microbiol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 858732.
11. Vaginal and neonatal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of membranes and consecutive early onset neonatal sepsis / Dos Anjos Borges L. G., Pastuschek J., Heimann Y., et al. // *B.M.C. Med.* – 2023. – Vol. 21(1). – P. 92.
12. Roles of the Microbiota of the Female Reproductive Tract in Gynecological and Reproductive Health / Zhu B., Tao Z., Edupuganti L., et al. // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2022. – Vol. 86 (4). – e0018121.
13. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk / Kindinger L. M., Bennett P. R., Lee Y. S., et al. // *Microbiome.* – 2017. – Vol. 5(1). – P. 6.
14. Microbiome of the placenta in pre-eclampsia supports the role of bacteria in the multifactorial cause of pre-eclampsia / Amarasekara R., Jayasekara R. W., Senanayake H., Dissanayake V. H. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2015. – Vol. 41(5). – P. 662-9.
15. Severe preeclampsia is associated with a higher relative abundance of *Prevotella bivia* in the vaginal microbiota / Lin C. Y., Lin C. Y., Yeh Y. M., et al. // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10(1). – P. 18249.
16. Vaginal pH Value for Clinical Diagnosis and Treatment of Common Vaginitis / Lin Y. P., Chen W. C., Cheng C. M., Shen C. J. // *Diagnostics (Basel).* – 2021. – Vol. 11(11). – P. 1996.
17. Integrating compositional and functional content to describe vaginal microbiomes in health and disease / Holm J. B., France M. T., Gajer P., et al. // *Microbiome.* – 2023. – Vol. 11(1). – P. 259.
18. Longitudinal analysis of vaginal microbiota during IVF fresh embryo transfer and in early pregnancy / Vdindmц S., Saqib S., Kalliala I., et al. // *Microbiol. Spectr.* – 2023. – Vol. 11 (6). – e0165023.
19. Fertility factors affect the vaginal microbiome in women of reproductive age / Xu J., Bian G., Zheng M., et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2020. – Vol. 83(4):e13220.

*Вперше надійшла до редакції 23.09.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*