

УДК 618.145:618.15

І.М. Ярмола

Стан мікробіоти піхви і матки в жінок із безпліддям та внутрішньоматковою патологією

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 6(169): 58-64; doi 10.15574/HW.2023.169.58

For citation: Yarmola IM. (2023). Clinical and microbiological characteristics and features of hysteroscopic intervention in cases of infertility and intrauterine pathology. Ukrainian Journal Health of Woman. 6(169): 58-64; doi 10.15574/HW.2023.169.58.

Розглянуто особливості мікробіоценозу піхви та ендометрія в жінок із безпліддям та внутрішньоматковою патологією.

Мета — вивчити особливості спектра мікроорганізмів піхви та ендометрія в жінок із безпліддям і внутрішньоматковою патологією для підвищення ефективності й профілактики ускладнень гістероскопічних втручань у таких жінок.

Матеріали та методи. Проведено обстеження та динамічне спостереження жінок упродовж 6 місяців. Охоплено результати клініко-морфологічного, ультразвукового, імуногістохімічного та бактеріологічного моніторингу. Усім пацієнткам виконано діагностичну та лікувальну гістероскопію з подальшим бактеріологічним, морфологічним та імуногістохімічним дослідженням.

Результати. Вивчення кількісних показників і видового складу мікробної флори ендотелію матки в жінок із безпліддям і внутрішньоматковою патологією показало значно ширший спектр патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Серед виявлених мікроорганізмів — *Esherichia coli* (4%), *Staphylococcus aureus* (6%), *Streptococcus B* (2%), *Lactobacillus spp.* (2%). У значно більшій кількості жінок відмічалися збудники інфекцій, що передаються статевим шляхом, — *Chlamydia trachomatis* (12%), *Mycoplasma hominis* (14%), *Ureaplasma urealyticum* (10%). Очевидно, однією з причин запального процесу в ендометрії матки є дисбаланс мікробіоценозу. Дані бактеріологічного дослідження показали за наявності внутрішньоматкової патології значну частку відхилень у вагінальному біоценозі, що проявляється достовірним зниженням частоти виділень основних кислотоутворюючих лактобацил порівняно зі здоровими пацієнтками. Так, тільки у 23 (46%) пацієнток досліджуваної групи були виявлені лактобацили (21 штамп) у концентрації $6,2 \pm 1,1$ Іг КУО/мл, тоді як у контрольній групі — у 17 (85%) жінок у середній концентрації $6,8 \pm 1,2$ Іг КУО/мл.

Висновки. Отримані результати дають змогу визначити наукове положення щодо важливої ролі інфекційного фактора в розвитку внутрішньоматкової патології, а нормалізація мікробіоти статевих шляхів є не тільки важливим компонентом лікування гіперпластичних процесів, але й сприяє профілактиці можливих рецидивів, лікуванню морфофункціональних порушень в ендометрії жінок із безпліддям.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: внутрішньоматкова патологія, безпліддя, гістероскопія, жінки, вагітність, мікробіота піхви.

Clinical and microbiological characteristics and features of hysteroscopic intervention in cases of infertility and intrauterine pathology

I.M. Yarmola

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Ukraine

This article examines the features of microbiocenosis of the vagina and endometrium in women with infertility and intrauterine pathology.

Purpose — to study the peculiarities of the spectrum of microorganisms of the vagina and endometrium in women with infertility and intrauterine pathology in order to increase the effectiveness and prevention of complications of hysteroscopic interventions in such women.

Materials and methods. An examination and dynamic observation of women was carried out for 6 months. The results of clinical-morphological, ultrasound, immunohistochemical and bacteriological monitoring are included. All patients underwent diagnostic and therapeutic hysteroscopy followed by bacteriological, morphological and immunohistochemical examination.

Results. The study of quantitative indicators and species composition of the microbial flora of the uterine endothelium in women with infertility and intrauterine pathology showed a much wider spectrum of pathogenic and opportunistic microorganisms. Among the detected microorganisms are *Esherichia coli* (4%), *Staphylococcus aureus* (6%), *Streptococcus B* (2%), *Lactobacillus spp.* (2%). In a much larger number of women, pathogens of sexually transmitted infections were noted — *Chlamydia trachomatis* (12%), *Mycoplasma hominis* (14%), *Ureaplasma urealyticum* (10%). Obviously, one of the causes of the inflammatory process in the endometrium of the uterus is the imbalance of the microbiocenosis. Bacteriological research data showed a significant proportion of deviations in the vaginal biocenosis in the presence of intrauterine pathology, which is manifested by a significant decrease in the frequency of excretion of the main acid-forming lactobacilli compared to healthy patients. Thus, lactobacilli (21 strains) were detected in only 23 (46%) patients of the study group at a concentration of 6.2 ± 1.1 Ig CFU/ml, while in the control group — in 17 (85%) women at an average concentration of 6.8 ± 1.2 Ig CFU/ml.

