

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Ю. А. ЛЫЗИКОВА, Д. М. СЕМЕНОВ, Д. А. ЗИНОВКИН

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ

Монография

Гомель
ГомГМУ
2020

УДК 618.14-002.2

ББК 57.154

Л 88

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки Республики Беларусь,
председатель правления Белорусского медицинского общественного
объединения «Репродуктивное здоровье»,
главный редактор Республиканского научно-практического журнала
«Охрана материнства и детства»

С. Н. Занько;

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией экспериментальной хирургии и онкологии
научно-исследовательского института экспериментальной медицины,
профессор кафедры оперативной
хирургии и топографической анатомии им. А. Д. Мясникова
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования

«Курский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

В. А. Липатов

Лызикова, Ю. А.

Л 88 Хронический эндометрит: монография / Ю. А. Лызикова, Д. М. Семенов, Д. А. Зиновкин. — Гомель: ГомГМУ, 2020. — 194 с.

ISBN 978-985-588-203-0

В монографии рассматриваются вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клиники, лечения и профилактики хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста.

Книга предназначена для врачей — акушеров-гинекологов, врачей общей практики, урологов, терапевтов, педиатров и студентов учреждений высшего медицинского образования.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 26 июня 2020, протокол № 16.

УДК 618.14-002.2

ББК 57.154

ISBN 978-985-588-203-0

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных обозначений	5
Введение	7
Строение и функциональные особенности эндометрия	10
Половые гормоны и их рецепция в норме и при патологии	14
Современные представления об этиологии, патогенезе и диагностике хронического эндометрита	19
<i>Хронический эндометрит как фактор репродуктивных нарушений</i>	<i>33</i>
<i>Имплантационная способность эндометрия и ее изменения у пациенток с хроническим эндометритом</i>	<i>35</i>
<i>Диагностика хронического эндометрита</i>	<i>40</i>
<i>Определение альфа-2-микроглобулина фертильности в сыворотке крови и ткани эндометрия как маркера хронического эндометрита</i>	<i>44</i>
<i>Иммунологические нарушения при хроническом эндометрите и их диагностика. Определение экспрессии CD56, FoxP3</i>	<i>47</i>
<i>Нарушение продукции половых гормонов и их рецепции при хроническом эндометрите.....</i>	<i>54</i>
<i>Хроническое воспаление эндометрия как фактор развития гиперпластических процессов эндометрия</i>	<i>64</i>
Бактериальная и вирусная инфекция в патогенезе хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста	71
<i>Микробиом эндометрия в норме и при патологии</i>	<i>71</i>
<i>Идентификация микроорганизмов в полости матки с помощью метода секвенирования 16spРНК</i>	<i>82</i>
<i>Определение микробиологического состава эндометрия с помощью бактериологического исследования материала из полости матки</i>	<i>107</i>
<i>Исследование материала из полости матки методом полимеразной цепной реакции</i>	<i>117</i>
<i>Современные представления о бактериальном вагинозе и его роли в развитии патологии репродуктивной системы</i>	<i>120</i>

<i>Дисбиотические изменения влагалища как фактор риска развития хронического эндометрита</i>	127
<i>Цитокиновый профиль пациенток с хроническим эндометритом</i>	133
<i>Диагностика, лечение и профилактика хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста</i>	138
<i>Алгоритм диагностики хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста</i>	138
<i>Комплексная этапная дифференцированная терапия женщин репродуктивного возраста с хроническим эндометритом</i>	141
<i>Мероприятия по прегравидарной подготовке и профилактике у женщин с хроническим эндометритом</i>	156
<i>Экономическая эффективность использования этапной дифференцированной схемы лечения хронического эндометрита</i>	157
Заключение	158
Литература	162
Приложение 1. Инструкция по применению	181
Приложение 2. Микрофотографии	190

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

альфа-ФНО	— фактор некроза опухоли альфа
АМГФ	— альфа-2-микроглобулин фертильности
БВ	— бактериальный вагиноз
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВПЧ	— вирус папилломы человека
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии
гамма-ИФН	— интерферон гамма
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг гормон
ДГЭА	— дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С	— дегидроэпиандростерон-сульфат
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем
ИФА	— иммуноферментный анализ
мРНК	— матричная рибонуклеиновая кислота
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
AUC	— площадь под кривой
Bcl-2	— регулятор апоптоза Bcl-2 (apoptosis regulator Bcl-2)
BVAB1	— бактериальный вагиноз-ассоциированная бактерия 1
BVAB2	— бактериальный вагиноз-ассоциированная бактерия 2
CA-125	— углеводный антиген 125 (cancer antigen 125)
CMV	— цитомегаловирус (cytomegalovirus)
CSTs	— типы бактериальных сообществ (bacterial community-state types)
DAВ	— диаминобензидин
ER	— рецептор эстрогена

ERA	— матрица рецептивности эндометрия (endometrial receptivity assay)
HSV	— вирус простого герпеса (herpes simplex virus)
ICAM1	— молекула клеточной адгезии (inter-cellular adhesion molecule 1)
IGFBP-1	— белок 1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor-binding globulin)
IL	— интерлейкин
Lg г.э.	— логарифм геном/эквивалента
mPRs	— мембранные прогестероновые рецепторы (membrane progesterone receptors)
NF- κ B	— ядерный транскрипционный фактор
НК-клетки	— натуральные киллеры (natural killer cells)
PGRMC1	— мембранный компонент 1 рецептора прогестерона (progesterone receptor membrane component 1)
PR	— рецептор прогестерона
PRs	— прогестероновые рецепторы
TLR4	— толл-подобные рецепторы (toll like receptors)
Treg	— Т-регуляторные клетки
Tris-EDTA	— буфер, содержащий уксусную и этилендиаминтетрауксусную кислоту
VCAM1	— васкулярная молекула клеточной адгезии (vascular cell adhesion protein 1)
VEGF	— фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor)

ВВЕДЕНИЕ

Хронический эндометрит — клинико-морфологический синдром, при котором в результате длительного повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают морфофункциональные изменения слизистой полости матки. Хроническое воспаление эндометрия в большинстве случаев протекает бессимптомно, клинически проявляясь бесплодием и невынашиванием беременности. Так, хронический эндометрит считают причиной неудач ЭКО в 30 % случаев, идиопатического первичного бесплодия и повторных выкидышей в 46 %. Данные о частоте хронического эндометрита противоречивы. Среди пациенток с бесплодием частота его колеблется от 0,2 до 46 % [1]. По данным J. S. Kasius, ограниченное количество исследователей опубликовали результаты своих наблюдений, учитывая негативное влияние хронического эндометрита на фертильность [2]. Частота имплантаций в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с хроническим эндометритом была существенно ниже, чем у пациенток с нормальным эндометрием — 12 % против 33 % [2]. По данным E. Ciccnelli, хронический эндометрит ассоциирован с повторными неудачами в циклах ВРТ в 46 % случаев [3]. Автор считает, что большая разница в частоте хронического эндометрита, по данным различных источников, может быть связана с недостаточностью методов диагностики. В данной ситуации улучшение результатов лечения хронического эндометрита может быть достигнуто при условии точной верификации диагноза. Рутинные методы диагностики хронического эндометрита не соответствуют современным требованиям практического здравоохранения, и существует настоятельная необходимость разработки диагностического алгоритма с использованием инновационных диагностических технологий.

В современных условиях аспирационная биопсия с последующим исследованием эндометрия как диагностический метод, обладающий высокой информативностью, должна стать необходимой частью подготовки к ВРТ для оценки возможных исходов процедуры и проведения патогенетически обоснованной терапии.

Поражение эндометрия при хроническом эндометрите сопровождается, по литературным данным, развитием рецепторной недостаточности, что приводит к неполноценности циклических превращений эндометрия [4]. Исследование и оценка состояния рецепторного аппарата эндометрия при хроническом эндометрите, изучение факторов риска, частоты хронического эндометрита способствует проведению более адекватных, эффективных диагностических и лечебных мероприятий.

Большое значение в наступлении и поддержании нормальной беременности имеет адекватный уровень тропных и половых гормонов. Понимание и

влияние на изменение уровня гормонов может привести к повышению возможностей в терапии репродуктивных нарушений. По данным А. Requena, повышенный уровень эстрадиола в сыворотке крови приводит к изменению рецептивности эндометрия и снижению частоты наступления беременности. Однако в своем исследовании автор не изучает уровень прогестерона, в то время как С. Venetis продемонстрировал неблагоприятные исходы беременности у пациенток с повышенным уровнем прогестерона [5]. Большинство исследований посвящены изучению роли отдельных гормонов в развитии патологии репродукции, в то время как отсутствуют данные об уровне тропных и стероидных гормонов и оценка экспрессии рецепторов к половым гормонам в органах-мишенях. Оценка гормонального баланса и экспрессии рецепторов к половым гормонам в органах-мишенях позволит раскрыть значимые патогенетические механизмы нарушения репродукции.

Микробиом тесно связан с жизнедеятельностью организма, поскольку колонизирует его органы, включая репродуктивную систему. Поэтому изменения микробиома непосредственно влияют на переход «здоровье — болезнь», и развитие знаний в этом направлении может изменить современную медицину. Поскольку хронический эндометрит в большинстве случаев сопровождается колонизацией микроорганизмов, актуальным представляется определение роли нарушений микроценоза влагалища в развитии воспаления эндометрия. Несмотря на высокую частоту хронического воспалительного процесса в полости матки, остаются актуальными вопросы определения этиологического фактора воспаления. Как правило, определение возбудителя производится в материале, полученном из цервикального канала. В то же время результаты оценки персистирующих в слизистой оболочке матки и во влагалище микроорганизмов противоречивы.

Поэтому представляет интерес определение возбудителя непосредственно в очаге поражения. Достижения в области исследования метагенома позволили создать новый метод диагностики, при котором с помощью секвенирования фрагмента гена 16s рРНК возможно определить набор генов всех микроорганизмов, находящихся в образце и установить их видовую принадлежность. Появление новых методов диагностики позволяет оценить видовой состав возбудителей непосредственно в эндометрии, что позволит улучшить эффективность лечебных мероприятий.

Эндометрий у женщин с нарушениями репродуктивной функции характеризуется иммуноморфологическими особенностями, которые приводят к нарушению имплантации и плацентации. С экспрессией CD56 в эндометрии связывают не только бесплодие, но и развитие преэклампсии, задержки развития плода, преждевременных родов [6, 7]. Ведущую роль в контроле иммунных реакций выполняют Т-регуляторные клетки (Treg) — специфические иммунные клетки, которые регулируют такие иммунные реакции, как пролиферация и активация Т-клеток, макрофагов, В-клеток,

NK-клеток. Treg играют ведущую роль в контроле, снижении и регулировании иммунного ответа на инфекционный агент и опухолевые клетки [8]. В последние годы получены данные об их способности подавлять иммуновоспалительные реакции в ответ на широкий спектр физиологических и патологических стимулов, также поддерживать иммунологическую толерантность. В отличие от других представителей подсемейства, FoxP3 специфичен только для клеток иммунной системы. Иммунологическую защиту эмбриона от материнского иммунного ответа обеспечивает нормально функционирующей эндометрий. При нормально протекающей беременности уровень Treg снижается во время имплантации и повышается на 10-й день после имплантации. Иммуногистохимическое исследование эндометрия является объективной оценкой клеток эндометрия, позволяющей определить количество цитотоксических клеток, препятствующих имплантации эмбрионов, что может быть использовано в клинической практике. Кроме того, на сегодняшний день отсутствуют данные о связи данных клеток иммунного микроокружения матки с сопутствующей бесплодию гинекологической патологией.

Одним из ключевых факторов, обеспечивающих процесс имплантации плодного яйца, является АМГФ, который продуцируется железистым эпителием эндометрия и является показателем функционального состояния эндометрия. Для реализации репродуктивной функции важным является цикличность продукции АМГФ в эндометриальных железах, поскольку он является не только мощным иммуносупрессором, но и обладает контрацептивной активностью. В нормальном менструальном цикле фертильных женщин продукция АМГФ минимальна в перiovуляторном периоде, усиливается во время имплантационного окна и сохраняется на высоком уровне при наступлении и развитии беременности [9]. Поскольку указанный гликопротеин секретируется эндометрием, изменения его продукции могут не отражаться в сывороточных показателях концентрации белка. Поэтому более информативным для оценки функциональной активности эндометрия представляется определение АГМФ в ткани эндометрия.

Таким образом, хронический эндометрит остается одной из важнейших проблем современной медицины. На современном этапе остаются нерешенными вопросы диагностики и тактики ведения пациентов с различными формами заболевания. Сформировавшиеся в последние годы тенденции в лечении недостаточно эффективны, порой агрессивны, нередко приводят к отдаленным осложнениям, что диктует необходимость разработки эффективной системы прогнозирования и медицинской профилактики хронического эндометрита, определения тактики лечения пациенток с различными клиническими вариантами течения заболевания.

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ

Эмбриология. Эндометрий и миометрий имеют мезодермальное происхождение и образуются вторично по отношению к слиянию мюллеровых (парамезонефрических) протоков между 8-й и 9-й постовуляторными неделями. До 20-й недели беременности эндометрий состоит из одного слоя столбчатого эпителия, поддерживаемого толстым слоем фибробластической стромы. После 20-й недели беременности поверхностный эпителий инвагинирует в нижележащую строму, образуя железистые структуры, которые распространяются к нижележащему миометрию. В период новорожденности толщина эндометрия составляет менее 0,5 мм, а поверхность и железы лишены пролиферативной или секреторной активности, что напоминает неактивный эндометрий женщин в постменопаузе. В течение препубертатного периода эндометрий остается неактивным.

Кровоснабжение. Эндометрий обладает обильным сосудистым снабжением, которое происходит из радиальных артерий миометрия. Эти артерии проникают в эндометрий и дают начало базальным артериям, которые, в свою очередь, делятся на горизонтальные и вертикальные ветви, первые обеспечивают кровоснабжение базального эндометрия, а вторые — вышележащий функциональный слой. Сосуды эндометрия в функциональном слое называют спиральными артериями. На их развитие влияют стероидные гормоны яичников и простагландины. Отличительной чертой между эндометриальными и миометриальными артериями является отсутствие субэндотелиальной эластической ткани в артериях эндометрия, за исключением тканей в базальном слое, и ее наличие в миометриальных артериях.

Эндометрий в репродуктивном периоде характеризуется циклической пролиферацией, дифференцировкой. Как следствие, морфология эндометрия постоянно меняется в зависимости от уровня эстрогена и прогестерона.

Типичный цикл эндометрия составляет 28 дней, хотя его продолжительность варьируется. В целом различия в длине цикла обусловлены изменением продолжительности пролиферативной фазы, причем секреторная фаза обычно постоянна и длится 14 дней от момента овуляции до начала менструации. В репродуктивном возрасте эндометрий делится на два слоя — функциональный и базальный.

Функциональный слой эндометрия демонстрирует наибольшую степень гормональной реакции, в отличие от базального слоя.

Базальный слой состоит из неактивных появляющихся желез, клеточной стромы и спиральных артерий, которые имеют более толстые мышечные стенки, чем в функциональном слое. Поэтому биопсия, состоящая

полностью из базального слоя, не подходит для датирования менструального цикла.

Пролиферативная фаза. Наступление менструации — это первый день менструального цикла. Эндометрий начинает разрастаться на третий или четвертый день цикла, а в течение пролиферативной фазы он увеличивается в толщине до 4 или 5 мм. Между 5-м и 14-м днями типичного 28-дневного цикла наблюдается рост эндометрия, вплоть до овуляции. Эндометриальные железы в этот период однородны, широко и равномерно расположены и имеют простую трубчатую структуру, которая может быть оценена в поперечном сечении. Пролиферативная активность максимальна между 8-м и 10-м днями цикла, и на этой стадии железистый эпителий становится более стратифицированным и чаще наблюдаются митозы. В поздней пролиферативной фазе железы становятся прогрессивно более извилистыми. Во время пролиферативной фазы строма эндометрия обычно плотно клеточная, а стромальные клетки мелкие и овальные с гиперхроматическим ядром и не имеют четкой цитоплазмы и границ клеток. Лимфоидные агрегаты, напоминающие фолликулы, можно увидеть в строме в пролиферативной фазе цикла. Степень митотической активности как в железах, так и в строме уменьшается в поздней пролиферативной фазе; одновременно развивается ранний отек стромы.

Секреторная фаза. Секреторный эндометрий характеризуется созреванием стромы и дифференцировкой сосудов, происходящих в ответ на действие прогестерона. Эндометрий увеличивается в толщину до 7 мм. Секреторная фаза может быть разделена на три этапа:

- **ранняя секреторная фаза** (2–4-й день после овуляции, или 16–18-й дни нормального 28-дневного цикла);
- **средняя секреторная фаза** (5–9-й день после овуляции, или 19–23-й дни нормального 28-дневного цикла);
- **поздняя секреторная фаза** (10–14-й день после овуляции, или 24–38-й дни нормального 28-дневного цикла).

Эти фазы являются непрерывными и разграничены нечетко. Отмечается, что в различных участках эндометрия одной и той же пациентки может присутствовать эндометрий, находящийся на различных этапах секреторной фазы.

Основные морфологические особенности, которые возникают в эндометрии во время секреторной фазы. Между овуляцией и первой стадией существует интервал 36–48 часов. В ранней секреторной фазе эндометриальные железы все еще имеют трубчатую форму, и может быть выявлена их митотическая активность. Морфологическая особенность овуляции — появление в железистом эпителии субъядерных вакуолей. Они обычно появляются на 16-й день типичного 28-дневного цикла, то есть на 2-й день после овуляции. Наблюдается постепенное увеличение числа и распределения субъядерных вакуолей до тех пор, пока они не охватят почти все клетки

в большинстве желез в функциональном слое. Субъядерные вакуоли максимально максимальны к 17-му дню цикла (3-й и 4-й дни постовуляторного периода). Обычно предполагается, что овуляция произошла, когда есть субъядерные вакуоли, по крайней мере в 50 % клеток и в 50 % желез.

Между 19-м и 23-м днем типичного 28-дневного цикла степень железистой секреции увеличивается. Железы в поверхностных слоях функционального слоя, как правило, проявляют меньшую секреторную активность, и, как следствие, поверхностная биопсия может создать ложное впечатление о плохо развитой секреторной активности.

В поздней секреторной фазе (24–28 дней типичного 28-дневного цикла или 10–14 дней постовуляторного периода) обычно происходит уменьшение секреторной активности желез (секреторное истощение), и железы становятся зубчатыми. Изменение стромы приводит к образованию так называемого компактного слоя под поверхностным эпителием. Наличие гранулированных лимфоцитов и нейтрофилов в данной фазе не должно быть истолковано как свидетельство эндометрита [10].

В позднем секреторном эндометрии железы могут быть плотно расположены, и это может напоминать гиперпластический эндометрий; однако другие признаки гиперпластического эндометрия, такие как митотическая активность, отсутствуют. В предменструальные дни в железах наблюдается апоптотическая активность, в мелких кровеносных сосудах появляются фибриновые тромбы, а в строму вырастают эссенциальные эритроциты.

Менструальная фаза наступает после 28-го дня нормального цикла (начало менструации в первый день менструального цикла) и характеризуется железистым и стромальным распадом, длится около 7 дней.

Взаимодействие половых гормонов и их рецепторов в эндометрии

В течение нормального менструального цикла происходит ряд морфологических и физиологических событий, характеризующихся пролиферацией, секреторной дифференцировкой, регенерацией слизистой оболочки матки.

Эти изменения контролируются циклическим выделением стероидных половых гормонов эстрадиола и прогестерона из яичников; таким образом, эндометрий является высокочувствительным индикатором оси гипоталамус-гипофиз-яичник.

Контроль за выработкой стероидных гормонов эпителиальными и стромальными клетками эндометрия обеспечивается рецепторами эстрогена (ER) и рецепторами прогестерона (PR).

Эти рецепторы стероидов представляют собой белки, сконцентрированные в ядрах эпителиальных и стромальных клеток эндометрия, которые обладают высокой аффинностью связывать половые гормоны. Поскольку они представляют собой специфические половые стероидные гормоны, определенный рецептор может проявлять высокую аффинность для тесно

связанного класса гормонов, но эти классы могут конкурировать за доступные точки связывания. Например, ER эффективно связывает не только эстрадиол, но и эстрон, а также синтетические эстрогены.