Conclusions. The obtained research results make it possible to determine the scientific position regarding the important role of an infectious factor in the development of intrauterine pathology, and the normalization of the microbiota of the genital tract is not only an important component of the treatment of hyperplastic processes, but also contributes to the prevention of possible relapses, the treatment of morphofunctional disorders in the endometrium of women with infertility.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of the women was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: intrauterine pathology, infertility, hysteroscopy, women, pregnancy, vaginal microbiota.

Вступ

У сучасному суспільстві проблема безпліддя набула глобального розміру [2,40]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2009), понад 100 млн подружніх пар безплідні, з кожним роком їхня кількість збільшується. За даними вітчизняних і зарубіжних публікацій, рівень поширеності безпліддя досягає 15–20%, а частота самовільного переривання вагітності в ранні терміни зберігається на рівні 16% [26].

Порушення репродуктивного здоров'я та зниження репродуктивного потенціалу в жінок є наслідком великої кількості причин, де матковий фактор становить 24–62% [6,12].

Однією з провідних причин жіночої безплідності в останнє десятиліття є внутрішньоматкова патологія. Такі захворювання, як гіперпластичні процеси, поліпи ендометрія, патологія ендоцервіксу, внутрішньоматкові синехії, міома матки, аденоміоз є актуальною проблемою гінекології через високу частоту поширеності — у 5–32% жінок репродуктивного віку [6], у тому числі в пацієток, які скористалися допоміжними репродуктивними технологіями [12].

Частота внутрішньоматкової патології в жінок із невдачами реалізації репродуктивної функції коливається в межах від 24% до 62% [10,12]. Причому вона може бути як однією з причин, так і єдиною причиною безпліддя [25]. Найчастіше наявність патології порожнини матки може бути перешкодою проведення програми екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Клінічна симптоматика в пацієток із різною внутрішньоматковою патологією може бути як яскраво вираженою (маткові кровотечі, порушення менструального циклу, гіпоменорея), так і стертою, а в ряді випадків симптоми можуть не проявлятися.

На сьогодні в структурі внутрішньоматкової патології переважає хронічний ендометрит, більше ніж удвічі перевищуючи поширеність інших клінічних форм [24,35]. Рідше зустрічаються гіперпластичні процеси (ГПЕ) і поліпи ендометрія, частка яких коливається в межах від 12,3% до 32% [3,6]. Частка жінок із внутрішньоматковими синехіями становить від 3% до 13%, міома матки при субмукозній локалізації вузлів — від 4% до 20% [3]. У пацієток із невдалими спробами ЕКЗ та ембріотрансферу в анамнезі частота хронічного ендометриту,

ГПЕ та поліпозу коливається в межах від 30% до 60% [13,14,24].

Важливе значення має і порушення морфофункціонального стану ендометрія, що діагностується в 41% жінки. З цієї причини під час обстеження пацієток із безпліддям або зі звичною вагітністю важливим є оцінювання стану порожнини матки, зокрема ендометрія [10,25].

Гіперпластичні процеси ендометрія належать до найпоширеніших гінекологічних захворювань і становлять від 30% до 55% [12,20]. ГПЕ є предметом вивчення багатьох фахівців: гінекологів, онкологів, ендокринологів, морфологів, що обумовлено насамперед ризиком розвитку раку ендометрія на тлі ГПЕ. Зростання рівня захворюваності, за даними різних авторів, спостерігається у вікових групах 40–49 років і 50–59 років, хоча часто зустрічається у віці до 35 років і може бути причиною безпліддя [12,20].

У більшості (80%) випадків ГПЕ ведуть до безпліддя, механізмом розвитку якого є ановуляція або недостатність лютеїнової фази, порушення морфофункціонального стану ендометрія та зміни будови порожнини матки [20,33].

Методи діагностики внутрішньоматкової патології, що застосовуються сьогодні, дають змогу своєчасно визначати адекватну тактику ведення хворих, розробляти оптимальний комплекс лікувальних заходів і в низці випадків відновлювати репродуктивну функцію [6,20,37].

Найбільш широко застосовуваним та інформативним методом діагностики внутрішньоматкової патології є трансвагінальне ультразвукове дослідження. Висока специфічність і чутливість методу (24,8–94,4%) доведена багатьма дослідниками, що обґрунтовує застосування ехографічного дослідження як скринінгового моніторингу в жінок із безпліддям [23,37].

Незважаючи на це, хибно позитивні результати трапляються в 25–78,6% випадків, а хибно негативні — у 8,1–34% випадків [27].

Впровадження в клінічну практику гістероскопії суттєво розширило можливості діагностування й хірургічного лікування патологічних станів ендометрія. Якщо раніше гістероскопія проводилася тільки у великих лікувальних закладах, то нині без гістероскопії не обходиться жодне гінекологічне відділення [1,15]. Сьогодні гістероскопія — це не просто візуальне

дослідження порожнини матки, а новий розділ хірургічної гінекології — внутрішньоматкової хірургії [1,8], яка зробила колосальний внесок у розвиток ендоскопічної хірургії [1], будучи «золотим стандартом» у діагностуванні та лікуванні патології.

Багато закордонних фахівців використовують гістероскопію як первинне обстеження пацієнок із безпліддям [9,24]. Можливості офісної гістероскопії дають змогу проводити лікування внутрішньоматкової патології без анестезії та премедикації. Новий підхід «побачив-вилікував» усуває різницю між діагностичними та лікувальними процедурами — тепер вони об'єднані в єдине ціле, коли хірургічна процедура «вбудована» в діагностичне обстеження. Під час дослідження в пацієнок із безпліддям можливе проведення прицільної щипкової біопсії, що значно збільшує інформативність порівняно зі сліпою аспіраційною біопсією ендометрія [24,28], а також оцінювання прохідності труб за допомогою «бульбашкового» тесту. Водночас слід пам'ятати, що внутрішньоматкове втручання порушує «шийковий» бар'єр протизапального захисту матки та її придатків, а сама операція фактично проводиться через піхву, багаторазово збільшуючи ризик розвитку інфекційних ускладнень.

Внутрішньоматкове втручання є однією з причин виникнення запальних захворювань внутрішніх статевих органів, які несприятливо впливають на репродуктивну функцію жіночого організму [38]. Розвиток запальних ускладнень після внутрішньоматкових втручань пов'язують передусім із поширенням інфекції з нижчих відділів репродуктивного тракту та утворенням вхідних воріт інфекції внаслідок порушення цілісності слизових оболонок під час хірургічних маніпуляцій. Частота запальних ускладнень після внутрішньоматкового втручання, за даними різних авторів, коливається в межах від 5% до 43% і залежить від типу перенесених операцій. Висока частота запальних ускладнень після внутрішньоматкового втручання пов'язана з порушенням анатомо-фізіологічних бар'єрів, що захищають статеву систему від застосування збудника. Першим таким бар'єром прийнято вважати зімкнений стан статевої щілини, що забезпечує роз'єднання піхви від зовнішнього середовища. Характер другого бар'єру визначається будовою та функціями піхви, а також станом його нормальної мікрофлори. Стійкість піхви до інфекції бага-

то в чому визначається насиченістю організму естрогенами, під впливом яких в епітеліоцитах піхви синтезується глікоген, що є субстратом для життєдіяльності симбіотних лактобактерій. Пригнічуючи мікроорганізми, що проникають ззовні, індигенна (симбіотна) мікрофлора піхви забезпечує певний рівень колонізаційної резистентності даного біотопу [7,17,30,33]. Третім бар'єром, який є вирішальним в екзогенному інфікуванні внутрішніх статевих органів, є шийка матки [30]. Проникнення мікроорганізмів у порожнину матки гальмується сукупністю анатомічних і фізіологічних особливостей шийки матки, зокрема, вузькістю цервікального каналу, наявністю цервікального секрету, що містить значну кількість гуморальних і клітинних ефекторів імунітету: лизоциму (у концентрації у 20 разів вище), імуноглобулінів різних класів.

Мета дослідження — вивчити особливості спектра мікроорганізмів піхви та ендометрія в жінок із безпліддям і внутрішньоматковою патологією для підвищення ефективності й профілактики ускладнень гістероскопічних втручань у таких жінок.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі Медичного центру Св. Параскеви та відділення репродуктивного здоров'я і планування сім'ї Львівського обласного клінічного перинатального центру впродовж 6 місяців.