Концепция механизма взаимодействия половых стероидов с клетками-мишенями включает следующие основные этапы:

- циркулирующие и несвязанные молекулы стероидных гормонов извлекаются из цитоплазматической мембраны, предположительно, цитоплазматическими рецепторами;
- молекулы гормона входят в ядро, которое содержит большинство (90–95 %) клеточных рецепторов;
- молекулы внутриядерных гормонов вызывают превращение неактивной формы рецептора в активную;
- гормонально активированный рецептор связывается с генами в ядре и влияет на экспрессию генов путем стимуляции РНК-полимеразы и, следовательно, транскрипции матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК);
- вновь образованная мРНК транспортируется в цитоплазму.

Согласно этой концепции, наиболее значимым эффектом половых гормонов является внутриядерная активация рецепторов, которые, в свою очередь, инициируют последовательность событий, что приводит к изменениям физиологических функций клеток-мишеней.

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И ИХ РЕЦЕПЦИЯ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Несомненным представляется факт, что колебания уровня половых гормонов оказывают влияние на фертильность [11]. Следует отметить, что на репродуктивную функцию оказывает влияние нарушение синтеза как в сторону увеличения, так и снижения уровня гормонов. Например, увеличение продукции андрогенов при синдроме поликистозных яичников снижает фертильность. В то же время, установлено положительное влияние применения андрогенов на эффективность программ ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом и бедным ответом яичников и стимуляцию суперовуляции. Снижение показателей общего тестостерона связано с вероятностью бедного ответа на стимуляцию суперовуляции у женщин позднего репродуктивного возраста, а применение андрогенсодержащего препарата у пациенток с низким содержанием тестостерона может повысить число получаемых ооцитов и улучшить результаты ЭКО [12]. В то же время, в других исследованиях, не показаны преимущества оценки уровня тестостерона и дегидроэпиандростерона-сульфат (ДГЭА-С), при оценке исхода программы ЭКО. В исследованиях Q. Ни и соавторов (2017) не было установлено улучшение параметров и маркеров овариального ответа, а также исходов программ ЭКО, но установлена положительная корреляция между концентрациями тестостерона и дегидроэпиандростерон (ДГЭА) в сыворотке крови и числом полученных ооцитов [13]. Прогнозирование овариального ответа, учитывая индивидуальные показатели стероидного статуса, является ключевым моментом перед проведением дорогостоящих программ ЭКО [14].

Прогестерон способен регулировать иммунный ответ организма. Так, прогестерон уменьшает количество НК-клеток, модифицирует продукцию цитокинов с Th-1 типа на Th-2 типа [15].

При оценке уровня прогестерона исследователи сходятся во мнении, что снижение его продукции ассоциировано с неудачами имплантации, бесплодием, невынашиванием [16]. Исследований, которые демонстрировали результаты влияния повышенного влияния прогестерона на репродуктивную функцию, чрезвычайно мало. Так, M. W. Nealy с соавторами в 2016 году изучили значение повышенного уровня прогестерона в исходах вспомогательных репродуктивных технологий. Установлено, что повышение уровня прогестерона $> 1,5$ нг/мл на 6-й день переноса эмбрионов ассоциировано со снижением эффективности ЭКО на 17 %, по сравнению с пациентками с нормальным уровнем прогестерона ($p < 0,001$) [17]. В исследовании C. A. Venetis 2016 года установлено, что к факторам, определяющим повышение уровня прогестерона в день триггера овуляции, относятся: возраст бе-

ременной, уровень фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) [18]. В исследовании этого же автора в 2013 году, основанном на анализе 60 000 циклов ВРТ, установлено, что повышение уровня прогестерона в день назначения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) ассоциировано с низкой частотой наступления беременности в циклах ВРТ у женщин, стимуляция овуляция которых проводилась аналогами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и гонадотропинами в свежих циклах. В тоже время такой эффект не наблюдался у пациенток при использовании размороженных эмбрионов или донорских яйцеклеток [18].

В клинической практике прогестерон применяют для консервативного лечения дефицита лютеиновой фазы и терапии невынашивания беременности. Однако, по данным Y. X. Liang и соавторов (2018), введение высокой дозы прогестерона может иметь неблагоприятные последствия для децидуализации. Например, у мышей, получавших лечение с избытком прогестерона, нарушались механизмы восприимчивости эндометрия и децидуализации [19]. Аналогичные результаты получены у человека: *in vitro* уровень экспрессии мРНК IGFBP-1 был обнаружен значительно подавленным воздействием прогестерона [20]. Таким образом, различные дозы прогестерона могут оказывать совершенно противоположное воздействие на процесс децидуализации, что противоречит общепринятой точке зрения.

Прогестерон играет ключевую роль в регуляции репродуктивной функции, в том числе в подготовке эндометрия к имплантации и поддержании нормального развития беременности [21]. Свое действие прогестерон оказывает через рецепторы, которые бывают двух изоформ: прогестероновый рецептор А (PR-A) и прогестероновый рецептор В (PR-B). Оба рецептора активируются факторами транскрипции. Таким образом, действие прогестерона на ткань эндо- и миометрия определяется уровнем их транскрипционной активности. Транскрипционная активность изоформ рецепторов определяется действием генов.

Этиологию многих гинекологических заболеваний, таких как эндометриоз, миома матки, рак эндометрия, рак шейки матки, привычное невынашивание беременности, связывают с нарушением взаимодействия прогестерона с рецепторами. Две группы прогестероновых рецепторов известны: ядерные рецепторы, функция которых заключается в обеспечении геномных эффектов, и рецепторы на поверхности клетки, которые обеспечивают негеномные эффекты прогестерона [22, 23]. Действие прогестерона на женскую репродуктивную систему обеспечивается в основном ядерными рецепторами.

Способность связывать прогестерон у поверхностных рецепторов относительно низкая, по сравнению с ядерными рецепторами, и, по данным Krietsch [et al.], (2006), эти рецепторы не активируются прогестероном. В свете этих данных, основная роль в развитии патологии матки принадлежит ядерным рецепторам [24].

Прогестероновые рецепторы обоих типов варьируют в зависимости от патологии клеток и физиологического состояния, а изучение возможных локализаций рецепторов затруднительно из-за схожести их строения. Экспрессия прогестероновых рецепторов зависит от влияния эстрогена, особенно это характерно для эндометрия, где действие эстрогена в пролиферативную фазу обуславливает экспрессию прогестероновых рецепторов в фазе секреции. И, наоборот, экспрессия рецепторов эстрогена угнетается действием прогестерона. Эта функциональная обратная связь между уровнем прогестерона и эстрогена является основополагающей для нормального развития матки и эндометрия и обеспечивает баланс между противоположными эффектами прогестерона и эстрогенов.

Один из важных механизмов гормонального контроля заключается в метаболизме до активных форм благодаря взаимодействию с родственным рецептором. Так, прогестерон подвергается действию энзимов 5- α редуктазы и 20- α дегидрогеназы, которые метаболизируют прогестерон в менее активные формы перед контактом с ядерным рецептором.

Ядерные рецепторы, описанные выше, являются ключевыми медиаторами биологических эффектов прогестагенов. Однако прогестерон вызывает свои биологические эффекты через негеномные механизмы через активацию сигнальных путей трансдукции, которые опосредованы ассоциированными с клеточной мембраной прогестеронового рецептора. «Неклассические» эффекты прогестерона могут быстро проявляться в различных тканях, в отличие от классических PR-опосредованных эффектов, которые требуют времени для индуцирования транскрипции и трансляции генов в белковые продукты.

Были идентифицированы два типа различных белков, ассоциированных с клеточной поверхностью, не связанных с классическими прогестероновыми рецепторами (PRs):

- мембранные прогестероновые рецепторы (mPRs);
- мембранный компонент 1 рецептора прогестерона (PGRMC1).

В отличие от mPRs, PGRMC1 является частью мультипротеинового прогестеронсвязывающего комплекса, который имеет множество функций, включая активацию ферментов цитохрома P450, которые метаболизируют стероидные гормоны. PGRMC1 экспрессируется в тканях и, как предполагается, опосредует антиапоптотические эффекты прогестерона [25].

Эндометрий представляет собой ткань, которая отражает динамическое взаимодействие прогестерона и эстрогена на протяжении менструального цикла. Прогестерон влияет как на эпителиальные, так и на стромальные клетки эндометрия. До овуляции толщина эндометрия зависит от действия эстрогенов, главным образом эстрадиола, на клеточную пролиферацию. Затем пролиферация клеток угнетается прогестероном на протяжении лютеиновой фазы, что обеспечивает морфологические и функциональные изменения, направленные на подготовку эндометрия к имплантации опло-

дотворенной бластоцисты. Важно влияние прогестерона, который индуцирует децидуализацию эндометрия в секреторную фазу, что обеспечивает децидуальный фенотип. Показано, что экспрессия PRs в клетках эндометрия является важной для стромальной децидуализации и подавления эндометриальной гиперплазии, индуцированной действием эстрадиола [26]. Снижение экспрессии PRs приводит к функциональному дефициту гормона и инициирует механизмы воспаления, что приводит к запуску преждевременных родов или самопроизвольного аборта [27].

Экспрессия PR в эпителии эндометрия увеличивается непосредственно перед имплантацией бластоцисты, но заметно уменьшается в процессе имплантации. В то же время экспрессия PR в стромальных клетках увеличивается и остается высокой в процессе децидуализации.

Исследования мышей, генетически модифицированных для изменения экспрессии PR, продемонстрировали фундаментальную роль PRs в опосредовании действия прогестерона на организм. Самки, лишённые PR имели дефекты роста и функции матки, наиболее заметными из которых были гипертрофия и воспаление железистого эпителия и неспособность проявлять децидуализацию в ответ на стимул. PR-нулевые мыши не могут размножаться из-за дефектов овуляции и имплантации. При исследовании функции рецепторов генетически изменённым мышам выключали функцию PR-A или PR-B. Установлено, что нормальная имплантация, беременность и роды протекают без осложнений у мышей, экспрессирующих только PR-A, с отключёнными PR-B [21]. В то же время действия прогестерона, опосредованные только PR-B (т. е. с отключёнными PR-A), приводят к увеличению гиперплазии эндометриального эпителия и не вызывают децидуализации в строме эндометрия [28].

Таким образом, данные свидетельствуют о том, что PR-A являются основополагающими в нормальном функционировании эндометриального эпителия и стромы, PR-B приводит к гиперплазии эндометрия, данный эффект подавляется PR-A. В то же время гиперэкспрессия PR-A ассоциирована с увеличением ткани миометрия, атипической гиперплазией эндометрия, воспалительными заболеваниями органов малого таза [21]. По данным М. Nakatani и соавторов (2013), прогестерон оказывает антимитотическое действие в клетках рака эндометрия через PR-B, а не PR-A [29].

Не вызывает сомнений, что прогестерон приводит к изменению эндометриального фенотипа, необходимому для имплантации и поддержания беременности. В свою очередь недостаток прогестерона и недостаточность лютеиновой фазы приводят к десинхронизации фаз эндометрия и ассоциировано с привычной потерей беременности. Несмотря на такие эффекты прогестерона, назначение его пациенткам с самопроизвольным выкидышем не влияет на исход беременности [30, 31].

Возможно, проблема в этом случае заключается не в количестве самого гормона, а в чувствительности к нему тканей. Не вызывает сомнения, что нарушение рецепции гормонов лежит в основе таких заболеваний, как гиперплазия эндометрия, аденокарцинома эндометрия. Установлено, что клетки аденокарциномы экспрессируют ферменты, вовлеченные в биосинтез эстрогенов, что может увеличить локальную гиперэстрогению. Таким образом, именно прогестерону принадлежит ведущая роль в подавлении эффектов эстрогена. Поэтому экспрессия рецепторов прогестерона может рассматриваться как один из прогностических факторов выживания [32, 33]. Исследования, проведенные среди 832 пациенток с карциномой эндометрия, выявили ухудшение показателей выживаемости у пациенток со сниженной экспрессией рецепторов как эстрогена, так и прогестерона [34].

Терапия прогестинами существенно снижает отношение рецепторов эстрогена в железе и строме, митотическую активность. Кроме этого, антигонадотропная активность прогестинов снижает эндогенную продукцию эстрогенов яичниками [35]. Прогестерон также снижает экспрессию эстрогеновых рецепторов в клетках эндометрия и активирует ферментные механизмы деактивации эстрадиола путем его конверсии в эстрон под действием 17- β гидроксистероиддегидрогеназы тип 2 и сульфотрансферазы.

Возможно, проблема в этом случае заключается не в количестве самого гормона, а в чувствительности к нему тканей.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

В настоящее время отмечается увеличение количества хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов у женщин, и в особенности хронического эндометрита [36, 37, 38, 39, 40]. Частота хронического эндометрита колеблется, по данным разных авторов, от 2,6 до 71 % и занимает первое место среди внутриматочной патологии у пациенток с бесплодием [41, 42, 43].

Частота хронического эндометрита выше в группе пациенток с нарушением репродуктивной функции и зависит от использованного метода диагностики. В некоторых случаях частота заболевания отличается у одних и тех же авторов. Так, согласно данным E. Cicinelli и соавторов, полученных в 2008 году, частота хронического эндометрита у пациенток с привычным невынашиванием достигает 30,3 %, в 2017 году этими же авторами установлена уже более высокая частота хронического эндометрита у пациенток с невынашиванием — 56,8 % пациенток [44, 45, 46].

В то же время в исследовании Y. Zhang в 2019 году установлена еще более высокая частота хронического эндометрита у пациенток с привычным невынашиванием — 69,72 %. Отмечаются также различия в значениях частоты хронического эндометрита при использовании различных методов диагностики в той же группе пациенток. Так, с помощью гистероскопии выявлено 57,72 % случаев, с помощью иммуногистохимического окрашивания с определением плазматических клеток, частота выявления заболевания составила 69,72 % [47].

Ettore Cicinelli с соавторами исследовал 256 бесплодных пациенток перед процедурой экстракорпорального оплодотворения, всем пациенткам была выполнена диагностическая минигистероскопия в фолликулярную фазу менструального цикла. Образцы эндометрия подвергались микробиологическому и гистологическому исследованиям. С помощью гистероскопии хронический эндометрит установлен 66,0 % пациенткам, 57,50 % — частота установления диагноза с помощью гистологического исследования, у 45,00 % пациенток был получен положительный результат культивирования микроорганизмов в полости матки [44]. Возможно, различия в частоте выявления хронического эндометрита объясняются использованием различных по информативности методов диагностики. Также на частоту заболевания оказывает влияние тот факт, что хронический эндометрит протекает бессимптомно у 65,6 % пациенток [48].

Клиническая картина хронического эндометрита скудна и неспецифична. Наиболее частыми клиническими проявлениями заболевания являются репродуктивные нарушения, такие как бесплодие и невынашивание беременности [49].

В целом клиника хронического эндометрита зависит от глубины и масштаба структурных и функциональных изменений, пациентки отмечают маточные кровотечения, тазовые боли. Основная проблема состоит в том, что пациентки обращаются за квалифицированной медицинской помощью лишь тогда, когда появляются проблемы с зачатием, а хроническое воспаление существует уже длительный период [50].

Таким образом, анализируя обзор литературы, можно считать, что частота хронического эндометрита значительна, особенно в группе пациенток с репродуктивными нарушениями. Однако данные о распространенности заболевания малочисленны и противоречивы, что, вероятно, обусловлено разными подходами и критериями диагностики.

Аналитический обзор показал существующую проблему, и поэтому мы провели исследование распространенности хронического эндометрита и получили новые объективные данные благодаря использованию современных высокоинформативных методов исследования.

Обследовано 340 пациенток репродуктивного возраста, 280 пациенткам проведено иммуногистохимическое исследование эндометрия, 60 пациенткам диагностика хронического эндометрита проводилась по данным гистологического исследования.

Хронический эндометрит диагностирован у 230 (67,65 %) пациенток, они составили основную группу. Группу сравнения составили 110 (32,35 %) пациенток, у которых иммуногистохимическая и гистологическая картина эндометрия соответствовала нормальному эндометрию. Критерии включения и исключения пациентов в группы наблюдения и контроля приведены в таблице 1. Из последующего анализа исключались случаи, при которых не было адекватных задачам данных или данные были неполными, что отражено в тексте глав результатов собственных исследований.

Особенности дальнейшей группировки определялись задачами исследования.

Таблица 1 — Критерии включения и исключения в группы различных частей исследования

Группы пациентов	Критерии включения	Критерии исключения
Основная группа	Репродуктивный возраст Информированное согласие пациентки Результаты иммуногистохимического и морфологического исследования эндометрия	Беременность Злокачественные новообразования Нарушение жирового обмена 2–3 степени Прием гормональных препаратов Терапия кортикостероидами Тромбофилии

Окончание таблицы 1

Группы пациентов	Критерии включения	Критерии исключения
Группа сравнения	Репродуктивный возраст Информированное согласие пациентки Результаты иммуногистохимического и морфологического исследования эндометрия	Беременность Злокачественные новообразования Нарушение жирового обмена 2–3 степени Прием гормональных препаратов Терапия кортикостероидами Тромбофилии Установленный диагноз «хронический эндометрит»

Диагноз «хронический эндометрит» выставлялся по результатам иммуногистохимического и морфологического исследований эндометрия. Критерии диагностики представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Иммуногистохимические и морфологические критерии хронического эндометрита

Критерии	Интерпретация
Морфологические	Лимфоцитарная круглоклеточная инфильтрация Лимфоидные фолликулы Склероз стромы Склероз стенок спиральных артерий
Иммуногистохимические	CD56 > 10 FoxP3 > 3

Биопсию эндометрия у пациенток обеих групп производили в зависимости от длительности менструального цикла на 7–9 день после овуляции с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi («Симург», Беларусь).

Полученный материал фиксировали в 10 % растворе формалина забуференного по Лилли (рН 7,34) в течение 48 часов. Полученный материал фиксировали в 10 % растворе забуференного формалина в течение 24–36 часов. Гистологическая проводка производилась по методике, представленной в таблице 3.

Таблица 3 — Схема гистологической проводки материала

Реактив	Время
Спирт 70 %	2 часа
Спирт 70 %	1 час
Спирт 96 %	1 час
Спирт 96 %	1 час
Спирт (абсолютизированный)	1 час
Спирт (абсолютизированный)	1 час

Окончание таблицы 3

Реактив	Время
Спирт (абсолютизированный)	1 час
Ксилол	1 час
Ксилол/парафин (парафиновая каша) при температуре 60 °С	2 часа
Парафин при температуре 60 °С	3 часа
Парафин при температуре 60 °С	3 часа

Затем производилась гистологическая вырезка патологоанатомических препаратов и помещение в гистологические кассеты. Проводка полученного материала производилась на тканевом процессоре Microm STP-120 (Thermo Scientific, Германия) по протоколу, после чего изготавливали гистологические блоки. Из парафиновых блоков на микротоме Thermo Scientific Microm HM 450 (Thermo Scientific, Германия) готовили серии срезов толщиной 4 мкм. Одна часть, из которых монтировалась на предметные стекла (Минимед, РФ) и окрашивалась гематоксилином и эозином. В дальнейшем производилась их обзорная микроскопия. Иммуногистохимическое исследование проводилось одномоментно.

Иммуногистохимическую реакцию проводили на срезах с использованием высокотемпературных методов восстановления антигенной иммунореактивности (обработка в микроволновой печи). Использованы первичные, готовые к использованию моноклональные мышиные антитела к CD56 (Diagnostic Biosystems, США), Estrogen receptor (ER) (Diagnostic Biosystems, США), Progesterone receptor (PR) (Diagnostic Biosystems, США), PGRMC1 (Abcam, Великобритания), FoxP3 (Diagnostic Biosystems, США), CD138 (Diagnostic Biosystems, США).

Концентрат первичных антител к FoxP3 (Abcam, Великобритания) разводился перед применением в соотношении 1:100, к PGRMC1 в соотношении 1:150 в растворе Antibody Universal Diluent (Abcam, Великобритания).