Основну групу становили 50 жінок із безпліддям і внутрішньоматковою патологією. Тривалість безпліддя коливалася в межах від 2 до 9 років. До контрольної групи увійшли 30 здорових жінок репродуктивного віку, які не мали проблем із зачаттям.

Клінічна діагностика передбачала аналіз скарг, вивчення анамнезу, об'єктивний огляд, огляд шийки матки в дзеркалах, бімануальне дослідження. Стан мікробіоти піхви досліджували бактеріологічним методом. Для проведення мікробіологічного дослідження ендометрія матки здійснювали біопсію внутрішньої слизової оболонки порожнини матки. Аспірат ендометрія для дослідження мікрофлори відбирали за допомогою пристрою для отримання ендометріальної цитології «Endobrash Standard for Endometrial Cytology» (Laboratoire C.C.D.; Франція).

Динамічне спостереження проведено протягом 6 місяців, охоплено результати клініко-морфологічного, ультразвукового, імуногістохіміч-

ного та бактеріологічного моніторингу. Усім пацієнткам виконано діагностичну та лікувальну гістероскопію з подальшим бактеріологічним, морфологічним та імуногістохімічним дослідженням. Патогістологічні та імуногістохімічні методи дослідження проведено в сертифікованій медичній лабораторії.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

Структура внутрішньоматкового фактора в основній групі представлена такими нозологіями: ГПЕ — у 26 (52%) жінок, поліпи ендометрія — у 24 (48%) жінок.

За результатами оцінювання мікробіоценозу піхви з використанням бакпосіву виділень із піхви, виражений дисбіоз в обстежених жінок із безпліддям та внутрішньоматковою патологією (в основній групі) діагностувався в 5,8 раза частіше порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) — у 19 (38%) випадках проти 1 (5%) випадку.

Отже, вагінальний нормоценоз вірогідно частіше діагностувався в жінок контрольної групи, тоді як порушення нормобіоценозу — виражений дисбіоз — достовірно (у 5,8 раза, $p < 0,05$) переважав у пацієнток основної групи, а етіологічними агентами дисбіотичних порушень у піхві жінок із репродуктивними втратами в анамнезі домінували гриби роду *Candida* та анаеробні мікроорганізми, асоційовані з бактеріальним вагінозом.

Вивчення кількісних показників і видового складу мікробної флори ендотелію матки в жінок із безпліддям і внутрішньоматковою патологією показало негативні зміни стану мікробіоценозу порівняно зі здоровими жінками. Так, в ендометрії більшості здорових жінок не відмічалася умовно-патогенна мікрофлора. Однак у 16,7% здорових жінок репродуктивного віку виявлялися умовно-патогенні мікроорганізми. Бактеріальна мікрофлора ендометрія цієї групи жінок була представлена переважно факультативними анаеробними мікроорганізмами, значно меншою мірою візуалізувалися аеробні і мікроаерофільні мікроорганізми. За результатами аналізу якісного складу мікрофлори, виявлялися лише два штами умовно-патогенних мікроор-

ганізмів — *Staphylococcus aureus* (у 10% жінок) та *Candida albicans* (у 6,7% жінок).

Аналіз мікробіому ендометрія здорових жінок свідчить, що в порожнині матки наявна мікробна флора, що підтверджує факт про нестерильність порожнини цього репродуктивного органа [17].

Виявлене бактеріальне тло ендометрія здорових жінок, очевидно, має значення для імплантації ембріона, оскільки відомо, що наявність молочнокислих бактерій (*Lactobacillus spp.*) в ендометрії сприяє цьому процесу [29,30,33].

У жінок основної групи в досліджуваному біоматеріалі виявлявся значно ширший спектр патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. В ендометрії пацієнток із безпліддістю також діагностувалися збудники інфекцій, що передаються статевим шляхом. Серед виявлених мікроорганізмів — *Escherichia coli* (4%), *Staphylococcus aureus* (6%), *Streptococcus B* (2%), *Lactobacillus spp.* (2%). У значно більшій кількості жінок відмічалися збудники інфекцій, що передаються статевим шляхом, — *Chlamydia trachomatis* (12%), *Mycoplasma hominis* (14%), *Ureaplasma urealyticum* (10%). Очевидно, однією з причин запального процесу в ендометрії матки є дисбаланс мікробіоценозу. Виявлені мікроорганізми здатні уражувати циліндричний епітелій ендометрія матки і, як наслідок, призводити до функціональних порушень репродуктивної системи [29,34]. Збагачення мікрофлори ендометрія факультативно-анаеробними та облігатними умовно-патогенними мікроорганізмами на тлі зниження кількості лактобактерій вказує на предикторну роль інфекційних агентів у розвитку патологічних змін матки та ендометрія.