Гистологические препараты после высыхания помещали в термостат на 1 час при температуре 60 °С. Затем производили депарафинизацию в двух порциях ортоксиллола. Гидратация срезов проводили в 3 порциях этилового спирта нисходящей концентрации (96, 80, 70 %), после чего промывали в дистиллированной воде в течение 3 минут. Восстановление антигенов производилось в 1 мМ буферном растворе, содержащем уксусную и этилендиаминтетрауксусную кислоту (Tris-EDTA) (pH 9,0) и 1 мМ буферном растворе цитратного буфера (pH 6,0). Нагревание гистологических препаратов в буферном растворе проводили в бытовой микроволновой печи при мощности 800 W в течение 5 минут, дальнейшая демаскировка антигенов проходила на мощности 600 W на протяжении 10 минут. После чего гистологические препараты доставали из микроволновой печи и оставляли остывать в растворе при комнатной температуре. Остывшие срезы промывали

в 2 порциях буферного раствора Tris-EDTA (pH 9,0) на протяжении 5 минут и подсушивали. Эндогенные пероксидазы блокировали инкубацией гистологических срезов в 3 % растворе пероксида водорода в течение 15 минут. Для предотвращения фонового окрашивания производилась инкубация на протяжении 10 минут в 0,5 % растворе бычьего сывороточного альбумина (протеиновый блок). Гистологические срезы промывали в 2 порциях буферного раствора Tris-EDTA (pH 9,0) в течение 5 минут. Наносили первичные антитела и инкубировали во влажной камере на протяжении 60–120 минут.

Затем гистологические срезы промывали в 2 порциях буферного раствора Tris-EDTA (pH 9,0) в течение 5 минут. Наносили на них вторичные антитела системы визуализации 2-step plus Poly-HRP Anti Rabbit/Mouse IgG Detection System и инкубировали во влажной камере в течение 30 минут. После чего гистологические срезы промывали в 2 порциях буферного раствора Tris-EDTA (pH 9,0) в течение 5 минут. Продукты конъюгации антител визуализировали 5-минутным окрашиванием раствором диаминобензидин (DAB), контр-окрашивание ядер проводили гематоксилином Майера. Срезы заключали под предметные стекла с использованием монтирующей среды Bio mount (BioOptica, Италия).

Для позитивного контроля к антителам FoxP3 и CD56 использовалась ткань миндалина, к PGRMC1 — ткань почки. Так же проводился негативный контроль иммуногистохимического исследования.

Визуализацию результатов иммуногистохимической реакции и контр-окрашивание гематоксилином проводили с помощью системы визуализации антител Rabbit/Mouse UnoVue™ HRP / DAB Detection System Kit (Diagnostic Biosystems, США).

Морфометрическое исследование проводилось в пяти неперекрывающихся полях зрения при увеличении $\times 400$. При выявлении CD56-позитивных НК-лимфоцитов, FoxP3-позитивных Т-лимфоцитов производился их подсчет в пяти вышеописанных неперекрывающихся полях зрения и расчет среднего арифметического значения. Экспрессия ER и PR определялась в поверхностном эпителии, железах и строме как процент позитивных клеток и выражалась в среднем арифметическом значении для пяти неперекрывающихся полей зрения. Все измерения производились с использованием пакета программ NIS-elements (Nikon, Япония). При исследовании гистологических препаратов эндометрия оценивали процент клеток поверхностного эпителия с наличием пиноподий в световом микроскопе при увеличении $\times 400$ [51].

Хронический эндометрит диагностирован у 230 (67,65 %) пациенток, они составили основную группу. Группу сравнения составили 110 (32,35 %) пациенток, у которых иммуногистохимическая и гистологическая картина эндометрия соответствовала нормальному эндометрию.

Среди пациенток основной группы 67 (29,13 %) предъявляли жалобы, у 163 (70,87 %) пациенток хронический воспалительный процесс в полости матки не сопровождался субъективными ощущениями. В группе сравнения предъявляли жалобы 27 (19,71 %) пациенток ($\chi^2 = 0,57$; $p = 0,450$). Среди жалоб у пациенток основной группы преобладали боли внизу живота тянущего характера, которые отметили 20 (8,70 %) пациенток, в группе сравнения на боли такого же характера указали 3 (2,19 %) женщины ($\chi^2 = 3,31$; $p = 0,068$). Нарушение ритма менструации отметили 13 (5,63 %) женщин с хроническим эндометритом и 10 (7,30%) пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 0,39$; $p = 0,530$). Патологические выделения из половых путей беспокоили 9 (3,91 %) пациенток основной группы и 2 (1,46 %) — группы сравнения ($\chi^2 = 0,48$; $p = 0,487$).

В основной группе обильные менструации были у 3 (1,30 %) пациенток, в группе сравнения — у 7 (6,36 %) пациенток ($\chi^2 = 5,02$; $p = 0,025$). Скудные менструации были у 5 (2,17 %) пациенток с хроническим эндометритом и у 2 (1,82 %) ($\chi^2 = 0,04$; $p = 0,847$).

Болезненные менструации беспокоили 3 (1,30 %) женщин с хроническим эндометритом и 1 (0,73 %) — группы сравнения ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,824$).

Диспареуния была у 5 (2,17 %) пациенток основной группы и у 1 (0,73 %) — группы сравнения ($\chi^2 = 0,15$; $p = 0,697$). Зуд в области наружных половых органов отметили 6 (2,61 %) пациенток с хроническим эндометритом и 1 (0,73 %) пациентка группы сравнения ($\chi^2 = 0,39$; $p = 0,532$). Мажущие межменструальные кровянистые выделения отметили 3 (1,30 %) пациентки основной группы ($\chi^2 = 0,34$; $p = 0,559$).

Таким образом, хронический эндометрит не сопровождается характерными жалобами. В группе сравнения наиболее частой жалобой были обильные менструации, отмеченные 7 (6,36 %) пациентками ($\chi^2 = 5,02$; $p = 0,025$).

При сравнительном анализе особенностей менструальной функции (возраст менархе, характер и продолжительность менструального цикла) у пациенток обеих групп статистически значимых различий не выявлено. Длительность цикла составила 28 (27,00; 32,00) дней у пациенток основной группы и 27 (28,00; 30,00) у пациенток группы сравнения.

Таким образом, для хронического эндометрита более характерно малосимптомное течение и отсутствие жалоб. Субъективные ощущения в основном имеют не специфический характер и примерно с равной частотой встречались как среди пациенток основной группы, так и пациенток группы сравнения.

Патология репродуктивной функции была у 187 (81,30 %) пациенток основной группы и у 45 (40,91 %) женщин группы сравнения. В таблице 4 приведены обследования, которые выполнялись в процессе поиска причины нарушений репродуктивной функции.

Таблица 4 — Проведенные обследования у пациенток обеих групп

Проведенное обследование	Основная группа n (%), N = 230	Группа сравнения n (%), N = 110	Достоверность различий между группами
Определение уровня половых и тропных гормонов	28 (12,17 %)	12 (10,91 %)	$\chi^2 = 0,03$; $p = 0,873$
Определение уровня гормонов щитовидной железы	31 (13,48 %)	10 (9,09 %)	$\chi^2 = 0,97$; $p = 0,325$
Диагностика антифосфолипидного синдрома	9 (3,91 %)	—	$\chi^2 = 3,03$; $p = 0,816$
Спермограмма мужа	30 (13,04 %)	7 (6,36 %)	$\chi^2 = 2,77$; $p = 0,096$
Метросальпингография	11 (4,78 %)	—	$\chi^2 = 4,02$; $p = 0,045$
Определение кариотипов супругов	5 (2,17 %)	—	$\chi^2 = 1,16$; $p = 0,281$
Постокитальный тест	1 (0,43 %)	—	$\chi^2 = 0,14$; $p = 0,705$
Определение полиморфизма генов наследственных тромбофилий	11 (4,78 %)	4 (3,64 %)	$\chi^2 = 0,04$; $p = 0,842$

Таким образом, при поиске причин нарушения репродукции у пациенток основной группы статистически значимо чаще выполнялась метросальпингография — в 11 (4,78 %) случаях, в группе сравнения данный вид исследования не применялся ($\chi^2 = 4,02$; $p = 0,045$). Этот факт можно объяснить более высокой частотой бесплодия в основной группе — 137 (59, 57 %), в группе сравнения — 36 (32,73 %) ($\chi^2 = 20,39$; $p < 0,001$).

Выявленная патология при проведении обследования у пациенток с нарушением репродуктивной функции представлена в таблице 5.

Таблица 5 — Выявленная патология репродуктивной системы у пациенток обеих групп

Патология	Основная группа n (%), N = 230	Группа сравнения n (%), N = 110	Достоверность различий между группами
Гиперпролактинемия	1 (0,43 %)	1 (0,91 %)	$\chi^2 = 0,05$; $p = 0,823$
Снижение уровня прогестерона	1 (0,43 %)	1 (0,91 %)	$\chi^2 = 0,05$; $p = 0,823$
Гиперандрогения	—	2 (1,82 %)	$\chi^2 = 1,67$; $p = 0,196$
Олигостеноспермия	2 (6,67 %)	—	$\chi^2 = 0,05$; $p = 0,823$
Иммунологическое бесплодие	1 (0,43 %)	—	$\chi^2 = 0,14$; $p = 0,705$

По результатам спермограммы астенозооспермия диагностирована у 4 (13,33 %) супругов пациенток основной группы ($\chi^2 = 0,73$; $p = 0,393$).

У всех обследованных пациенток обеих групп не выявлено наследственных тромбофилий высокого риска: мутации гена протромбина (FII) G20210A, мутации гена фактора V (FV) G1691 A (мутация Лейдена), дефицита антитромбина III, протеина C и протеина S.

Все женщины проживали в одинаковых климатогеографических условиях, в городе Гомеле и Гомельской области. В ходе исследования проанализированы особенности соматического и гинекологического анамнезов.

Отсутствие соматической патологии отметили 52 (22,61 %) пациентки с хроническим эндометритом и 47 (37,27 %) пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 13,63$; $p = 0,002$). В основной группе 83 (36,09 %) пациентки указали на эпизоды простудных заболеваний менее 4 раз в год, в группе сравнения — 27 (24,25 %) пациенток ($\chi^2 = 4,02$; $p = 0,045$). Хроническим тонзиллитом болели 11 (4,78 %) пациенток основной группы, в группе сравнения данная патология не встречалась ($\chi^2 = 4,04$; $p = 0,044$). При сравнении другой соматической патологии не получено статистически значимых различий между группами. Структура соматических заболеваний пациенток обеих групп указана в таблице 6.

Таблица 6 — Структура соматической патологии пациенток основной группы и группы сравнения

Соматическая патология	Основная группа n (%), N = 230	Группа сравнения n (%), N = 110	Достоверность различий между группами
Артериальная гипертензия	1 (0,43 %)	1 (0,91 %)	$\chi^2 = 0,29$; $p = 0,823$
Варикозная болезнь	2 (0,87 %)	—	$\chi^2 = 0,05$; $p = 0,824$
Заболевания щитовидной железы	21 (9,13 %)	6 (5,45 %)	$\chi^2 = 0,92$; $p = 0,338$
Ихтиоз	1 (0,43 %)	—	$\chi^2 = 0,14$; $p = 0,705$
Кардиомиопатия	—	1 (0,91 %)	$\chi^2 = 0,14$; $p = 0,705$
Лимфогранулематоз	1 (0,43 %)	—	$\chi^2 = 0,14$; $p = 0,705$
Менингит	1 (0,43 %)	—	$\chi^2 = 0,14$; $p = 0,705$
Мочекаменная болезнь	2 (0,87 %)	1 (0,91 %)	$\chi^2 = 0,34$; $p = 0,559$
Нарушение жирового обмена 1 степени	2 (0,87 %)	—	$\chi^2 = 0,05$; $p = 0,824$
Простудные заболевания, обострения более 4 раз в год	8 (3,48 %)	2 (1,82 %)	$\chi^2 = 0,25$; $p = 0,613$
Простудные заболевания, обострения менее 4 раз в год	83 (36,09 %)	27 (24,25 %)	$\chi^2 = 4,02$; $p = 0,045$
Псориаз	—	1 (0,91 %)	$\chi^2 = 0,14$; $p = 0,705$
Тонзиллит	11 (4,78 %)	—	$\chi^2 = 4,04$; $p = 0,044$

Окончание таблицы 6

Соматическая патология	Основная группа n (%), N = 230	Группа сравнения n (%), N = 110	Достоверность различий между группами
Туберкулез	1 (0,43 %)	—	$\chi^2 = 0,14$; p = 0,705
Хронический гайморит	5 (2,17 %)	1 (0,91 %)	$\chi^2 = 0,15$; p = 0,697
Хронический гастрит	19 (8,26 %)	7 (6,36 %)	$\chi^2 = 0,16$; p = 0,690
Хронический гломеруло- лонефрит	—	1 (0,91 %)	$\chi^2 = 0,14$; p = 0,705
Хронический пиелоне- фрит	12 (5,22)	2 (1,82 %)	$\chi^2 = 1,40$; p = 0,236
Хронический ринит	3 (1,30 %)	2 (1,82 %)	$\chi^2 = 0,01$; p = 0,909
Хронический цистит	4 (1,74 %)	—	$\chi^2 = 0,73$; p = 0,393
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	1 (0,43 %)	1 (0,91 %)	$\chi^2 = 0,29$; p = 0,823

Курили 10 (4,55 %) пациенток основной группы и 1 (0,91 %) пациентка группы сравнения ($\chi^2 = 2,53$; p = 0,10).

Среди обследованных пациенток отметили отсутствие патологии репродукции 43 (18,70 %) пациентки основной группы и 65 (59,09 %) женщин группы сравнения. Патология репродукции была у 187 (81,30 %) пациенток с хроническим эндометритом и у 45 (40,91 %) женщин группы сравнения. Таким образом, хронический эндометрит ассоциирован с нарушением репродуктивной функции ($\chi^2 = 32,01$; p < 0,001). Патология репродуктивной функции пациенток основной группы и группы сравнения представлена в таблице 7.

Таблица 7 — Структура патологии репродуктивной функции пациенток основной группы

Патология репродукции	Основная группа n (%), N = 230	Группа сравнения n (%), N = 110	Достоверность различий между группами
Одна замершая беремен- ность	15 (6,52 %)	3 (2,73 %)	$\chi^2 = 0,31$; p = 0,486
Две замершие беременности	5 (2,17 %)	—	$\chi^2 = 1,16$; p = 0,281
Двое преждевременных ро- дов, благоприятный исход	—	1 (0,91 %)	$\chi^2 = 0,14$; p = 0,705
Два самопроизвольных вы- кидыша	—	1 (0,91 %)	$\chi^2 = 0,14$; p = 0,705
Три замершие беременности	3 (1,30 %)	—	$\chi^2 = 1,45$; p = 0,559
Аntenатальная гибель плода	3 (1,30 %)	1 (0,91 %)	$\chi^2 = 0,05$; p = 0,824
Бесплодие первичное	48 (20,87 %)	26 (23,64 %)	$\chi^2 = 0,31$; p = 0,486
Вторичное бесплодие	89 (38,70 %)	10 (9,09 %)	$\chi^2 = 30,18$; p < 0,001

Окончание таблицы 7

Патология репродукции	Основная группа n (%), N = 230	Группа сравнения n (%), N = 110	Достоверность различий между группами
Преждевременные роды, ранняя неонатальная ги- бель плода	1 (0,43 %)	—	$\chi^2 = 0,14$; p = 0,705
Преждевременные ро- ды+самопроизвольный выкидыш	2 (0,87 %)	—	$\chi^2 = 0,05$; p = 0,823
Самопроизвольный выки- дыш	21 (9,13 %)	3 (2,73 %)	$\chi^2 = 3,73$; p = 0,053

Самым распространенным репродуктивным нарушением у пациенток основной группы было бесплодие, выявленное у 137 (59,57 %) пациенток с хроническим эндометритом, и у 36 (32,73 %) пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 20,39$; p < 0,001). В структуре репродуктивных нарушений в основной группе превалировало вторичное бесплодие, диагностированное у 89 (47,59 %) женщин ($\chi^2 = 30,18$; p < 0,001). Среди пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом 13 (9,49 %) использовали ВРТ, бесплодные пациентки группы сравнения данные методы лечения не использовали ($\chi^2 = 5,93$; p = 0,014). Все указанные пациентки прибегали к вспомогательным репродуктивным технологиям три и более раза, у одной (0,73 %) бесплодной женщины основной группы в анамнезе было семь неэффективных попыток ЭКО.

Вторичное бесплодие было у 89 (38,70 %) пациенток основной группы и у 10 (9,09 %) — группы сравнения. Исходы беременностей у пациенток с вторичным бесплодием обеих групп представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Исходы беременностей у пациенток с вторичным бесплодием обеих групп

Исход беременности	Основная группа n (%), N = 89	Группа сравнения n (%), N = 10	Достоверность различий между группами
Роды	18 (20,22 %)	3 (30,00 %)	$\chi^2 = 0,10$; p = 0,757
Два самопроизвольных выкидыша	10 (11,24 %)	—	$\chi^2 = 0,32$; p = 0,572
Три самопроизвольных выкидыша	2 (2,25 %)	—	$\chi^2 = 0,50$; p = 0,480
Аборт	5 (5,62 %)	2 (20,00 %)	$\chi^2 = 1,06$; p = 0,302
Аборт + самопроизволь- ный выкидыш	3 (3,37 %)	—	$\chi^2 = 0,14$; p = 0,705

Окончание таблицы 8

Исход беременности	Основная группа n (%), N = 89	Группа сравнения n (%), N = 10	Достоверность различий между группами
Аборт + прерывание беременности по медико-генетическим показаниям + замершая беременность + роды	1 (1,12 %)	—	$\chi^2 = 1,77; p = 0,183$
Аборт + роды	—	1 (10,00 %)	$\chi^2 = 0,15; p = 0,701$
Внематочная беременность	14 (15,73 %)	1 (10,00 %)	$\chi^2 = 0,00; p = 0,988$
Замершая беременность	8 (8,99 %)	—	$\chi^2 = 1,45; p = 0,559$
Замершая беременность + внематочная беременность	1 (1,12 %)	—	$\chi^2 = 1,77; p = 0,183$
Замершая беременность + самопроизвольный выкидыш + внематочная беременность	2 (2,25 %)	—	$\chi^2 = 0,50; p = 0,480$
Замершая беременность + роды	2 (2,25 %)	—	$\chi^2 = 0,50; p = 0,480$
Преждевременные роды	4 (4,49 %)	—	$\chi^2 = 0,03; p = 0,870$
Преждевременные роды + самопроизвольный выкидыш	1 (1,12 %)	—	$\chi^2 = 1,77; p = 0,183$
Прерывание беременности по медико-генетическим показаниям	1 (1,12 %)	—	$\chi^2 = 1,77; p = 0,183$
Роды + самопроизвольный выкидыш + аборт	1 (1,12 %)	—	$\chi^2 = 1,77; p = 0,183$
Роды + замершая беременность	—	1 (10,00 %)	$\chi^2 = 0,15; p = 0,701$
Самопроизвольный выкидыш	16 (17,98 %)	1 (10,00 %)	$\chi^2 = 0,04; p = 0,847$
Самопроизвольный выкидыш + замершая беременность	—	1 (10,00 %)	$\chi^2 = 0,15; p = 0,701$

Таким образом, при сравнении исходов беременности у пациенток с вторичным бесплодием обеих групп не получено статистически значимых различий. Замершая беременность была у 23 (12,30 %) пациенток основной группы с бесплодием, в группе сравнения такая патология встречалась у 3 (6,67 %) пациенток ($\chi^2 = 4,59; p = 0,032$). Одна замершая беременность была у 15 (8,02 %) пациенток с хроническим эндометритом и 3 (6,67 %) пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 1,45; p = 0,229$). Две замершие беремен-

ности были у 5 (2,67 %) пациенток основной группы, в группе сравнения данная патология не встречалась ($\chi^2 = 1,16$; $p = 0,281$). У 3 (1,60 %) пациенток с хроническим эндометритом было три замершие беременности ($\chi^2 = 0,34$; $p = 0,559$). У 23 (12,30 %) пациенток основной группы и 3 (6,67 %) пациенток группы сравнения была хотя бы одна замершая беременность в анамнезе.

Результаты гистологического исследования замерших беременностей у пациенток обеих групп представлены в таблице 9.