Результати аналізу кількісного вмісту мікроорганізмів в ендометрії здорових жінок показали, що домінуючою мікрофлорою були *Lactobacillus spp.*, кількість яких становила 129×10^3 КУО/мл (94,9% усієї мікрофлори піхви). При такому кількісному показнику колонізації співвідношення анаеробної флори до аеробної становило 10:1, кількість умовно-патогенних мікроорганізмів (*Staphylococcus spp.*, *Mycoplasma spp.* та ін.) досягла 7% (табл.).

Лактобацили є представниками нормальної вагінальної мікрофлори і можуть контамінувати в слизову оболонку матки, не викликаючи розвитку запального процесу, тобто їх наявність клінічно незначуща. Підвищений рівень

Таблиця

Зміни експресії рецепторів прогестерону, %

Мікроорганізми	Основна група, n=50	Контрольна група, n=30
<i>Lactobacillus spp.</i>	23 (46)	25 (83,3)
<i>Escherichia coli</i>	2 (4)	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (6)	2 (6,7)
<i>Streptococcus B</i>	1 (2)	–
<i>Candida albicans</i>	3 (6)	1 (3,3)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	6 (12)	–
<i>Mycoplasma hominis</i>	7 (14)	2 (6,7)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	5 (10)	–

Lactobacillus spp. в ендометрії здорових жінок може сприяти імплантації. Відомо, що середня стадія фази секреції – найкращий період для імплантації бластоцисти, оскільки в цей період у порожнину матки виділяється «живильне середовище», необхідне для трофіки бластоцисти, яке складається з глікогену, мукополісахаридів, глюкози [17,29,36]. Імовірно, глікоген у необхідній кількості присутній в ендометрії та слугує субстратом для розмноження лактобацил, які, своєю чергою, створюють несприятливі умови для розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів і тим самим позитивно впливають на імплантацію [14,36]. У здорових жінок лактобацили здатні продукувати пероксид гідрогену, цим самим пригнічувати ріст і перешкоджати розмноженню умовно-патогенних мікроорганізмів та облігатних анаеробів [17,32].

У групі жінок із безпліддям та внутрішньоматковою патологією підвищувалася концентрація *Staphylococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* та спостерігався зв'язок із бактеріальним вагінозом.

Результати бактеріологічного дослідження показали за наявності внутрішньоматкової патології значну частку відхилень у вагінальному біоценозі, що проявляється достовірним зниженням частоти виділень основних кислотоутворюючих лактобацил порівняно зі здоровими пацієнтками. Так, тільки у 23 (46%) пацієнток досліджуваної групи були виявлені лактобацили (21 штам) у концентрації $6,2 \pm 1,1$ lg КУО/мл, тоді як у контрольній групі – у 17 (85%) жінок у середній концентрації $6,8 \pm 1,2$ lg КУО/мл.

За отриманими результатами, матковий фактор як провідна причина жіночого безпліддя становить від 20% до 72%, частота патологічних змін ендометрія при безплідді досягає 88%, при невдалих спробах ЕКЗ – 77,5% [5,6,21]. Набуті ураження матки виникають унаслідок перенесених запальних процесів органів малого таза, зміни гормонального гомеостазу, лікарських маніпуляцій та операцій на матці (штучне пере-

ривання вагітності, гістерорезектоскопії, лікувальні та діагностичні інструментальні втручання тощо).

У літературі існує ряд наукових досліджень, які описують декілька ключових моментів: внутрішньоматкова патологія характеризується високою частотою поєднаних дисбіотичних порушень мікрофлори урогенітального тракту та кишечника, які посилюються після гістероскопії та є факторами ризику інфекційно-запальних ускладнень. Слід припустити, що етіологічними агентами дисбіотичних порушень є гриби роду *Candida* та анаеробні мікроорганізми, асоційовані з бактеріальним вагінозом, що призводить до прогресування ендометріальної дисфункції та створює передумови для порушення імплантації й ранніх репродуктивних втрат, оскільки ініціація механізмів проліферації доволі часто зумовлена станом знижених протиінфекційних локальних факторів захисту та додатковою супресією клітинної і гуморальної ланок імунітету.

Тісний зв'язок між індексом інфекційного статусу, молекулярно-біологічними та імунологічними факторами локального захисту підтверджують думку про реалізацію складних взаємопов'язаних взаємодій у системі «інфекційний фактор – клітина – тканина» на різних стадіях морфологічних змін ендометрія.

Висновки

Комплексне вивчення мікробіоценозу слизових оболонок репродуктивного тракту показує, що в жінок із безпліддям і внутрішньоматковою патологією мікробіологічні параметри характеризуються високою частотою вірусних і вірусно-бактеріальних асоціацій, значною часткою дисбіотичних порушень, а також зменшенням лактобактерій на тлі підвищення вмісту представників умовно-патогенної флори.

Отримані результати дослідження дають змогу визначити наукове положення щодо важливої ролі інфекційного фактора в розвит-

ку внутрішньоматкової патології, а нормалізація мікробіоти статевих шляхів є не тільки важливим компонентом лікування гіперпластичних процесів, але й сприяє профілактиці можливих рецидивів, лікуванню морфофункціональних порушень в ендометрії жінок

із безпліддям. Скринінг мікробіоценозу ендометрія матки допоможе визначити індивідуалізовані та патогенетично обґрунтовані методи терапії.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. ACOG. (2018). Technology Assessment No. 13: Hysteroscopy. *Obstet Gynecol.* 131(5): 151–156. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002634>.
2. Aiziatulova EM. (2016). Zaplidnennia in vitro (ZIV): personifikovane provedennia, patohenez, diahnozyka ta profilaktyka uskladnen. *Avtoreferat. d-ra med. nauk, spets.:* 14.01.01 – akusherstvo ta hinekologhiia. Kh.: Kharkivskiy nats. med. un-t: 40. [Айзятуллова ЕМ. (2016). Запліднення in vitro (ЗІВ): персоніфіковане проведення, патогенез, діагностика та профілактика ускладнень. Автореферат. д-ра мед. наук, спец.: 14.01.01 – акушерство та гінекологія. Х.: Харківський нац. мед. ун-т: 40].
3. Al Chami A, Saridogan E. (2017). Endometrial polyps and subfertility. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* 67 (1): 9–14. Epub 2016 Aug 20. doi: 10.1007/s13224-016-0929-4. PMID: 28242961; PMCID: PMC5306103.
4. Andriets AV, Yuzko OM. (2018). Kilkist antralnykh folikuliv yak marker ovarialnoho rezervu u patsientok iz bezpliddiam pry endometriozі yaiechnykh. *Neonataloghiia, khirurghiia ta perynatalna medytsyna.* 30 (4): 43–46. [Андрієць АВ, Юзько ОМ. (2018). Кількість антральних фолікулів як маркер оваріального резерву у пацієнток із безпліддям при ендометріозі яєчників. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 30 (4): 43–46].
5. Avramenko NV. (2014). Vspomogatelnye reproduktivnye tekhnologii. *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal.* 84: 95–100. [Авраменко НВ. (2014). Вспомогательные репродуктивные технологии. Запорожский медицинский журнал. 84: 95–100].
6. Beniuk VA, Goncharenko VN, Zabudskii AV i dr. (2013). Vnutrimatocnaia patologiiia. K.: «Zdorove Ukrainy»: 206. [Бенюк ВА, Гончаренко ВН, Забудский АВ и др. (2013). Внутриматочная патология. К.: «Здоровье Украины»: 206].
7. Benyuk VO, Kalenskaya OV, Goncharenko VM, Stokan AM, Bubnov RV. (2016). Immunohistological chemichal research of the apoptosis and endometrium APUD-system state interreaction in normal and pathological conditions. *Health of woman.* 1 (107): 63–67. doi: 10.15574/HW.2016.107.63
8. Bettocchi S, Achillarre MT, Ceci O, Luigi S. (2011). Fertility-enhancing hysteroscopic surgery. *Semin Reprod Med.* 29; 2: 75–82.