Таблица 9 — Результаты гистологического исследования замершей беременности у пациенток обеих групп

Результат гистологического исследования	Основная группа n (%), N = 23	Группа сравнения n (%), N = 3	Достоверность различий между группами
Базальный децидуит	12 (52,17 %)	2 (66,67%)	$\chi^2 = 0,02$; $p = 0,887$
Виллузит	11 (47,83 %)	1 (33,33%)	$\chi^2 = 0,41$; $p = 0,522$
Дистрофические изменения ворсин	6 (26,09 %)	—	$\chi^2 = 0,08$; $p = 0,779$
Интервиллузит	14 (60,87 %)	—	$\chi^2 = 1,89$; $p = 0,169$
Отложение фибриноида	6 (26,09 %)	—	$\chi^2 = 0,08$; $p = 0,779$
Очаговое флегманозное воспаление	1 (4,35 %)	—	$\chi^2 = 1,51$; $p = 0,219$
Очаговый гнойный децидуит	19 (82,61 %)	1 (33,33 %)	$\chi^2 = 1,38$; $p = 0,239$
Фрагменты эндометрия с лимфоидной инфильтрацией	1 (4,35 %)	—	$\chi^2 = 1,51$; $p = 0,219$
Хориодецидуит	15 (65,23 %)	—	$\chi^2 = 2,34$; $p = 0,126$

Таким образом, при сравнении гистологических заключений пациенток с замершей беременностью в анамнезе статистически значимых различий не выявлено.

В основной группе гинекологическая патология была у 148 (63,04 %) пациенток, 85 (36,93 %) гинекологических заболеваний не имели. В группе сравнения у 58 (52,73 %) была гинекологическая патология, 52 (47,27 %) были здоровы. Структура гинекологической патологии пациенток обеих групп представлена в таблице 10.

Таблица 10 — Структура гинекологической патологии пациенток обеих групп

Гинекологическая патология	Количество пациенток n, (%), N = 230	Группа сравнения n, (%), N = 110	Достоверность различий между группами
CIN I	5 (2,17 %)	4 (3,64 %)	$\chi^2 = 0,18$; $p = 0,671$
CIN II	4 (1,74 %)	3 (2,73 %)	$\chi^2 = 0,04$; $p = 0,847$
CIN III	1 (0,43 %)	—	$\chi^2 = 0,14$; $p = 0,705$

Окончание таблицы 10

Гинекологическая патология	Количество пациенток n, (%), N = 230	Группа сравнения n, (%), N = 110	Достоверность различий между группами
Абсцесс бартолиновой железы	2 (0,87 %)	—	$\chi^2 = 0,96$; p = 0,327
Аденомиоз	1 (0,43 %)	—	$\chi^2 = 0,14$; p = 0,705
Аномальное маточное кровотечение	5 (2,17 %)	2 (1,82 %)	$\chi^2 = 0,04$; p = 0,847
Апоплексия яичника	3 (1,30 %)	1 (0,91 %)	$\chi^2 = 0,05$; p = 0,824
Вульвовагинальный кандидоз рецидивирующий	9 (3,91 %)	—	$\chi^2 = 3,03$; p = 0,081
Гидросальпинкс	3 (1,30 %)	2 (1,82 %)	$\chi^2 = 0,01$; p = 0,905
Гиперплазия эндометрия	1 (0,43 %)	—	$\chi^2 = 0,14$; p = 0,705
Гипоплазия молочных желез	—	1 (0,91 %)	$\chi^2 = 0,14$; p = 0,705
Доброкачественная опухоль яичника	9 (3,91 %)	2 (1,82 %)	$\chi^2 = 0,48$; p = 0,487
Киста бартолиновой железы	1 (0,43 %)	—	$\chi^2 = 0,14$; p = 0,705
Миома матки	—	3 (2,73 %)	$\chi^2 = 3,59$; p = 0,058
Пиосальпинкс	—	1 (0,91 %)	$\chi^2 = 0,14$; p = 0,705
Полип цервикального канала	2 (0,87 %)	—	$\chi^2 = 0,05$; p = 0,823
Полип эндометрия	8 (3,48 %)	3 (2,73 %)	$\chi^2 = 0,00$; p = 0,969
Фиброаденома молочной железы	3 (1,30 %)	—	$\chi^2 = 0,34$; p = 0,559
Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез	9 (3,48 %)	2 (1,82 %)	$\chi^2 = 0,48$; p = 0,487
Хронический сальпингоофорит	19 (8,26 %)	10 (9,09 %)	$\chi^2 = 0,00$; p = 0,961
Цервицит	3 (1,30 %)	1 (0,91 %)	$\chi^2 = 0,05$; p = 0,824
Эктропион шейки матки	60 (26,09 %)	23 (20,91 %)	$\chi^2 = 0,82$; p = 0,365

Фоновые заболевания шейки матки были у 68 (29,57 %) пациенток основной группы, 32 (13,91 %) женщинам лечение не проводилось, 1 (0,43 %) пациентке выполнена криотерапия, 18 (7,83 %) — электрокоагуляция, 17 (7,39 %) — радиоволновая эксцизия шейки матки. В группе сравнения фоновые заболевания шейки матки были у 29 (26,36%) пациенток группы сравнения, 12 (10,91 %) женщинам лечение не проводилось, 1 (0,91 %) пациентке выполнена криотерапия, 8 (7,27 %) — электрокоагуляция, 8 (7,27 %) — радиоволновая эксцизия шейки матки.

У пациенток обеих групп отмечена высокая частота гинекологической патологии — у 145 (63,04 %) пациенток основной группы и 58 (52,73 %) —

пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 2,88$, $p = 0,089$). При сравнении структуры гинекологических заболеваний статистически значимых различий не выявлено.

Инфекции, передаваемые половым путем, в анамнезе были у 60 (26,09 %) пациенток основной группы и у 16 (11,82 %) пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 5,07$; $p = 0,024$). У 6 (2,61 %) пациенток основной группы выявлено сочетание микоплазменной инфекции и хламидийной инфекции. В группе сравнения микст-инфекции не было. При сравнении структуры заболеваемости статистически значимых различий между группами не выявлено (таблица 11).

Таблица 11 — Заболевания, передаваемые половым путем у обследованных пациенток

Заболевание, передающееся половым путем	Основная группа n (%), N = 230	Группа сравнения n (%), N = 110	Достоверность различий между группами
Mycoplasma genitalium	1 (0,43 %)	1 (0,91 %)	$\chi^2 = 0,34$; $p = 0,551$
ВПЧ	10 (4,35 %)	3 (2,73 %)	$\chi^2 = 0,18$; $p = 0,669$
Герпетическая инфекция	6 (2,61 %)	-	$\chi^2 = 1,61$; $p = 0,200$
Инфекция, ассоциированная с условнопатогенными микоплазмами	32 (13,91 %)	9 (8,18 %)	$\chi^2 = 1,80$; $p = 0,180$
Трихомониаз	2 (0,87 %)	—	$\chi^2 = 0,05$; $p = 0,823$
Хламидийная инфекция	15 (6,52 %)	3 (2,73 %)	$\chi^2 = 1,45$; $p = 0,229$

Таким образом, проведенное исследование клинических особенностей течения хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста позволило прийти к следующим выводам:

1. Среди пациенток с хроническим эндометритом соматическая патология регистрируется у 178 (77,39 %) женщин, что статистически значимо чаще, чем в группе сравнения, в которой соматические заболевания выявлены у 47 (42,73 %) пациенток ($\chi^2 = 58,52$; $p < 0,001$). Среди соматических заболеваний у пациенток с хроническим эндометритом достоверно чаще встречаются редкие эпизоды простудных заболеваний (менее 4 раз в год) ($\chi^2 = 4,02$; $p = 0,045$) и тонзиллит ($\chi^2 = 4,04$; $p = 0,044$).

2. Хронический эндометрит ассоциирован с патологией репродуктивной функции у 187 (81,30 %) пациенток основной группы ($\chi^2 = 32,01$; $p < 0,001$).

3. В основной группе статистически значимо чаще встречается бесплодие, выявленное у 137 (59,57 %) пациенток с хроническим эндометритом, и у 36 (32,73 %) пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 20,39$; $p < 0,001$). Пациентки с хроническим эндометритом и бесплодием статистически зна-

чимо чаще использовали ВРТ ($\chi^2 = 5,93$; $p = 0,014$). Среди пациенток основной группы с вторичным бесплодием замершая беременность была в анамнезе у 23 (12,30 %) пациенток, что статистически значимо чаще, чем у пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 4,59$; $p = 0,032$).

4. Инфекции, передаваемые половым путем, в анамнезе статистически значимо чаще встречались у пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 5,07$; $p = 0,024$).

Хронический эндометрит как фактор репродуктивных нарушений

Персистирующий воспалительный процесс слизистой матки способствует нарушению рецептивности эндометрия и ассоциирован с нарушениями имплантации [42, 52, 53, 54]. Нарушение молекулярных механизмов имплантации, в свою очередь, приводит к бесплодию и невынашиванию беременности [37, 55, 56, 57, 58, 59].

Причины невынашивания беременности у пациенток с хроническим эндометритом связывают с индуцированным им изменением продукции провоспалительных и противовоспалительных факторов, пула лимфоцитов в эндометрии [60]. Однако другие авторы не отметили негативного влияния хронического эндометрита на частоту имплантаций. Обсуждается роль хронического эндометрита в генезе ранних преждевременных родов и несостоятельностью рубца на матке после оперативного родоразрешения [38, 61].

Нарушение репродуктивной функции является не единственным последствием хронического воспалительного процесса в полости матки. Хронический эндометрит приводит к развитию фиброзной ткани, и как следствие, к развитию синдрома Ашермана [62]. Формирование соединительной ткани в полости матки проявляется как ответ на воспаление, сопровождающийся увеличением продукции экстрацеллюлярного матрикса и снижением фибринолитической активности [58].

Известно, что инфекции выступают источником постоянного антигенного раздражения, пусковым и поддерживающим воспалительную реакцию механизмом на фоне недостаточности факторов местной противомикробной защиты. По данным Е. Ю. Глухова и соавторов, одной из причин развития хронического эндометрита являются не диагностированные и не леченные стертые формы послеродового эндометрита [63].

Активация иммунопатологических процессов у пациенток с хроническим эндометритом может приводить к повышенному синтезу провоспалительных интерлейкинов (IL) [64, 65, 66]. В исследовании W. J. Wang и H. Zhang (2019) отметили снижение экспрессии эндометриальных TGF- β и IL-10 и увеличение экспрессии IL-17, которое сопровождается увеличени-

ем количества аутофагов. Эти результаты подтверждают представление о том, что хронический эндометрит ассоциируется с усилением провоспалительных иммунных реакций, которые часто связаны с неблагоприятным исходом беременности [67].

Эти нарушения служат препятствием для создания в перимплантационный период локальной иммуносупрессии, которая необходима для формирования защитного барьера, что является условием успешной имплантации и предотвращения выкидыша. Избыточное количество провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, обуславливая тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку, и, в конечном итоге, прерывание беременности в I триместре [68]. При сохранении беременности в дальнейшем формируется плацентарная недостаточность [64].

Сохранение имплантационной способности эндометрия на начальных стадиях хронического эндометрита обусловлено функционированием компенсаторного механизма. Постепенное истощение описанного механизма и присоединение аутоиммунного механизма приводит к критическому нарушению рецептивности эндометрия и бесплодию [48]. Длительность течения хронического эндометрита является основным фактором, определяющим глубину и распространенность повреждения структур эндометрия. Так, А. И. Ищенко (2018) установлена прямая умеренная корреляционная зависимость между длительностью течения воспалительного процесса и частотой развития бесплодия на его фоне ($r = 0,53$; $p < 0,001$) в когорте пациенток, у которых длительность бесплодия составила 5 лет и более [48].

При исследовании пациенток с хроническим эндометритом установлено, что примерно треть образцов эндометрия с хроническим эндометритом, полученных от бесплодных женщин, демонстрируют несовпадение фазы эндометриального цикла. У пациенток с хроническим эндометритом отмечается высокий уровень ER, рецептора прогестерона и связанного с пролиферацией клеток ядерного маркера Ki-67 как в эпителиальных клетках, так и в стромальных фибробластах. Эти данные указывают на то, что эндометриальная ткань при хроническом эндометрите представляет собой пролиферативный фенотип даже в секреторной фазе [36]. К. Kitaya с соавторами в 2016 году исследовали бактериальную флору в полости матки 356 бесплодных женщин с тремя и более повторными неудачами имплантации после лечения методом экстракорпорального оплодотворения-переноса эмбрионов. Хронический эндометрит был гистопатологически диагностирован у 105 (29,5 %) пациенток. Достоверных различий в частоте обнаружения бактерий в полости матки между бесплодными женщинами с хроническим эндометритом (44,8 %) и женщинами без хронического эндометрита (44,2 %) не было, хотя некоторые виды бактерий, такие как *Corynebacterium* и *Staphylococcus saprophyticus*, выявлялись с более высо-

кой частотой у пациенток с воспалением эндометрия. Таким образом, только бактериологических исследований недостаточно для диагностики хронического эндометрита [36].

К. Kitaya и соавторы в 2017 году обнаружили широкое распространение хронического эндометрита у пациенток с привычным невынашиванием беременности (33,7 %). Однако авторы указали на высокую эффективность антибактериальной терапии в лечении хронического эндометрита у данной категории больных, которая достигает 92,3 % при использовании одного вида антибактериальной терапии и 99,1 % при использовании сочетания двух и более антибактериальных препаратов. Результаты данного исследования противоречивы, поскольку в исследовании не указано, исключались ли пациентки с неинфекционными факторами невынашивания, схемы лечения которых отличаются от предложенных авторами [69]. Также не показано различий в микробном составе эндометрия у пациенток с эндометритом и без, но в то же время авторы рекомендуют для лечения данной патологии сочетание двух антибактериальных средств.

Исследование *in vitro* показало, что не только привычное невынашивание беременности, но и преэклампсия могут быть связаны с воспалительной реакцией плаценты, опосредованной связыванием антифосфолипидных антител с рецепторами на поверхности плацентарных трофобластов. Антитела активируют толл-подобные рецепторы (TLR4), что приводит к продукции провоспалительных IL 8 и IL 1 β , IL 6, чрезмерной экспрессии молекулы клеточной адгезии (ICAM1). Кроме того, антитела индуцируют активацию классического пути комплемента и снижают уровень аннексина A5 в ворсинчатых синцитиотрофобластах плаценты [53].

М. Azkargorta и I. Escobes с соавторами обследовали 110 пациенток перед процедурой ЭКО/ИКСИ, среди этих пациенток у 50 наступила беременность, у 60 ВРТ были неэффективны. Отмечены отличия в белковом составе эндометриальной жидкости в успешных циклах и неудачных, что авторы связывают с секрецией белка, отражающего качество эндометрия. Данные результаты свидетельствуют о том, что важен не столько этиологический фактор, сколько функциональные нарушения им вызванные. В том случае, если будут найдены маркеры функционального состояния эндометрия, это позволит улучшить показатели ВРТ [70].

Имплантационная способность эндометрия и ее изменения у пациенток с хроническим эндометритом

Несмотря на возрастающий интерес, как практикующих врачей, так и исследователей к процессу взаимодействия бластоцисты с эндометрием, механизм имплантации остается мало изученным. Физиологические меха-

низмы, лежащие в основе окна имплантации, зависят от взаимодействия двух гормонов — эстрогена и прогестерона, а также от присутствия иммунных клеток [71, 72]. Понимание молекулярных механизмов, вовлеченных в процесс взаимодействия эмбриона и эндометрия, может привести к увеличению частоты имплантаций при использовании вспомогательных репродуктивных технологий и улучшению исходов беременностей [68, 73, 74]. Нарушение механизмов имплантации ассоциировано с такой патологией, как задержка внутриутробного развития, плацентарная недостаточность, преэклампсия, преждевременные роды, невынашивание беременности [43, 75, 76, 77, 78].

С материнской стороны механизмы, регулирующие процессы миграции трофобласта и ремоделирование сосудов, заключаются в правильном строении и функционировании эндометрия. Эндометрий играет ключевую роль в успешной имплантации, правильном развитии плаценты, а значит и в беременности [79]. Залогом успешного наступления, течения и завершения беременности являются полноценная инвазия цитотрофобласта и трансформация маточных артерий [38, 60]. В основе этих процессов лежат механизмы иммунологической толерантности и ангиогенеза. Нарушение одного из них приводит к формированию эндометриопатии и невозможности наступления и пролонгирования беременности. Рецептивный эндометрий играет ключевую роль в успешной имплантации, поэтому развитие децидуальной ткани обусловлено эмбрио-рецепторными возможностями, сформированными в секреторную фазу развития эндометрия [68].

Одним из ведущих факторов, негативно влияющих на толщину и рецептивность эндометрия, выделяют также нарушение гемодинамики в сосудах матки. Ангиогенез играет ключевую роль в формировании эндометрия, структурно и функционально оптимального для имплантации эмбриона [80]. Функциональный слой эндометрия имеет капиллярную сосудистую сеть, в базальном слое расположены более крупные сосуды — спиральные артерии. Считается, что в перивульторном периоде происходит сокращение данных сосудов. Можно предположить, что это происходит для снижения тока крови в период «окна имплантации», так как повышение давления кислорода с образованием его активных форм создает условия, неблагоприятные для развития эмбриона [42].

Эндометрий наиболее рецептивен в период «окна имплантации», таким образом, вероятность имплантации ограничена во времени. Представление о рецептивности можно получить по данным гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований [42, 59].

Одним из наиболее изученных маркеров «окна имплантации» являются пиноподии — выросты на поверхности эпителия эндометрия, обнаруживаемые при микроскопии в середину лютеиновой фазы. Считают, что начальные этапы адгезии бластоцисты к эндометрию происходят на по-

верхности пиноподий. Однако ряд авторов считает, что образование пиноподий не является достаточно точным маркером «окна имплантации». Индивидуальное определение «окна имплантации» для конкретной пациентки стало возможным с появлением диагностического теста эндометриальной рецептивности, основанного на анализе экспрессии 248 генов (endometrial receptivity assay (ERA)) [81]. Использование этого теста у пациентов с привычным невынашиванием показало, что наличие эндометриального фактора у 27,5 % пациенток, что было достоверно больше, чем в группе без неудач имплантации — 15 % ($p = 0,04$) [81]. Для пациенток с нарушением рецептивности была подобрана индивидуальная дата переноса эмбрионов, частота продолжающейся беременности в этой группе пациенток составила 42,4 %, а частота имплантации — 33,3 %. Также у 75 % пациенток с «тонким» эндометрием эндометрий был восприимчивым, несмотря на то, что толщина его была 6 мм или меньше. Частота наступления беременности в этой группе составила 66,7 % [81].

I. Graciunas и соавторы (2019) провели анализ всех исследований, посвященных изучению маркеров рецептивности эндометрия. Ни один из маркеров рецептивности эндометрия, включенных в данный обзор, не обладал достаточной дискриминационной ценностью, чтобы служить диагностическим тестом для определения рецептивности эндометрия вероятности, авторы ожидают появление современных молекулярных тестов восприимчивости эндометрия, основанных на определении ER и прогестерона [82]. Вопросы улучшения восприимчивости эндометрия продолжают оставаться малоизученными, несмотря на большое количество исследований, им посвященных.

Не вызывает сомнений тот факт, что эндометрий подвергается изменениям под воздействием половых гормонов, однако дискуссии вызывает механизм действия гормонов.

K. Yoshinaga в 2018 году провел сравнительный анализ исследований, посвященных имплантации бластоцисты за последние несколько лет. Автор обращает внимание на роль иммунных клеток в имплантации и децидуализации и их взаимосвязи с уровнем половых гормонов, в частности прогестерона. Прогестерон обладает контролирующим действием на материнские иммунные клетки, изменяет характер иммунных клеток во время беременности. Однако автор заключает, что клеточные и молекулярные аспекты этой взаимосвязи недостаточно изучены, и научные исследования должны быть направлены на поиск маркеров восприимчивости к имплантации и децидуализации [83]. В то же время, по данным G. Perea и соавторов (2018), в поддержании иммунных реакций эндометрия имеет значение колебание уровня эстрогенов. Именно эстрогены регулируют врожденные защитные механизмы против патогенетической инвазии и изменяют восприимчивость к воспалительным заболеваниям, таким как ишемия, ауто-

иммунные реакции. Такая иммуномодулирующая активность была в определенной степени обусловлена прямым действием эстрогенов на макрофаги, в то время как другие половые стероидные гормоны не продемонстрировали такого эффекта [84].

Интересным представляется тот факт, что экспрессия ER может регулироваться генетическими или эпигенетическими механизмами, вызываемыми уровнем гормона или патологическими состояниями, такими как воспаление [84].

Все больше исследований посвящено изучению влияния травмы эндометрия в лютеиновой фазе для улучшения рецептивности эндометрия. Результаты данной процедуры являются противоречивыми. В частности, некоторые исследования показали, что выполнение травмы эндометрия в лютеиновой фазе до экстракорпорального оплодотворения ЭКО/ИКСИ улучшило имплантацию и клинические показатели беременности, в то же время есть исследования, отрицающие данный эффект. Важно отметить, что в большинстве предыдущих исследований основное внимание уделялось переносу свежих эмбрионов. Z. Tang и соавторы в 2020 году изучили влияние повреждения эндометрия в циклах ЭКО перед переносом размороженных эмбрионов. Всего было исследовано 200 пациенток, у которых было как минимум две неудачные попытки применения вспомогательных репродуктивных технологий. У пациенток, которым проводилось травмирование эндометрия перед переносом эмбрионов, частота живорождения была достоверно выше и составила 51,00 %, в группе сравнения, которым данная манипуляция не проводилась — 36,00 % ($p = 0,032$). Частота имплантаций также была достоверно выше (64,00 % против 48,00 %; $p = 0,023$) [85].

В исследованиях российских исследователей также отмечено, что локальная травматизация (скретчинг) эндометрия способствует повышению регенератного потенциала и оказывает положительное влияние на частоту наступления беременности [86]. Возможно, локальное повреждение индуцирует экспрессию нескольких провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые способствуют имплантации. Однако экспрессия данных цитокинов должна быть точно отрегулирована, так как неадекватно повышенные их концентрации, наоборот, связаны с неудачей имплантации [87].

Эти новые данные побуждают пересмотреть молекулярные и биологические детали реакции иммунной системы на эстрогены, а также данные о распределении и активности этих клеток в репродуктивном тракте, с пониманием значимости этого эндокринно-иммунного взаимодействия в гомеостазе и заболеваниях. Актуальными являются вопросы поиска предикторов нормальной имплантации и прогрессирования беременности, чтобы обеспечить своевременную коррекцию и предотвратить возможные осложнения.

Несмотря на проведение многочисленных исследований, направленных на поиск и разработку новых методов диагностики, до сих пор нет универсального высокоточного теста, способного определить рецептивность эндометрия в период окна имплантации. На практике используются доступные и простые методы, такие как ультразвуковое исследование эндометрия. Как правило, недостаточная толщина эндометрия в период предполагаемого «окна имплантации» ассоциированы с повторными неудачами имплантации, в том числе в циклах ЭКО [42, 88].

Сложность интерпретации данных ультразвукового исследования заключается в том, что нет общепринятого понятия «тонкого» эндометрия, и разные авторы под пороговой величиной могут понимать неодинаковые значения. В литературных источниках представлены различные данные о минимально необходимой толщине эндометрия в период «окна имплантации» для успешного наступления беременности.

Косвенным ультразвуковым признаком рецептивности эндометрия является его слоистость:

- Трехслойный эндометрий считается рецептивным, или относящимся к классу А.
- Наличие четкой центральной эхогенной линии при проведении трансвагинальной эхографии характерно для эндометрия класса В.
- Нерепреципитивный (класс С) определяется как однородный эндометрий без слоистости [2, 89].

Согласно исследованиям А. Kaisus, среди пациенток с толщиной эндометрия менее 7 мм беременность наступила только в 2,7 % случаях. Однако оба эти исследования проводились у пациенток в циклах ВРТ [89]. Кроме этого, существуют исследования, не выявившие взаимосвязи между толщиной эндометрия и наступлением беременности [90].

Таким образом, толщина эндометрия может рассматриваться как фактор, определяющий вероятность наступления беременности, но нет единого мнения относительно толщины эндометрия, и возможности применения данного фактора в циклах естественного зачатия. Согласно литературным данным, оптимальной является толщина эндометрия 8 мм и более. Так, в случае переноса размороженных эмбрионов частота наступления беременности при толщине эндометрия 8 мм и более составляет 30,9 %, при толщине М-Эхо менее 7 мм — 5 % [42]. Возможно, при анализе данного показателя необходимо учитывать не только толщину эндометрия, но и другие факторы.

Согласно данным J. H. Check (2014), при толщине эндометрия 4–5 мм частота наступления беременности после переноса нативных эмбрионов составляет 10,6 %, в то время как в криопротоколе — 27,2 % [91].

Среди основных причин, приводящих к изменению толщины эндометрия, рассматриваются повреждения базального слоя эндометрия и хро-

нический эндометрит [42]. К изменению толщины эндометрия может приводить применение некоторых лекарственных средств, в частности кломифена цитрата и комбинированных оральных контрацептивов [90].

Поиск биомаркеров имплантационной способности эндометрия в репродуктивной медицине может помочь изучить и предсказать не только рецептивность эндометрия, но и исход беременности, включая ее самопроизвольное прерывание и акушерские осложнения [92].

Анализируя данные литературы, можно сделать вывод, что патогенез хронического эндометрита сложен в связи с многофакторностью. На сегодняшний день нет единой гипотезы патогенеза, дискуссионна роль различных экзогенных (бактериальная инфекция) и эндогенных (гормональный фон, экспрессия рецептора, иммунологическая составляющая) в генезе хронического эндометрита, прогрессировании процесса и развитии проблем с репродукцией, аномальными маточными кровотечениями, гиперпластическими процессами эндометрия, снижения качества жизни и другими нарушениями вплоть до социальной дезадаптации.

Диагностика хронического эндометрита

Сложность установления распространенности хронического эндометрита заключается в отсутствии универсального подхода к диагностике заболевания. По данным E. Cicinelli, хронический эндометрит не может быть выявлен ни при ультразвуковом исследовании, ни при метросальпингографии [3].

Альфа-2-микроглобулин фертильности как маркер рецептивной функции эндометрия. АМГФ, или гликоделин А, представляет собой димерный гликопротеин, продуцируемый железами секреторного эндометрия. Функция АМГФ заключается в иммуносупрессивном влиянии на эндометрий и локальном подавлении иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион, необходимый для имплантации и сохранения беременности [93]. Одна из изоформ гликоделина — гликоделин-А — экспрессируется в больших количествах в секреторном и децидуализированном эндометрии. Его концентрация повышается на ранних сроках беременности и достигает максимума между 6-й и 12-й неделями беременности. Аберрантные уровни гликоделина в сыворотке крови, тканях эндометрия матки ассоциируются с повторным выкидышем, ранней потерей беременности и необъяснимым бесплодием [36, 93, 94].

Установлено, что наиболее значимой ролью гликоделина является его регуляторная роль в функционировании иммунных клеток в эндометрии, необходимых для поддержания беременности [95]. Гликоделин подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз Т-клеток, модулирует продукцию цитокинов в НК-клетках периферической крови, индуцирует сдвиг типа Th-2 в цитокиновом профиле.

Для нормального развития беременности необходимо функционирование децидуальных NK-клеток, предполагают, что именно гликоделин модулирует процесс их трансформации из периферической крови.

В исследовании К. L. Lee и соавторов (2010) установлено, что гликоделин стимулирует продукцию сосудистого фактора роста (VEGF), что необходимо для ангиогенеза и нормальной плацентации [23]. Интересными представляются результаты экспериментального исследования, в котором также было высказано предположение, что VEGF опосредует действие гликоделина на ангиогенез не только в период эмбриогенеза, но и имеет значение для распространения рака эндометрия (Song [et al.], 2001) [96]. Также в исследовании С. Soni и А. А. Karande (2012) установлено, что гликоделин приводит к IL-2R-опосредованному снижению регуляции Bcl-2 [94]. Указанные выше значения гликоделина при различных состояниях позволяют использовать данный маркер в диагностике хронического эндометрита. Однако все эти результаты отражают содержание гликоделина в сыворотке крови, нет исследований, посвященных определению гликопротеина непосредственно в ткани эндометрия. В исследовании Y. Vodolazkaia и соавторов (2012) оценивали гликоделин как один из биомаркеров эндометриоза. Так, в общей сложности двадцать восемь воспалительных и невоспалительных биомаркеров плазмы, в том числе и гликоделин, были измерены в 353 образцах плазмы, собранных во время операции у 121 контрольной группы без эндометриоза при лапароскопии и у 232 женщин с эндометриозом. Установлено, что для комплекса биомаркеров: аннексин V, VEGF, углеводный антиген 125 (CA-125) и гликоделин были эффективны в диагностике эндометриоза с высокой чувствительностью (81–90 %) и приемлемой специфичностью (68–81 %) [97]. Именно сочетание этих маркеров имело самую высокую диагностическую ценность, в отличие от каждого из них в отдельности. Следует отметить, что гликоделин не рассматривается как специфический диагностический критерий эндометриоза, а о сочетании эндометриоза и хронического эндометрита указывают многие исследователи [45, 98]. Также CA-125 не является маркером эндометриоза, однако его повышение при данном заболевании также широко известно. Авторы также подтверждают, что данное исследование не является высокоспецифичным.

Интерес представляют исследования, в которых нарушение механизма имплантации, в частности, продукции эндометрием гликоделина, отмечены у пациенток с гестационным сахарным диабетом [93]. Авторы предположили, что аберрантный углеводный обмен у пациенток с сахарным диабетом связан с изменением гликозилирования гликоделина, что приводит к нарушению его иммуномодулирующей активности во время беременности. Было исследовано 35 образцов амниотической жидкости, собранных во время оперативного родоразрешения, из них пятнадцать были образцы па-

циенток с гестационным сахарным диабетом. Установлены статистически значимые изменения в гликозилировании гликоделина у пациенток с гестационным сахарным диабетом, что приводит к дефектам его иммуномодулирующей активности. Возможно, что эти изменения гликозилирования связаны с повышением активности плацентарной сиалидазы и, следовательно, не применимы ко всем типам сахарного диабета. Следует отметить, что данное исследование выполнено на небольшом клиническом материале и не позволяет сделать вывод, являются ли данные изменения гликоделина у пациенток с сахарным диабетом вторичными, или же они имели место в лютеиновую фазу цикла. Можно предположить, что гестационный сахарный диабет в данном случае является лишь манифестацией не диагностированного ранее сахарного диабета 2 типа, а изменения активности гликоделина были у пациенток до наступления беременности.

Учитывая литературные данные, можно предположить, что указанный маркер можно использовать в диагностике хронического эндометрита. Однако в литературных источниках отсутствует информация о значениях гликоделина в сыворотке крови у пациенток с хроническим эндометритом. Также следует отметить, что в источниках литературы нет данных об уровне АМГФ в ткани эндометрия.

Гистероскопия. Одним из методов диагностики патологии эндометрия является гистероскопия, позволяющая не только визуализировать некоторые виды аномалий, но и скорректировать их. Патология эндометрия наиболее часто встречается среди бесплодных пациенток, что приводит к снижению эффективности вспомогательных репродуктивных технологий [55, 99].

Диагностические признаки хронического эндометрита, выявленные при гистероскопии, определяются у 82 % пациенток с подтвержденным в дальнейшем диагнозом [63].

Наиболее информативными признаками хронического эндометрита являются: неравномерная окраска эндометрия, полиповидные разрастания, гиперемия слизистой оболочки. Чувствительность метода, по данным авторов, составляет 40 %, специфичность — 80 %. Поэтому при подозрении на хронический эндометрит гистероскопия важна для исключения всего спектра внутриматочной патологии, но не для верификации диагноза [63].

W. J. Wang и H. Zhang (2019) при диагностике клинически хронического эндометрита основывались на обнаружении в матке микрополипов (< 1 мм), колеблющихся в полости, и наличии гиперемированного эндометрия, окрашенного белой центральной точкой, локализованного или рассеянного по всей полости, называемого «клубничным аспектом» [47].

Авторы рекомендуют подтверждать клиническую находку при гистероскопии гистологическим заключением. Так, частота обнаружения клинических признаков хронического эндометрита у пациенток с привычным

невынашиванием беременности составила 43,4 %. У всех пациенток хронический эндометрит был подтвержден гистологически и сопровождался характерной картиной гиперемии, которую авторы описали [47].

Обнаружение микрополипов убедительно свидетельствует о наличии хронического эндометрита, однако диагноз должен быть подтвержден с помощью морфологических методов [100].

Таким образом, стандартизация лабораторных испытаний необходима для устранения этих расхождений в частоте хронического эндометрита

Ультразвуковое исследование. УЗИ часто используется акушерами-гинекологами в диагностике хронического эндометрита. Однако ультразвуковые признаки заболевания неспецифичны, в отдельных случаях данные схожи с картиной другого заболевания. Например, схожую ультразвуковую картину с эндометритом имеют фиброзные полипы. В подобных случаях необходимо помнить об обязательной верификации диагноза морфологическими исследованиями. Отмечается также, что по результатам морфологического исследования диагноз хронического эндометрита ставился чаще, чем по результатам УЗИ [101].

Всем обследованным нами пациенткам проведено ультразвуковое исследование органов малого таза амбулаторно. К ультразвуковым признакам хронического эндометрита относили: гиперэхогенные включения, отсутствие четкой границы между эндометрием и миометрием.

По данным ультразвукового исследования косвенные признаки хронического воспалительного процесса в полости матки выявлены у 18 (7,83 %) пациенток. Таким образом, чувствительность (Se) ультразвукового метода исследования составила 5,29 %, прогностичность положительного результата ультразвукового метода исследования (PVP) — 7,86 %.

Таким образом, рутинное ультразвуковое исследование не позволяет диагностировать хронический эндометрит. По результатам ультразвукового исследования получены статистически значимые различия — длина матки составила 49,00 (46,50; 54,00) мм у пациенток с хроническим эндометритом и 43,48 (41,00; 46,00) мм у пациенток группы сравнения ($z = 2,52$; $p = 0,010$), ширина матки у пациенток основной группы 38,50 (33,00; 43,00) мм и 33,10 (31,00; 35,00) мм ($z = 1,96$; $p = 0,050$). Не получено статистически значимых различий при сравнении переднезаднего размера матки, который составил 47,00 (43,00; 52,50) мм у пациенток основной группы и 43,50 (38,00; 46,00) мм у пациенток группы сравнения, и размера М-Эхо, которое составило 8,60 (5,00; 10,15) мм у пациенток основной группы и 6,60 (5,00; 8,00) мм у пациенток группы сравнения. Не выявлено статистически значимой разницы при сравнении объемов яичников у обследованных пациенток.

Таким образом, УЗИ показало низкую специфичность и чувствительность в диагностике хронического эндометрита.

Определение альфа-2-микроглобулина фертильности в сыворотке крови и ткани эндометрия как маркера хронического эндометрита

Указанные выше функции АМГФ при различных состояниях позволяют использовать данный маркер в диагностике хронического эндометрита. Однако все эти результаты отражают содержание гликоделина в сыворотке крови, нет исследований, посвященных определению гликопротеина непосредственно в ткани эндометрия.

В своем исследовании мы определили уровень и клиническое значение АМГФ в сыворотке крови и ткани эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом.

Обследовано 340 пациенток репродуктивного возраста, хронический эндометрит по данным иммуногистохимического исследования диагностирован у 230 (67,65 %) пациенток, они составили основную группу. Группу сравнения составили 110 (32,35 %) пациенток, у которых иммуногистохимическая и гистологическая картина эндометрия соответствовала нормальному эндометрию.

Биопсию эндометрия у пациенток обеих групп производили в зависимости от длительности менструального цикла на 7–9-й день после овуляции с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi («Симург», Беларусь).

В сыворотках крови методом ИФА оценена концентрация АМГФ с использованием набора (Human PP14 ELISA Kit, «Elabscience») (согласно инструкции производителя) и микропланшетного фотометра SunriseTecan (Австрия).

В образцах эндометрия методом ИФА определен уровень АМГФ с использованием набора (Human PP14 ELISA Kit, «Elabscience»). Взятые образцы эндометрия помещались в полипропиленовые микропробирки (Eppendorf), замораживались при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ и хранились при этой же температуре. Размораживание образцов осуществлялось непосредственно перед получением тканевых гомогенатов при температуре тающего льда. Образцы ткани отмывались от слизи и крови в холодном 10 мМ Na-фосфатном буфере (рН 7,4). Гомогенизация осуществлялась в этом же буфере, содержащем коктейль ингибиторов протеаз (Sigma-Aldrich P8340; при 100-кратном конечном разведении), в охлаждаемой льдом стеклянной ступке стеклянным пестиком (зазор 0,2–0,3 мм) на протяжении 30 секунд при скорости 400 оборотов в минуту. Соотношение массы ткани к объему буфера составило 1:9. Полученные гомогенаты трижды подвергались замораживанию в жидком азоте и размораживанию при комнатной температуре. Гомогенаты центрифугировались, супернатанты помещались в микропробирки, замораживались ($-800\text{ }^{\circ}\text{C}$) и хранились при этой же температуре. Размораживание осуществлялось непосредственно перед постановкой иммуноферментного анализа.

В связи с этим сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов непараметрической статистики. В качестве центральной тенденции все количественные показатели представлены в виде медианы (Me), в качестве квартильной оценки — нижний (0,25) и верхний квартили (0,75). Для оценки значимости различий при сравнении двух групп применялся критерий Манна — Уитни. Для корреляционного анализа использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rS, Spearman R). ROC-анализ использовался для определения пороговых значений показателей, на основании которых рассчитывали относительный риск (ОР). Критическим для отклонения нулевой гипотезы принималось значение $p = 0,05$.

Уровень АМГФ в сыворотке крови у пациенток с хроническим эндометритом составил 12,77 (0,00; 24,44) нг/мл, что статистически значимо ниже по сравнению с группой сравнения (16,84 (12,41; 30,55) нг/мл ($z = -3,85$; $p = 0,001$)) (рисунок 1).

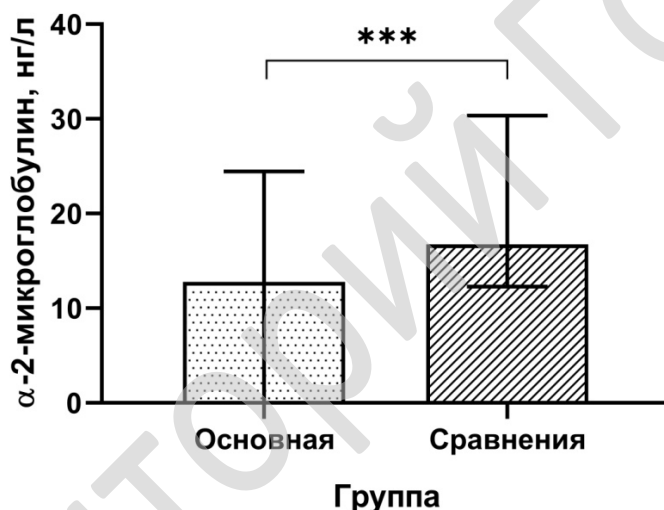


Рисунок 1 — Уровень альфа-2-микроглобулина фертильности в сыворотке крови

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), площадь под кривой (AUC) составила 0,626 (95 % ДИ 0,571–0,679), значимым для развития хронического эндометрита является пороговый уровень АМГФ в сыворотке $< 9,56$ нг/мл (чувствительность — 41,80 %; специфичность — 86,50 %; +PV — 82,00 %; -PV — 48,60 %).

Поскольку АМГФ секретируется эндометрием и изменения его продукции могут не отражаться на системном уровне, было проведено исследование АМГФ в ткани эндометрия.

Уровень АМГФ в ткани эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом составил 0,59 (0,05; 1,04) нг/мл, что статистически значимо ниже по сравнению с группой сравнения (0,99 (0,57; 1,62) нг/мл ($z = -3,01$; $p = 0,002$)) (рисунок 2).

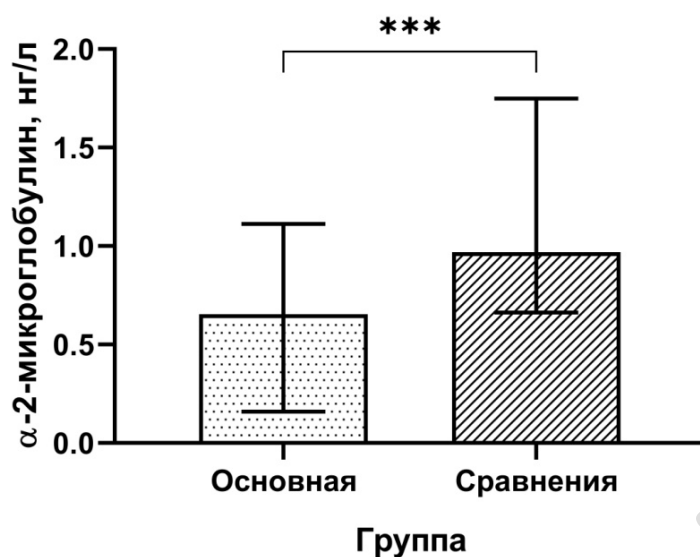


Рисунок 2 — Уровень альфа-2-микροглобулина фертильности в ткани эндометрия

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), AUC составила 0,735 (95 % ДИ 0,633–0,821), значимым для развития хронического эндометрита является уровень АМГФ в ткани эндометрия $< 0,76$ нг/мл (чувствительность — 77,19 %; специфичность — 66,67 %; +PV — 78,60 %; -PV — 64,90 %).