9. Bettocchi S, Selvaggi L. (1997). A vaginoscopic approach to reduce the pain of office hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 4 (2): 255–228.
10. Voi ko VI, Radko Vlu. (2013). Diagnostika i lechenie patologii endometriia v aspekte povysheniia effektivnosti lecheniia besplodiia i profilaktiki nevyvashivaniia Zbirnik naukovikh prats spivrobotnikiv NMAPO imeni P.L. Shupika. 22; 2: 406–410. [Бойко ВИ, Радько ВЮ. (2013). Диагностика и лечение патологии эндометрия в аспекте повышения эффективности лечения бесплодия и профилактики невынашивания. Сборник научных работ співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 22; 2: 406–410].
11. Boris EN, Suslikova LV, Kaminskii AV, Onishchik LN, Serbeniuk AV. (2015). Optimizatsiia podgotovki morfofunktsionalnoi struktury endometriia v programmakh vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologii. *Reproduktivnaia endokrinologhiia.* 1: 60–63. [Борис ЕН, Сусликова ЛВ, Каминский АВ, Онищик ЛН, Сербенюк АВ. (2015). Оптимизация подготовки морфофункциональной структуры эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Репродуктивная эндокринология. 1: 60–63].
12. Boychuk AV, Shadrina VS, Vereshchahina TV. (2019). Hiperplaziia endometriiu – suchasnyy systemno-patohenetychnyy pohliad na problemu (ohliad literatury). *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologhiia.* 1: 67–72. [Бойчук АВ, Шадріна ВС, Верещачіна ТВ. (2019). Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 1: 67–72].
13. Chen Y, Liu L, Luo Y, Chen M, Huan Y, Fang R. (2017). Prevalence and impact of chronic endometritis in patients with intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 24 (1): 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2016.09.022>.
14. Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M, Vimercati A, Marinaccio M, Mitola PC et al. (2017). Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil. Steril.* 108 (2): 289–95.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.016>.
15. Closon F, Tulandi T. (2015). Future research and developments in hysteroscopy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 29; 7: 994–1000.
16. Cotsabin NV, Makarchuk OM. (2016). Anamnestic factors that shape reproductive health of women with repeated unsuccessful popyamy in vitro fertilization. *Health of woman.* 8 (114): 140–143. [Коцабин НВ, Макаrchuk ОМ. (2016). Фактори анамнезу, які формують репродуктивне здоров'я жінок із неодноразовими невдалими спробами запліднення in vitro. Здоровье женщины. 8(114): 140–143]. doi: 10.15574/HW.2016.114.140.
17. Crha I, Ventruba P, Žáková J, Jeřeta M, Pilka R, Lousová E et al. (2019). Uterine microbiome and endometrial receptivity. *Ceska Gynecol.* 84 (1): 49–54.
18. Deans R, Abbott J. (2010). Review of intrauterine adhesions. *Jminim Invasive Gynecol.* 17: 555–569.
19. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Scognamiglio M, O'Donovan P, Campo R, De Wilde RL. (2016, Aug). Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 203: 182–192.
20. Doroshenko-Kravchuk MV. (2020). Newest approaches to the diagnosis of hyperplastic process in gynecology. *World of medicine and biology.* 2 (72): 48–52.
21. Ehsani M, Mohammadia-Afrouzi M, Mirzakhani M, Esmailzadeh S, Shahbazi M. (2019). Female Unexplained Infertility: A Disease with Imbalanced Adaptive Immunity. *J. Hum. Reprod. Sci.* 12 (4): 274–282. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_30_19.
22. Hatasaka H. (2011). Clinical management of the uterine factor in infertility. *Clin Obstet Gynecol.* 54; 4: 696–709.