Расчет ОР (относительного риска) выявил, что параметрами, статистически значимо влияющими на развитие хронического эндометрита, явились уровни АМГФ в сыворотке крови $\leq 9,50$ нг/мл (ОР = 3,51; 95 % ДИ 2,146–5,751; $p < 0,001$), АМГФ в ткани эндометрия $\leq 0,76$ нг/мл (ОР = 1,12; 95 % ДИ 1,048–1,211; $p = 0,001$).

У пациенток с хроническим эндометритом отмечены корреляционные связи между уровнем АМГФ в сыворотке крови и уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) ($R = 0,51$), пролактином ($R = 0,44$), однако не отмечено корреляции между уровнем АМГФ в ткани эндометрия с уровнем половых и тропных гормонов. В группе сравнения отмечены положительные корреляционные связи между уровнем АМГФ в ткани эндометрия и уровнем ФСГ ($R = 0,38$), уровнем ЛГ ($R = 0,45$). Таким образом, регуляция выработки АМГФ эндометрием у пациенток с хроническим эндометритом не зависит от уровня половых гормонов, в отличие от пациенток с нормальным эндометрием.

Уровень АМГФ в сыворотке крови и ткани эндометрия статистически значимо ниже у пациенток с хроническим эндометритом как в сыворотке крови, так и в эндометрии. Параметрами, связанными с развитием хронического эндометрита, являются уровень АМГФ в сыворотке крови $\leq 9,50$ нг/мл (ОР = 3,51; 95 % ДИ 2,146–5,751; $p < 0,001$), в ткани эндометрия — $\leq 0,76$ нг/мл (ОР = 1,12; 95 % ДИ 1,048–1,211; $p = 0,001$).

Таким образом, АМГФ отражает функциональное состояние эндометрия и его определение целесообразно использовать в диагностике хронического эндометрита.

Иммунологические нарушения при хроническом эндометрите и их диагностика. Определение экспрессии CD56, FoxP3

Большое значение в обеспечении процессов имплантации имеют натуральные киллеры (NK-клетки), Т-лимфоциты и антигенпредставляющие клетки [5, 102]. Предполагается, что тонкие механизмы регулирования иммунного окружения матки могут быть зависимы от уровня гормонов и микробиома эндометрия.

Маточные NK-клетки являются отдельной популяцией циркулирующих лимфоцитов, играющих важную роль в ранней фазе иммунного ответа против вирусных и микробных патогенов. В случае неполноценности иммунологической толерантности в эндометрии преобладают Т-хелперы 1 типа и активированные NK-клетки, которые продуцируют альфа-ФНО и интерферон гамма (гамма-ИФН), ограничивающие достаточную глубину инвазии трофобласта. Все это приводит к образованию специфических антиэмбриональных антител и иммунному отторжению плода. Эндометриальные NK-клетки продолжают быть активными на протяжении первой половины беременности. Насколько вовлечены эндометриальные NK-клетки в процесс имплантации неясен, однако у мышей имплантация возможна только у животных с недостатком NK-клеток [103].

Предполагают, что в перимплантационный период большинство лимфоцитов представляют NK-клетки, их количество в данный период достигает 70 %. Термин «эндометриальные NK-клетки» употребляется для эндометрия вне беременности, а децидуальные NK-клетки присутствуют на плацентарной мембране и фенотипически и функционально отличаются от эндометриальных и клеток периферической крови [104]. В эндометрии преобладают CD56brightCD16–NK-клетки, только небольшую часть составляют CD56+CD16+ NK-клетки, специализирующиеся на уничтожении инфицированных клеток [105], в отличие от клеток периферической крови, где большинство клеток CD56+CD16+. В то же время, есть публикации, которые отмечают корреляцию между уровнем NK-клеток в периферической крови и эндометрии, что предполагает наличие одинакового типа лимфоцитов [106].

Данные об экспрессии NK-клеток в эндометрии и их уровне в периферической крови противоречивы. Кроме этого следует отметить, что в данных исследованиях отсутствует сравнение уровня данной популяции лимфоцитов у здоровых женщин. Так, W.-J. Yang с соавторами (2019) исследовали экспрессию NK-клеток у пациенток с бесплодием. Было исследова-

но 78 пациенток с бесплодием в естественных циклах и 108 пациенток в циклах ВРТ. Авторами не выявлено статистически значимых различий между группами. У пациенток в естественном цикле медиана CD56 составила 2,28 (0,99 %; 4,78 %), в циклах ВРТ 2,52 (0,69 %; 5,02 %) [107]. В этом же году Toth В. и соавторы исследовали значение NK-клеток в развитии привычного невынашивания беременности. Авторы отмечают, что следует различать первичное и вторичное невынашивание беременности. К первичному невынашиванию авторы относят ее прерывание, если в анамнезе не было беременностей, которые закончились родами. Соответственно, вторичное невынашивание — это ситуация, когда в анамнезе есть роды. Стандартные протоколы обследования и лечения пациенток с невынашиванием не различают эти категории. Авторами установлено, что у пациенток с привычным невынашиванием беременности отмечено повышение периферических NK-клеток, а повышение экспрессии маточных NK-клеток — у пациенток со вторичным невынашиванием беременности [108].

В исследованиях Y. K. Ho и соавторов установлено, что у пациенток с привычным невынашиванием с уровнем CD56+CD16+NK-лимфоцитов в периферической крови менее 10,6 % отмечена достоверно более низкая частота имплантаций в циклах ЭКО [109]. Авторы рекомендуют при низком уровне CD56+CD16+NK-лимфоцитов в сыворотке крови использовать терапию иммуноглобулином, и то повышает частоту живорождений до 45,6 % ($p < 0,05$).

Таким образом, данные о уровне CD56+CD16+NK-лимфоцитов в сыворотке крови и эндометрии противоречивы, требуют стандартизации.

Также нет единого мнения о том, стоит ли применять какие-либо лечебные мероприятия пациенткам с повышенным уровнем NK-клеток как в периферической крови, так и в полости матки. Так, L. T. Polanski и соавторы (2014) при анализе публикаций по данной тематике, сделали заключение, что терапия пациенток с повышенным уровнем NK-клеток не дает никаких преимуществ [110]. В противовес полученным данным, в исследовании M. Alhalabi и соавторов, указывается, что у пациенток с повышенным уровнем NK-клеток, которым проводилась терапия преднизолоном, частота наступления беременности в циклах ВРТ составила 48 %, у тех, кому терапия преднизолоном не проводилась — 29 % [111].

Данные о значении NK-клеток в успехе или неудаче имплантации противоречивы. Возможно, это объясняется отличием их функции в зависимости от их локализации. Так, С. Carlino и соавторы (2018) показали, что децидуальные NK-клетки имеют иную картину экспрессии микро-РНК, по сравнению с соответствующими им NK-клетками, циркулирующими в периферической крови здоровых женщин в течение первых трех месяцев беременности [112]. Несмотря на всевозрастающие знания о клеточной биологии, происхождение и регуляция специфической функциональной про-

граммы NK-клеток до сих пор не ясны. Данные свидетельствуют о том, что эти клетки могут происходить от предшественников NK-клеток, присутствующих в матке, или из других тканей, и, кроме того, несколько исследований подтверждают тезис о том, что клетки могут подвергаться тканеспецифической дифференцировке [112].

Известно, что прогестерон уменьшает количество NK-клеток, модифицирует продукцию цитокинов с Th-1 типа на Th-2 типа [14]. Механизм этого действия неясен, дискуSSIONируется возможное вовлечение в этот процесс продукции прогестерониндуцированного блокирующего фактора (PIBF) [113, 114]. Однако лимфоциты беременных с клиническими симптомами угрожающих преждевременных родов, обработанные прогестероном, не высвобождают PIBF.

Макрофаги и дендритные клетки составляют 10–20 % популяции лейкоцитов в эндометрии, количество CD83+дендритных клеток и CD68+макрофагов возрастает, достигая пика в позднюю секреторную фазу. Секретируя лейкемия-ингибирующий фактор и IL1, макрофагам принадлежит роль поддержания рецептивности эндометрия [115].

T-клетки представляют третью, наибольшую, фракцию иммунных клеток в эндометрии. В случае отсутствия беременности, T-клетки находятся в нижних слоях эндометрия, их роль в развитии репродуктивных нарушений заключается в развитии нарушений формирования плаценты. В эксперименте показана большая роль T-клеток в поддержании беременности. Так, предполагается, что переключение с Th1 на Th2 (Th1/Th2 парадигма) в эндометрии необходимо для успешной имплантации, что заключается в снижении Th1 и повышении продукции Th2. В недавних исследованиях рассматриваются Treg-клетки как регуляторы данного переключения [116, 117]. Эти данные позволяют не рассматривать PIBF как регулятор иммунных переключений, как считалось ранее. Также этот факт может объяснить, почему лекарственная терапия прогестероном не всегда эффективна в терапии невынашивания беременности.

Роль регуляторных T-клеток также рассматривается как фактор, определяющий успех имплантации. Отмечено снижение децидуальных и циркулирующих T-клеток у женщин с привычным невынашиванием беременности. Влияние Treg на репродуктивную функцию связывают с повышением абсолютного количества NK-клеток и изменением соотношения Th1:Th2. Учитывая наличие результатов исследований с абсолютно противоположными результатами изучения влияния роли NK-клеток на успех или неудачу репродукции, точный механизм их действия все еще неизвестен и требует дальнейшего изучения.

Для диагностики хронического эндометрита используется обнаружение плазматических клеток в эндометрии как с помощью морфологического, так и иммуногистохимического исследований [55]. Однако следует

учитывать, что эпителиальные клетки эндометрия человека постоянно экспрессируют CD138, особенно на базолатеральных сторонах их плазматической мембраны. Хотя окрашивание на CD138 в эпителиальных клетках эндометрия обычно слабее, чем в стромальных клетках в случаях хронического эндометрита, данный метод исследования может приводить к ошибочным результатам.

Диагноз, который опирается на единственную иммуногистохимию, таким образом, возможно, приводит к неправильной интерпретации результатов [69].

Плазматические клетки в норме присутствуют в эндометрии, диагностика, основанная на данном факторе, затрудняется тем, что количество плазматических клеток не коррелирует с выраженностью воспалительного процесса [118]. Например, при использовании различных разведений антител при проведении иммуногистохимических исследований частота хронического эндометрита у бесплодных пациенток колебалась от 2,8 до 30 % [69]. Кроме того, исследователи могут пропустить стромальные плазматические клетки в небольших образцах биопсии эндометрия, поскольку данные клетки часто встречаются в строме эндометрия с очаговой инфильтрацией. Другая проблема заключается в том, что эндометрий у здоровых женщин может содержать стромальные плазматические клетки [119].

Кроме того, в настоящее время не существует технических стандартов, касающихся иммуногистохимии CD138 в образцах эндометрия. Таким образом, на результаты потенциально влияют условия лабораторных испытаний, включая отбор и разведение антител, время инкубации, толщину среза ткани и количество исследованных срезов.

Эта проблема иллюстрируется сравнением нескольких исследований, которые показали несогласованные показатели выявления плазматических клеток эндометрия в аналогичных когортах бесплодных женщин. Поэтому с диагностической точки зрения крайне важно пересмотреть критерии диагностики хронического эндометрита.

Таким образом, анализируя данные обзора литературы, можно сделать вывод, что для диагностики хронического эндометрита используются методы, обладающие различной чувствительностью, специфичностью и прогностической ценностью. Общие принципы постановки диагноза дискуссионны и не отвечают современным требованиям, что требует определения наиболее перспективных методов и разработки научно обоснованного алгоритма диагностики хронического эндометрита.

Использование в диагностике хронического эндометрита иммуногистохимических исследований с использованием разных по своей направленности моноклональных антител позволяет оценить активность воспаления, характер нарушений местного иммунитета эндометрия, оценить экспрессию рецепторов половых гормонов.

Иммуногистохимическую реакцию проводили на срезах с использованием высокотемпературных методов восстановления антигенной иммунореактивности (обработка в микроволновой печи). Используются первичные, готовые к использованию моноклональные мышиные антитела к CD56 (Diagnostic Biosystems, США), FoxP3 (Diagnostic Biosystems, США).

Концентрат первичных антител к FoxP3 (Abcam, Великобритания) разводился перед применением в соотношении 1:100 в растворе Antibody Universal Diluent (Abcam, Великобритания).

Гистологические препараты после высыхания помещали в термостат на 1 час при температуре 60 °С. Затем производили депарафинизацию в двух порциях ортоксилы. Гидратация срезов проводили в 3 порциях этилового спирта нисходящей концентрации (96, 80, 70 %), после чего промывали в дистиллированной воде в течение 3 минут. Восстановление антигенов производилось в 1 мМ буферном растворе Tris-EDTA (pH 9,0) и 1 мМ буферном растворе цитратного буфера (pH 6,0). Нагревание гистологических препаратов в буферном растворе проводили в бытовой микроволновой печи при мощности 800 W в течение 5 минут, дальнейшая демаскировка антигенов проходила на мощности 600W на протяжении 10 минут. После чего гистологические препараты доставали из микроволновой печи и оставляли остывать в растворе при комнатной температуре. Остывшие срезы промывали в 2 порциях буферного раствора Tris-EDTA (pH 9,0) на протяжении 5 минут и подсушивали. Эндogenous пероксидазы блокировали инкубацией гистологических срезов в 3 % растворе пероксида водорода в течение 15 минут. Для предотвращения фонового окрашивания производилась инкубация на протяжении 10 минут в 0,5 % растворе бычьего сывороточного альбумина (протеиновый блок). Гистологические срезы промывали в 2 порциях буферного раствора Tris-EDTA (pH 9,0) в течение 5 минут. Наносили первичные антитела и инкубировали во влажной камере на протяжении 60–120 минут.

Затем гистологические срезы промывали в 2 порциях буферного раствора Tris-EDTA (pH 9,0) в течение 5 минут. Наносили на них вторичные антитела системы визуализации 2-step plus Poly-HRP Anti Rabbit/Mouse IgG Detection System и инкубировали во влажной камере в течение 30 минут. После чего гистологические срезы промывали в 2 порциях буферного раствора Tris-EDTA (pH 9,0) в течение 5 минут. Продукты конъюгации антител визуализировали 5-минутным окрашиванием раствором DAB, контрастирование ядер проводили гематоксилином Майера. Срезы заключали под предметные стекла с использованием монтирующей среды Bio mount (BioOptica, Италия).

Для позитивного контроля к антителам FoxP3 и CD56 использовалась ткань миндалин. Так же проводился негативный контроль иммуногистохимического исследования.

Визуализацию результатов иммуногистохимической реакции и контрокрасивание гематоксилином проводили с помощью системы визуализации антител Rabbit/Mouse UnoVue™ HRP / DAB Detection System Kit (Diagnostic Biosystems, США).

Медиана экспрессии CD56 лимфоцитов составила у пациенток основной группы 14,00 (12,00; 19,00), у пациенток группы сравнения — 2,00 (0,00; 5,00) ($z = 10,61$; $p < 0,001$) (рисунок 3).

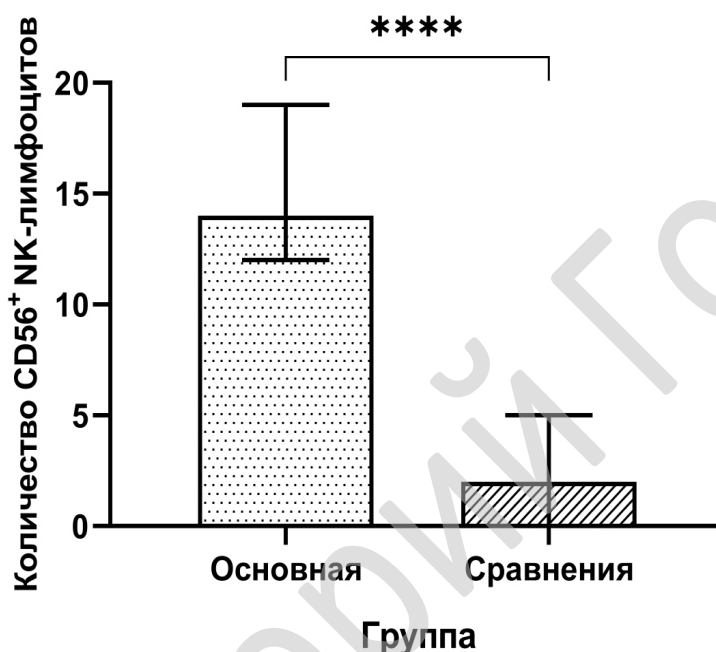


Рисунок 3 — Экспрессия CD-56 лимфоцитов в эндометрии

В основной группе CD56 определялись в большом количестве в строме эндометрия, при этом количество клеток увеличивалось в функциональном слое эндометрия и часто инфильтрировали железы эндометрия.

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), AUC составила 0,980 (95 % ДИ 0,946–0,9950, значимым для развития хронического эндометрита является уровень $CD56 \geq 9$ (чувствительность — 94,34 %; специфичность — 100,00 %; +PV — 100 %; -PV — 91,7 %; $p < 0,001$).

У пациенток с хроническим эндометритом экспрессия FoxP3 позитивных лимфоцитов составила 3,00 (3,00; 5,00), у пациенток группы сравнения — 0,00 (0,00; 0,00) ($z = 9,97$; $p < 0,001$) (рисунок 4). FoxP3 позитивные Т-регуляторные лимфоциты определялись преимущественно в исследуемой группе и располагались в лимфоидных инфильтратах либо в непосредственной близости от них.

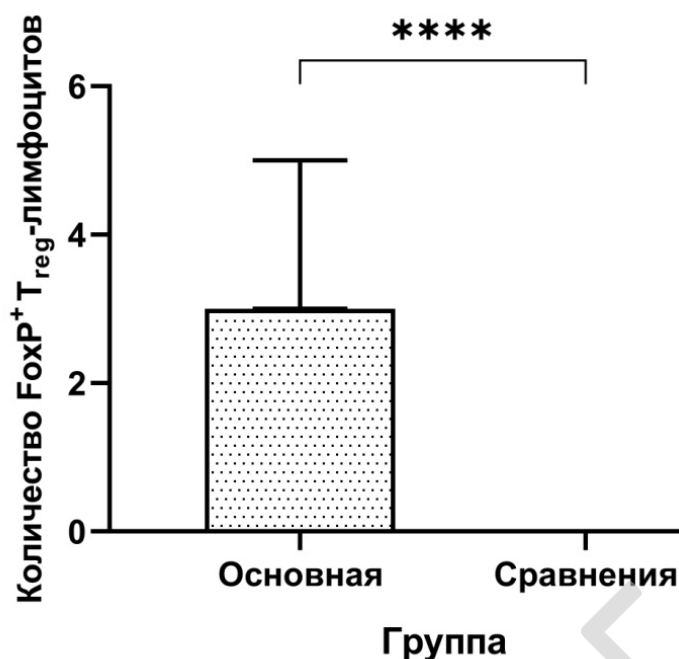


Рисунок 4 — Экспрессия FoxP3 позитивных лимфоцитов в эндометрии

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), AUC составила 0,953 (95 % ДИ 0,910–0,979), значимым для развития хронического эндометрита является уровень FoxP3 ≥ 0 (чувствительность — 100,00 %; специфичность — 87,88 %; +PV — 95,10 %; -PV — 87,10 %; $p < 0,001$).

Выводы:

1. У пациенток с хроническим эндометритом медиана экспрессии CD56 лимфоцитов составляет 14,00 (12,00; 19,00), у пациенток группы сравнения — 2,00 (0,00; 5,00) ($z = 10,61$; $p < 0,001$). Значимым для развития хронического эндометрита является уровень CD56 ≥ 9 (AUC = 0,980, 95 % ДИ 0,946–0,9950; чувствительность — 94,34 %; специфичность — 100,00 %; +PV — 100 %; -PV — 91,7 %; $p < 0,001$).

2. Экспрессия FoxP3 позитивных лимфоцитов у пациенток с хроническим эндометритом составляет 3,00 (3,00; 5,00), у пациенток группы сравнения — 0,00 (0,00; 0,00) ($z = 9,97$; $p < 0,001$). Значимым для развития хронического эндометрита является уровень FoxP3 ≥ 0 (AUC = 0,953,95 % ДИ 0,910–0,979; чувствительность — 100,00 %; специфичность — 87,88 %; +PV — 95,10 %; -PV — 87,10 %; $p < 0,001$).

3. Параметрами, статистически значимо влияющими на развитие хронического эндометрита, явились инфильтрация эндометрия CD56+NK-лимфоцитами ≥ 9 (OR = 127,81; 95 % ДИ 8,07–2023,62; $p = 0,001$; FoxP3 T-лимфоцитами ≥ 0 (OR = 23,16; 95 % ДИ 5,81–91,26; $p < 0,001$).

Нарушение продукции половых гормонов и их рецепции при хроническом эндометрите

Поражение эндометрия при хроническом эндометрите сопровождается, по литературным данным, развитием рецепторной недостаточности, что приводит к неполноценности циклических превращений эндометрия. Вследствие нарушений деградации эстрогенов и активации локальных факторов роста при длительном воспалении возникает локальная гиперэстрогения, что приводит к избыточной пролиферации эндометрия, который не подвергается адекватной секреторной трансформации вследствие снижения числа рецепторов к прогестерону [54].

Хронический эндометрит может приводить к изменению рецептивности эндометрия и ассоциирован с нарушением репродукции вследствие нарушения микросреды в эндометрии.

Большое значение в наступлении и поддержании нормальной беременности имеет адекватный уровень тропных и половых гормонов. Понижение и влияние на изменение уровня гормонов может привести к повышению возможностей в терапии репродуктивных нарушений. Большинство исследований посвящены изучению роли отдельных гормонов в развитии патологии репродукции, в то время как отсутствуют данные об уровне тропных и стероидных гормонов и оценка экспрессии рецепторов к половым гормонам в органах-мишенях.

С целью уточнения патогенеза хронического эндометрита проведено исследование уровня половых и стероидных гормонов у пациенток основной группы и группы сравнения.

В сыворотках крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) оценена концентрация гормонов ФСГ, ЛГ, тестостерон, пролактин, эстрадиол, прогестерон, 17-оксипрогестерон).

Для количественного определения концентрации пролактина в сыворотке (плазме) крови пациенток применялся метод твердофазного ИФА с использованием набора реагентов «Пролактин-ИФА-БЕСТ-стрип» производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» г. Новосибирск, Россия.

Для количественного определения ЛГ в сыворотке (плазме) крови пациенток применялся метод ИФА с использованием набора реагентов «ЛГ-ИФА» производства ООО «Хема-Медика», г. Москва, Россия. В данной тест-системе использовался принцип двухсайтового (сэндвич) ИФА.

Для количественного определения ФСГ в сыворотке (плазме) крови пациенток применялся метод ИФА с использованием набора реагентов «ФСГ-ИФА» производства ООО «Хема-Медика», г. Москва, Россия.

Для количественного определения тестостерона в сыворотке (плазме) крови пациенток применялся метод ИФА, который проводили с использованием набора реагентов «Тестостерон-ИФА» производства ООО «Хема-

Медика», г. Москва, Россия. В данной тест-системе использовался принцип конкурентного ИФА.

Для количественного определения прогестерона в сыворотке (плазме) крови пациенток применялся метод ИФА, который проводили с использованием набора реагентов «Прогестерон-ИФА», производства ООО «Хема-Медика», г. Москва, Россия.

Для количественного определения 17-оксипрогестерона в сыворотке (плазме) крови пациенток применялся метод ИФА, который проводили с использованием набора реагентов «17-ОН-прогестерон ИФА», производства ООО «Хема-Медика», г. Москва, Россия.

Для количественного определения эстрадиола в сыворотке (плазме) крови пациенток применялся метод ИФА, который проводили с использованием набора реагентов «Эстрадиол-ИФА», производства ООО «Хема-Медика», г. Москва, Россия. Методика определения осуществлялась согласно инструкции производителя.

Нормальные значения ЛГ составляют 01,1–10 ММЕ/мл, в основной группе концентрация ЛГ была достоверно ниже, и составила 6,22 (4,76; 7,97), в группе сравнения — 7,23 (5,57; 12,43) ММЕ/мл ($z = -3,74$; $p = 0,001$) (рисунок 5).

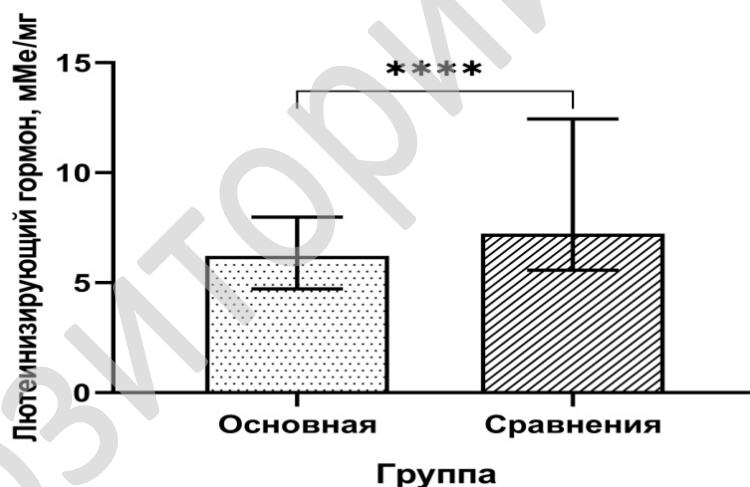


Рисунок 5 — Концентрация лютеинизирующего гормона в исследуемых группах

С целью оценки диагностической значимости исследования ЛГ у пациенток с хроническим эндометритом проведен ROC-анализ. При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), AUC составила 0,624 (95 % ДИ 0,569–0,676), значимым для развития хронического эндометрита является уровень ЛГ $< 8,57$ мМЕ/мл, (чувствительность — 81,46 %, специфичность — 43,44 %, +PV — 70,80 %; -PV — 58,20 %).

Нормальные значения ФСГ составляют 2–10 мМЕ/мл, в основной группе концентрация ФСГ составила 6,63 (5,00; 9,10) мМЕ/мл, в группе сравнения —

7,18 (5,57; 8,51) мМЕ/мл ($z = -0,57$, $p = 0,444$). При проведении ROC-анализа не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,450$). Нормальные значения пролактина составляют 69–750 мМЕ/л, в основной группе концентрация данного гормона составила 553,74 (295,24; 814,97) мМЕ/л, в группе сравнения — 601,12 (382,26; 801,95) мМЕ/л ($z = -1,75$; $p = 0,081$). При проведении ROC-анализа не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,110$).

Нормальные значения тестостерона составляют от 0 до 3,0 нмоль/л, в основной группе концентрация данного гормона составила 2,15 (1,22; 2,88) нмоль/л, в группе сравнения — 2,20 (1,25; 3,20) нмоль/л ($z = -0,65$; $p = 0,512$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), AUC составила 0,637 (95 % ДИ 0,582–0,689), значимым для развития хронического эндометрита является уровень тестостерона $< 2,93$ нмоль/л (чувствительность — 76,70 %; специфичность — 59,20 %; +PV — 76,30 %; -PV — 59,70 %). Не выявлено статистически значимых различий между группами по уровню эстрадиола. В основной группе концентрация гормона составила 0,22 (0,19; 0,27) нмоль/л, в группе сравнения — 0,22 (0,16; 0,28) нмоль/л ($z = -0,24$; $p = 0,802$). При проведении ROC-анализа не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,802$).

Концентрация прогестерона была достоверно выше у пациенток с хроническим эндометритом и составила 25,96 (8,43; 79,38) нмоль/л, в группе сравнения — 17,49 (3,64; 47,96) нмоль/л ($z = 2,72$; $p = 0,006$) (рисунок 6).



Рисунок 6 — Концентрация прогестерона у исследуемых пациенток

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,005$), AUC составила 0,590 (95 % ДИ 0,534–0,644), значимым для развития хронического эндометрита является уровень прогестерона $> 2,22$ нмоль/л (чувствительность — 94,44 %; специфичность — 20,47 %; +PV — 64,90 %; -PV — 70,30 %).

При сравнении уровня 17-ОН-прогестерона не получено статистически значимых различий, концентрация гормона составила 1,77 (1,48; 2,35) нмоль/л в основной группе и 2,00 (1,49; 2,59) нмоль/л в группе сравнения ($z = -0,71$; $p = 0,472$). При проведении ROC-анализа не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,540$).

У пациенток с хроническим эндометритом отмечен достоверно более низкий уровень ЛГ ($p = 0,001$), однако более высокий уровень прогестерона ($p = 0,006$) у этих пациенток свидетельствует о том, что данный уровень ЛГ достаточен для овуляции и стимуляции синтеза прогестерона. У пациенток с хроническим эндометритом отмечен высокий уровень прогестерона, установлено, что значимым для развития данной патологии является уровень прогестерона $> 2,22$ нмоль/л. Относительный риск развития хронического эндометрита у пациенток с уровнем прогестерона в сыворотке крови $> 2,22$ нмоль/л составляет 1,12 (95 % ДИ 1,048–1,21; $p = 0,001$). Учитывая, что в эту категорию попадают также все пациентки с нормальным уровнем прогестерона, можно предположить, что первостепенное значение для развития хронического эндометрита имеет не системный уровень прогестерона, а нарушение механизма его рецепции.

Расчет ОР (относительного риска) выявил, что параметрами, статистически значимо влияющими на развитие хронического эндометрита, явились уровень ЛГ $\leq 8,57$ Мме/мл (ОР = 2,66; 95 % ДИ 2,161–3,297; $p < 0,001$), тестостерона $\leq 2,93$ нмоль/л (ОР = 2,62; 95 % ДИ 2,041–3,376; $p < 0,001$), прогестерона $\geq 2,22$ нмоль/л (ОР = 1,12; 95 % ДИ 1,048–1,21; $p = 0,001$).

У пациенток основной группы выявлены положительные слабые корреляционные связи между уровнем ФСГ и ЛГ ($R = 0,310$), пролактина и ЛГ ($R = 0,310$), очень слабая отрицательная корреляционная связь между уровнем прогестерона и ЛГ ($R = -0,150$) ($p < 0,05$). Между уровнем АМГФ в сыворотке крови и уровнем ЛГ отмечена положительная средней силы корреляционная связь ($R = 0,510$), между уровнем АМГФ в сыворотке крови и пролактином определена умеренной силы корреляционная связь ($R = 0,444$), между уровнем АМГФ в сыворотке крови и прогестероном определена очень слабая отрицательная корреляционная связь ($R = -0,244$) ($p < 0,05$).

В группе сравнения отмечены положительные корреляционные связи между уровнем АМГФ в ткани эндометрия и уровнем ФСГ ($R = 0,380$), уровнем ЛГ ($R = 0,450$), между уровнем АМГФ в сыворотке крови и уровнем ЛГ и тестостерона — отрицательная корреляционная связь ($R = -0,250$ и $R = -0,190$ соответственно), положительная корреляционная связь между уровнем прогестерона ($R = 0,190$) ($p < 0,05$).

У женщин без хронического эндометрита отмечена корреляция между уровнем прогестерона и ЛГ ($R = -0,230$), прогестерона и тестостерона ($R = -0,230$), прогестерона и эстрадиола ($R = 0,190$), между уровнем тестостерона и ЛГ ($R = 0,430$), тестостерона и пролактина ($R = 0,200$) ($p < 0,05$).

Выводы:

1. У пациенток с хроническим эндометритом концентрация ЛГ достоверно ниже и составляет 6,22 (4,76; 7,97), в группе сравнения — 7,23 (5,57; 12,43) Мме/мл ($z = -3,74$; $p = 0,0001$). Значимым для развития хронического эндометрита является уровень ЛГ $< 8,57$ мМе/мл (чувствительность — 81,46 %; специфичность — 43,44 %; +PV — 70,80 %; -PV — 58,20 %).

2. При сравнении уровней тестостерона у пациенток обеих групп не получено статистически значимых различий, при проведении ROC-анализа установлено, что значимым для развития хронического эндометрита является уровень тестостерона $< 2,93$ нмоль/л (AUC = 0,637; 95 % ДИ 0,582–0,689; чувствительность — 76,70 %; специфичность — 58,33 %; +PV — 76,30 %; -PV — 59,70 %; $p < 0,001$).

3. Концентрация прогестерона достоверно выше у пациенток с хроническим эндометритом и составляет 25,96 (8,43; 79,38) нмоль/л, в группе сравнения — 17,49 (3,64; 47,96) нмоль/л ($z = 2,72$; $p = 0,006$). Значимым для развития хронического эндометрита является уровень прогестерона $> 2,22$ нмоль/л (чувствительность — 94,44 %; специфичность — 20,47 %; +PV — 64,90 %; -PV — 70,30 %; $p = 0,0048$).

4. Параметрами, статистически значимо влияющими на развитие хронического эндометрита, явились уровень ЛГ $\leq 8,57$ Мме/мл (OR = 2,66; 95 % ДИ 2,161–3,297; $p < 0,001$); тестостерона $\leq 2,93$ нмоль/л (OR = 2,62; 95 % ДИ 2,041–3,376; $p < 0,001$); прогестерона $\geq 2,22$ нмоль/л (OR = 1,12; 95 % ДИ 1,048–1,21; $p = 0,001$).

Для диагностики экспрессии рецепторов половых гормонов проводили иммуногистохимическую реакцию на срезах с использованием высокотемпературных методов восстановления антигенной иммунореактивности (обработка в микроволновой печи). Использованы первичные, готовые к использованию моноклональные мышиные антитела к CD56 (Diagnostic Biosystems, США), Estrogen receptor (ER) (Diagnostic Biosystems, США), Progesterone receptor (PR) (Diagnostic Biosystems, США), PGRMC1 (Abcam, Великобритания). Концентрат первичных антител к PGRMC1 разводился перед применением в соотношении 1:150 в растворе Antibody Universal Diluent (Abcam, Великобритания).

Экспрессия ER в биоптатах эндометрия у пациенток основной группы была с большей интенсивностью преимущественно в железах и поверхностном эпителии. Однако строма эндометрия, имея менее интенсивное окрашивание, имела более равномерную экспрессию ER. В группе сравнения отмечалось незначительное снижение экспрессии данного маркера в железах эндометрия и выраженное уменьшение экспрессии в клетках стромы и поверхностного эпителия.

Экспрессия ER в железах составила у пациенток основной группы 70,00 (50,00; 94,00) %, у пациенток группы сравнения — 54,00 (32,00; 86,00) % ($z = 3,58$; $p = 0,001$) (рисунок 7).

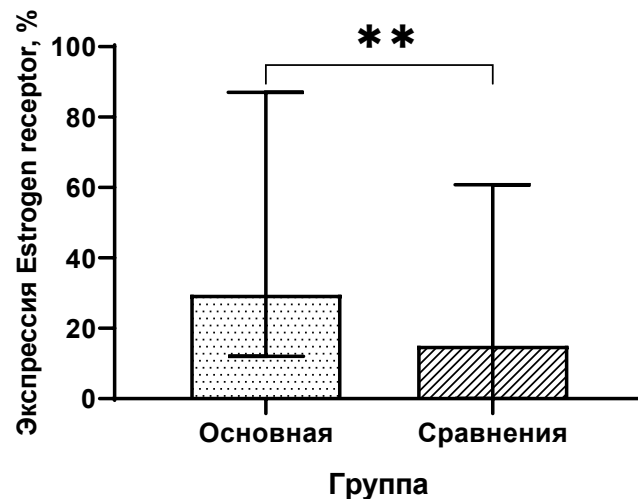


Рисунок 7 — Экспрессия эстрогенового рецептора в железах

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), AUC составила 0,663 (95 % ДИ 0,587–0,733), значимым для развития хронического эндометрита является значение ER в железах $\geq 44,00$ % (чувствительность — 83,00 %; специфичность — 43,94 %; +PV — 70,40 %; -PV — 61,70 %; $p < 0,001$).

Экспрессия ER в строме эндометрия у пациенток основной группы составила 34,00 (10,00; 67,00) %, у пациенток группы сравнения — 13,00 (0,00; 45,00) % ($z = 2,48$; $p = 0,01$) (рисунок 8). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,009$), AUC составила 0,613 (95 % ДИ 0,536–0,686), значимым для развития хронического эндометрита является значение ER в строме эндометрия $\geq 42,00$ % (чувствительность — 46,23 %; специфичность — 71,21 %; +PV — 72,10 %; -PV — 45,20 %; $p = 0,009$).

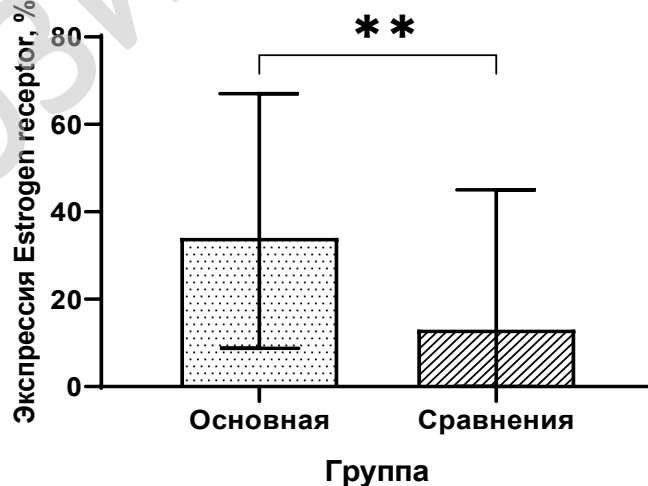


Рисунок 8 — Экспрессия эстрогенового рецептора в строме

У пациенток с хроническим эндометритом экспрессия ER на поверхностном эпителии составила 29,50 (12,00; 87,00) %, у пациенток группы сравнения — 15,00 (0,00; 60,00) % ($z = 3,02$; $p = 0,002$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,0012$), AUC составила 0,638 (95 % ДИ 0,561–0,709), значимым для развития хронического эндометрита является значение ER в поверхностном эпителии $\geq 2,00$ %, (чувствительность — 87,74 %; специфичность — 37,88 %; +PV — 69,40 %; -PV — 65,80 %; $p = 0,0012$) (рисунок 9).

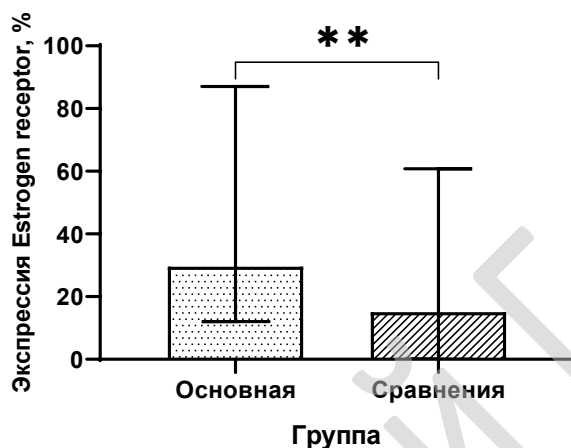


Рисунок 9 — Экспрессия эстрогенового рецептора на поверхностном эпителии

PR в эндометрии обеих групп имели интенсивную ядерную экспрессию. В основной группе в большинстве случаев определялась менее выраженная равномерная экспрессия PR, в группе сравнения отмечалась выраженная экспрессия PR во всех компартаментах эндометрия.

Экспрессия PR в железах эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом составила 73,50 (43,00; 97,00) %, у пациенток группы сравнения — 97,10 (82,00; 100,00) % ($z = -4,25$; $p = 0,001$) (рисунок 10).

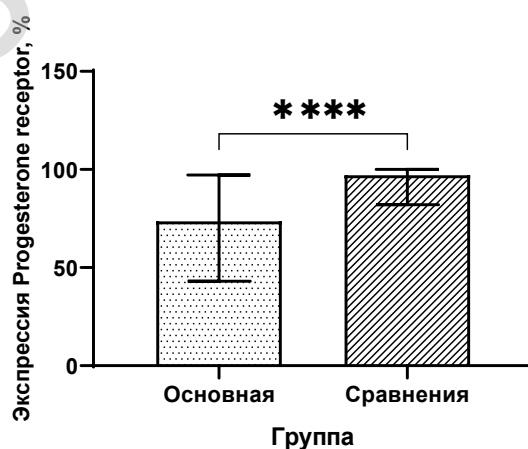


Рисунок 10 — Экспрессия прогестеронового рецептора в железах

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), AUC составила 0,693 (95 % ДИ 0,619–0,761), значимым для развития хронического эндометрита является значение PR в железах $\leq 76,00$ % (чувствительность — 55,66 %; специфичность — 83,33 %; +PV — 84,30 %; -PV — 53,90 %; $p < 0,001$).