23. Kupesic S, Kurjak A, Skenderovic S, Bjelos D. (2002). Screening for uterine abnormalities by three-dimensional ultrasound improves perinatal outcome. *J Perinat Med.* 30 (1): 9–17.
24. Kyshakevych IT, Kotsabyn NV, Radchenko VV. (2017). Endometriy u fokusi uvahy hinekoloha: rol histeroskopii taimunohistokhimii v diahnostytsikhronichnoho endometriytu, vybir likuvannia. *Reproduktyvna endokrynolohiia.* 2: 24–27. [Кишакевич ІТ, Коцабин НВ, Радченко ВВ. (2017). Ендометрій у фокусі уваги гінеколога: роль гістероскопії та імуногістохімії в діагностиці хронічного ендометриу, вибір лікування. *Репродуктивна ендокринологія.* 2: 24–27].
25. Leshchova OD. (2017). Immunolohichni aspekty neefektyvnosti dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohiy. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO imeni P.L. Shuryka.* 28; 3: 142–147. [Лещова ОД. (2017). Імунологічні аспекти неефективності допоміжних репродуктивних технологій. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика.* 28; 3: 142–147].
26. Lytvyn NV, Henyk NI. (2017). Otsinka prychnyn rannikh vtrat vahitnosti u zhinok iz bezpliddiam, vkluchenykh u prohramu dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohiy. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii.* 1 (19): 84–89. [Литвин НВ, Генік Ні. (2017). Оцінка причин ранніх втрат вагітності у жінок із безпліддям, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 1 (19): 84–89].
27. Machtinger R, Korach J, Padoa A et al. (2005). Transvaginal ultrasound and diagnostic hysteroscopy as predictor of endometrial polyps: risk factors for premalignancy and malignancy. *Int J Gynec Cancer.* 15; 2: 325–328.
28. Marciniak A, Nawrocka–Rutkowska J, Wiśniewska B, Szydłowska I, Brodowska A, Starczewski A. (2015). Role of office hysteroscopy in the diagnosis and treatment of uterine pathology. *Pol Merkur Lekarski.* 39 (232): 251–253.
29. Moreno I, Simon C. (2018). Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil Steril.* 110 (3): 337–343. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.041. PMID: 30098680.
30. Oliver A, LaMere B, Weihe C, Wandro S, Lindsay KL, Wadhwa PD et al. (2020). Cervicovaginal microbiome composition is associated with metabolic profiles in healthy pregnancy. *mBio.* 11 (4): e01851–20. doi: 10.1128/mBio.01851–20.
31. Onlas AR, Dzhakupov DV, Barmanasheva ZE. (2016). Vzgljad dokazatelnoy medytsyny na problemu vnutyrmatochnykh synekhyu (obzor lyteratury). *Vestnyk Kaz NMU.* 3: 265–275. [Онлас АР, Джакупов ДВ, Барманашева ЗЕ. (2016). Взгляд доказательной медицины на проблему внутриматочных синехий (обзор литературы). *Вестник Каз НМУ.* 3: 265–275].
32. Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Pozzobon C, Tank P, Tournaye H, Bourgain C et al. (2009). Progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration impairs pregnancy outcome in day 3 single-embryo transfer, while has no effect on day 5 single blastocyst transfer. *Fertil Steril.* 91 (3): 949–952. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.064.
33. Park HI, Kim YS, Yoon TK. (2016). Chronic endometritis and infertility. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 43 (4): 185–192.
34. Petrina MAB, Cosentino LA, Wiesenfeld HC, Darville T, Hillier SL. (2019). Susceptibility of endometrial isolates recovered from women with clinical pelvic inflammatory disease or histological endometritis to antimicrobial agents. *Anaerobe.* 56: 61–65. doi: 10.1016/j.anaerobe.2019.02.005.
35. Pirogova VI, Kozłowski IV. (2015). Rehabilitation of reproductive function in women with chronic endometritis. *Health of woman.* 2 (98): 94–96. [Пирогова Ві, Козловський ІВ. (2015). Реабілітація репродуктивної функції у жінок з хронічним ендометритом. *Здоров'я жінки.* 2 (98): 94–96]. doi: 10.15574/HW.2015.98.94.
36. Singh N. (2014). Effect of endometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donor in vitro fertilization cycles. *J Hum Reprod Sci.* 7 (2): 143–147.
37. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. (2000, Feb). Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril.* 73 (2): 406–411.
38. Vannuccini S, Clitchley VL, Jabbour HN. (2016). Infertility and reproductive disorders: Impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcomes. *Hum Reprod Update.* 22 (1): 104–115.
39. Vitner D, Filmer S, Goldstein I, Khatib N, Weiner Z. (2013). A comparison between ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathology. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 171; 1: 143–145.
40. Yuzko OM, Yuzko TA, Rudenko NH. (2013). Stan ta perspektyvy vykorystannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii pry likuvanni bezpliddia v Ukraini. *Zdorove zhenshchyny.* 8: 26–30. [Юзько ОМ, Юзько ТА, Руденко НГ. (2013). Стан та перспективи використання допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні. *Здоров'я жінки.* 8: 26–30].

Відомості про авторів:

Ярмола Ірина Михайлівна — аспірантка каф. акушерства, гінекології та перинатології ф-ту післядипломної освіти Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. Короленка, 9. <https://orcid.org/0000-0002-3759-657>.

Стаття надійшла до редакції 17.09.2023 р.; прийнята до друку 18.12.2023 р.