У пациенток с хроническим эндометритом экспрессия PR в строме эндометрия составила 84,00 (65,00; 97,00) %, у пациенток группы сравнения — 89,00 (74,00; 98,00) % ($z = -2,24$; $p = 0,02$) (рисунок 11).

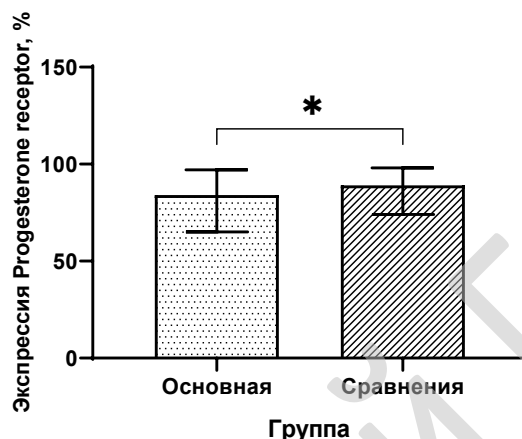


Рисунок 11 — Экспрессия рецептора прогестерона в строме

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,023$), AUC составила 0,602 (95 % ДИ 0,525–0,676), значимым для развития хронического эндометрита является значение PR в строме $\leq 95,00$ % (чувствительность — 53,77 %; специфичность — 66,67 %; +PV — 72,20 %; -PV — 47,30 %; $p = 0,023$). Экспрессия PR на поверхности эпителия составила у пациенток основной группы 73,00 (65,00; 97,00) %, у пациенток группы сравнения — 89,00 (68,00; 98,00) % ($z = -4,46$; $p = 0,001$) (рисунок 12).

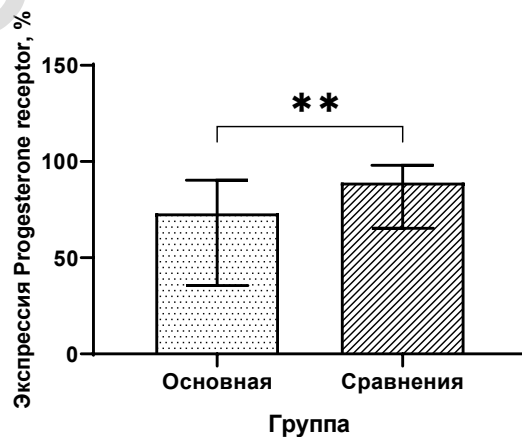


Рисунок 12 — Экспрессия рецептора прогестерона на поверхности эпителия

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,0082$), AUC составила 0,618 (95 % ДИ 0,541–0,691), значимым для развития хронического эндометрита является значение PR на поверхности эпителия $\leq 76,00$ % (чувствительность — 58,49 %; специфичность — 69,70 %; +PV — 73,70 %; -PV — 47,90 %; $p = 0,0082$).

Мембранный компонент 1 рецептора прогестерона определен у 18 (7,83 %) пациенток основной группы, у пациенток группы сравнения мембранный компонент прогестеронового рецептора определялся достоверно чаще — у 65 (59,09 %) пациенток ($\chi^2 = 105,98$; $p < 0,001$) (рисунок 13).

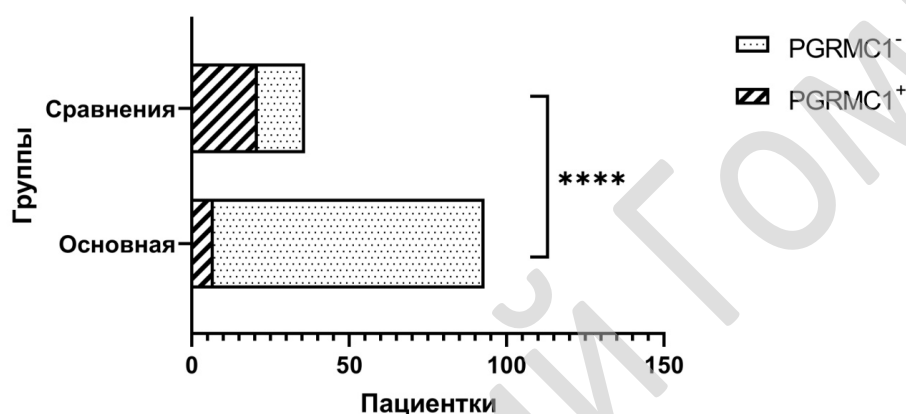


Рисунок 13 — Экспрессия прогестеронового мембранного рецепторного компонента 1 в эндометрии

Расчет ОР выявил, что параметрами, статистически значимо влияющими на развитие хронического эндометрита, явились экспрессия ER в железах $\geq 44,00$ % (ОР = 1,29; 95 % ДИ 1,07–1,56; $p = 0,007$), строме $\geq 42,00$ % (ОР = 1,68; 95 % ДИ 1,07–2,53; $p = 0,02$), поверхностном эпителии $\geq 2,00$ % (ОР = 2,31; 95 % ДИ 1,70–3,14; $p < 0,001$), экспрессия PR в железах $\leq 77,00$ % (ОР = 3,13; 95 % ДИ 1,76–5,54; $p = 0,0001$), строме $\leq 85,00$ % (ОР = 1,89; 95 % ДИ 1,23–2,89; $p = 0,003$), поверхностном эпителии $\leq 76,00$ % (ОР = 2,04; 95 % ДИ 1,35–3,08; $p = 0,0007$), отсутствие экспрессии PGRMC1 в эндометрии (ОР = 1,59; 95 % ДИ 1,33–1,83; $p < 0,001$).

При анализе данных экспрессии ER и прогестерона в эндометрии установлено, что у пациенток с хроническим воспалительным процессом в полости матки экспрессия рецептора прогестерона в железах, строме и эпителии достоверно ниже, а экспрессия ER в тех же структурах достоверно выше. Действие прогестерона в тканях обеспечивается путем взаимодействия с PGRMC1. Учитывая, что данный тип рецепторов участвует в регуляции стероидного синтеза и катаболизма, у пациенток с хроническим эндометритом имеет место нарушение процессов продукции и разрушения прогестерона.

У пациенток с хроническим эндометритом секреция прогестерона на системном уровне повышена, а рецептивность эндометрия снижена.

Общепринятым является представление о том, что уровень циркулирующих в крови свободных гормонов регулирует экспрессию рецепторов в органах-мишенях. Анализируя полученные данные, можно предположить, что повышенный уровень прогестерона способен угнетать экспрессию рецепторов прогестерона и мембранного компонента прогестеронового рецептора в эндометрии. Возможно, указанные изменения обусловлены воспалительным процессом слизистой матки и носят второстепенный характер. Так как уровень гормонов в крови не отражает восприимчивость к ним эндометрия, диагностику хронического эндометрита необходимо проводить с использованием иммуногистохимических методов, которые позволят определить степень гормональных нарушений и необходимость гормональной коррекции. Отсутствие прогестеронового мембранного рецепторного компонента и снижение экспрессии рецепторов прогестерона у пациенток с хроническим эндометритом свидетельствует о нарушении механизма взаимодействия гормона с органами-мишенями при наличии воспаления, поэтому на первом этапе лечения хронического эндометрита должна проводиться противовоспалительная терапия.

Выводы:

1. Экспрессия ER в железах составляет у пациенток основной группы 70,00 (50,00; 94,00) %, у пациенток группы сравнения — 54,00 (32,00; 86,00) % ($z = 3,58$; $p = 0,001$). Значимым для развития хронического эндометрита является значение ER в железах $\geq 44,00$ % (AUC = 0,663; 95 % ДИ 0,587–0,733; чувствительность — 83,02 %; специфичность — 43,94 %; +PV — 70,40 %; -PV — 61,70 %; $p < 0,001$).

2. У пациенток основной группы экспрессия ER в строме эндометрия составляет 34,00 (10,00; 67,00) %, у пациенток группы сравнения — 13,00 (0,00; 45,00) % ($z = 2,48$; $p = 0,01$). Значимым для развития хронического эндометрита является значение ER в строме эндометрия $\geq 42,00$ % (AUC = 0,613; 95 % ДИ 0,536–0,686; чувствительность — 46,23 %; специфичность — 71,21 %; +PV — 72,10 %; -PV — 45,20 %; $p = 0,009$).

3. Экспрессия ER на поверхностном эпителии у пациенток с хроническим эндометритом составляет 29,50 (12,00; 87,00) %, у пациенток группы сравнения — 15,00 (0,00; 60,00) % ($z = 3,02$; $p = 0,002$). Значимым для развития хронического эндометрита является значение ER в поверхностном эпителии $\geq 2,00$ % (AUC = 0,638; 95 % ДИ 0,561 — 0,709, чувствительность — 87,74 %; специфичность — 37,88 %; +PV — 69,40 %; -PV — 65,80 %; $p = 0,0012$).

4. Экспрессия PR в железах эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом составляет 73,50 (43,00; 97,00) %, у пациенток группы срав-

нения — 97,10 (82,00; 100,00) % ($z = -4,25$; $p = 0,001$). Значимым для развития хронического эндометрита является значение PR в железах $\leq 77,00$ % (AUC = 0,693; 95 % ДИ 0,619–0,761; чувствительность — 55,66 %; специфичность — 83,33 %; +PV — 84,30 %; -PV — 53,90 %; $p < 0,001$).

5. У пациенток с хроническим эндометритом экспрессия PR в строме эндометрия составляет 84,00 (65,00; 97,00) %, у пациенток группы сравнения — 89,00 (74,00; 98,00) % ($z = -2,24$; $p = 0,02$). Значимым для развития хронического эндометрита является значение PR в строме $\leq 95,00$ % (AUC = 0,602; 95 % ДИ 0,525–0,676; чувствительность — 53,77 %; специфичность — 66,67 %; +PV — 72,20 %; -PV — 47,30 %; $p = 0,023$).

6. Экспрессия PR на поверхности эпителия составила у пациенток основной группы 73,00 (65,00; 97,00) %, у пациенток группы сравнения — 89,00 (68,00; 98,00) % ($z = -4,46$; $p = 0,001$). Значимым для развития хронического эндометрита является значение PR на поверхности эпителия $\leq 76,00$ % (AUC = 0,618; 95 % ДИ 0,541 — 0,691; чувствительность — 58,49 %; специфичность — 69,70 %; +PV — 73,70 %; -PV — 47,90 %; $p = 0,0082$).

7. Мембранный компонент 1 рецептора прогестерона определен у 18 (7,83 %) пациенток основной группы, у пациенток группы сравнения мембранный компонент прогестеронового рецептора определялся достоверно чаще — у 65 (59,09 %) пациенток ($\chi^2 = 105,98$; $p < 0,001$).

8. Параметрами, статистически значимо влияющими на развитие хронического эндометрита являются: экспрессия ER в железах $\geq 44,00$ % (OR = 1,29; 95 % ДИ 1,07–1,56; $p = 0,007$); строме $\geq 42,00$ % (OR = 1,68; 95 % ДИ 1,07–2,53; $p = 0,02$); поверхностном эпителии $\geq 2,00$ % (OR = 2,31; 95 % ДИ 1,70–3,14; $p < 0,001$); экспрессия PR в железах $\leq 77,00$ % (OR = 3,13; 95 % ДИ 1,76–5,54; $p = 0,0001$); строме $\leq 85,00$ % (OR = 1,89; 95 % ДИ 1,23–2,89; $p = 0,003$); поверхностном эпителии $\leq 76,00$ % (OR = 2,04; 95 % ДИ 1,35–3,08; $p = 0,0007$); отсутствие экспрессии PGRMC1 в эндометрии (OR = 1,59; 95 % ДИ 1,33–1,83; $p < 0,001$).

Хроническое воспаление эндометрия как фактор развития гиперпластических процессов эндометрия

Одним из основных этиопатогенетических механизмов гиперпластических процессов эндометрия является гиперэстрогемия. Абсолютная гиперэстрогемия обусловлена повышенной экскрецией эстрогенов персистирующим фолликулом, фолликулярной кистой или опухолью. Относительная гиперэстрогемия развивается при синдроме поликистозных яичников, атрезии фолликулов, что приводит к снижению секреции эстрогенов и отсутствию продукции прогестерона [73, 120]. Анатомически и функционально эндометрий разделен на 2 слоя: базальный и функциональный. Клетки функционального слоя эндометрия отвечают на колеба-

ния циркулирующих гормонов, базальный слой демонстрирует более низкую скорость пролиферации [121].

Воспаление может также является фактором развития гиперплазии эндометрия. Воспалительные заболевания эндометрия приводят к повреждению клеток эндометрия, дисфункции стероидо-рецепторной системы, обуславливающей нарушение реакции на половые гормоны. Однако исследования, посвященные изучению роли воспаления в развитии гиперпластических процессов эндометрия, малочисленны. Молекулярные механизмы трансформации эндометрия изучены недостаточно, несмотря на то, что они обеспечивают не только физиологические иммунные реакции, но и патологические процессы, такие как канцерогенез [68].

Общепризнана роль эстрогенов в генезе гиперпластических процессов, действие эстрогенов без последующего назначения прогестерона производит эффект воспаления и освобождение провоспалительных факторов. Именно эти факторы напрямую запускают неопластическую трансформацию [122]. Воспаление также способствует прогрессии заболевания путем освобождения интерлейкинов и факторов роста, что способствует изменению иммунного ответа и поддерживает рост опухоли [122, 123].

Продукция провоспалительных цитокинов способствует быстрому делению клетки и способствует увеличению концентрации свободных радикалов, которые приводят к повреждению ДНК и мутациям, то есть предраковым и злокачественным заболеваниям.

В последние годы неуклонно растет число больных карциномой матки, одним из предрасполагающих факторов которой является гиперплазия эндометрия [124]. Реализация факторов риска наиболее вероятна в условиях хронического эндометрита, который создает условия для формирования пролиферативных процессов [125]. Так, по данным Е. Л. Казачкова (2019) и соавторов, у пациенток с сочетанием хронического эндометрита и гиперплазией эндометрия повышена как пролиферативная, так и антипролиферативная активность клеток, что может быть сигналом повреждения клеточного цикла и требует поиска факторов, определяющих одновременную экспрессию этих маркеров. Реализация вышеперечисленных факторов: экспрессия маркеров пролиферации, апоптоза, факторов роста наиболее характерна для хронического эндометрита, который создает предпосылки для формирования пролиферативных процессов и дальнейшей атипичной трансформации клеток эндометрия [124].

В 2019 году Е. Л. Казачковым и соавторами было обследовано 90 пациенток с гиперплазией эндометрия, у 41 из них патология эндометрия сочеталась с хроническим эндометритом. Оценка пролиферативной активности клеток эндометрия пациенток с гиперплазией эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом свидетельствовали о высоком потенциале клеток эпителия желез и стромы эндометрия, что указывает на активно идущие процессы клеточного деления. Площадь иммунопозитивных

структур в отношении Ki-67 была статистически значимо больше у пациенток с хроническим эндометритом ($p = 0,03$). Также авторы установили, что у пациенток с сочетанием гиперплазии эндометрия с хроническим эндометритом повышена как пролиферативная, так и антипролиферативная активность клеток эндометрия. Наблюдаемый эффект может рассматриваться как сигнал повреждения клеточного цикла и требует поиска факторов, определяющих одновременную экспрессию этих двух факторов при данной патологии [124].

В 2013 году X-F. Jiang и соавторы исследовали экспрессию лимфоцитов CD68, CD34, VEGF, экспрессию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов у пациенток с гиперплазией и аденокарциномой эндометрия. Авторы выяснили, что экспрессия лимфоцитов возрастает при прогрессии заболевания. Так, у пациенток с простой гиперплазией медиана экспрессии была 6,30, со сложной — 11,20, у пациенток с атипией — 29,4, при аденокарциноме — 55,80 ($P < 0,001$). Также авторы выявили, что экспрессия прогестероновых рецепторов снижается при прогрессии заболевания ($P < 0,05$). Более того, гистопатологическая классификация заболевания по стадиям, глубина инвазии, наличие метастазов, ассоциировано с экспрессией лимфоцитов и экспрессией прогестероновых рецепторов. Авторы констатируют, что экспрессия лимфоцитов влияет на продукцию прогестероновых рецепторов и ведет к прогрессии заболевания [125].

В 2019 году А. В. Асатурова и соавторы обследовали 130 пациенток с полипом эндометрия, у 63 (48,46 %) из них полип эндометрия развился на фоне хронического эндометрита [126]. Проведенное исследование показало, что хронический эндометрит сопровождался патологическим изменением сосудов: на фоне хронического эндометрита диаметр сосудов был больше ($p = 0,01$), а толщина стенки — меньше ($p = 0,03$). Это объясняет полученные данные о более высокой частоте аномальных маточных кровотечений (АМК) у пациенток с хроническим эндометритом, которые встречались в 2,5 раза чаще, чем у женщин без воспалительного процесса в слизистой матке. Таким образом, наличие хронического эндометрита у пациенток с полипами эндометрия усугубляет морфологические изменения сосудов и увеличивает вероятность аномальных маточных кровотечений [127].

Воспаление эндометрия при хроническом эндометрите сопровождается высвобождением ядерного фактора NF- κ B, который является широко выраженным ядерным фактором транскрипции и считается одним из важнейших регуляторов воспалительного процесса. Ядерный транскрипционный фактор NF- κ B контролирует экспрессию генов иммунного ответа и ему принадлежит ведущая роль в развитии воспаления, связанного со злокачественной трансформацией клеток [128]. Авторы также констатируют, что использование антибактериальной терапии для лечения эндометрита может быть не эффективным и приводить к антибиотикорезистентности,

поэтому поиск терапевтических стратегий должен быть направлен на поиск методов, которые могли бы управлять воспалительным ответом при данной патологии. Следует отметить, что если такой метод будет найден, он может быть использован и для профилактики онкологических заболеваний.

Обсуждается роль воспаления в развитии такой патологии, как полип эндометрия. До настоящего времени непосредственная причина возникновения полипов эндометрия не выявлена. Основным методом лечения является полипэктомия, однако частота рецидивов может варьировать от 2,5 до 43,6 %. Тот факт, что рецидив эндометриального полипа наблюдается часто, говорит о том, данный процесс индуцируется не случайными явлениями, а некоторыми непрерывными или повторяющимися процессами. В ряде недавних исследований было установлено, что этиология полипов связана с определенными иммунологическими особенностями экспрессии Трег-клеток, имеющих место и при хроническом эндометрите [129].

Как и хронический эндометрит, полипы эндометрия связывают с нарушением фертильности, поэтому актуальными являются вопросы поиска тактики их лечения. Гистероскопическая полипэктомия у бесплодных женщин, по-видимому, позволяет забеременеть и улучшить их фертильность, но причины эффективности этой процедуры не вполне ясны [129]. Ряд исследований указывает на то, что у данных пациенток отмечается воспалительная реакция эндометрия и, как следствие, потеря беременности. Остается неясным, играет ли удаление полипа определенную роль в модуляции местной воспалительной среды, либо образование полипа происходит в условиях местного воспаления. Кроме того, авторы обнаружили, что возникновение полипов эндометрия связано с рядом провоспалительных особенностей, таких как усиление регуляции Th17-ответов и увеличение секреции провоспалительных цитокинов моноцитами. Эти особенности могут способствовать бесплодию независимо от полипа эндометрия, но верна ли эта гипотеза, требует дальнейшего изучения.

Позволяют по-новому взглянуть на патогенез миомы матки данные, полученные А. И. Малышкиной и соавторами (2020), которые исследовали эндометрий у пациенток с симптомной миомой матки и выявили в проекции узла повышенную экспрессию цитотоксических натуральных киллеров. Авторы сделали вывод, что сдвиг активации натуральных киллеров эндометрия может быть одним из механизмов нарушения репродуктивной функции при миоме матки. Сбой в механизмах регуляции, приводящий к хроническому воспалению, формирует специфическое микроокружение и способствует возникновению и прогрессированию туморогенеза [130].

Воспаление играет роль не только в развитии предраковой и злокачественной патологии, но и влияет на метастазирование злокачественных опухолей. Так, Y. Gao с соавторами в 2017 году установили в эксперименте на мышах, что развитие метастазов и опухолевая прогрессия ассоциирована с увеличенной продукцией провоспалительных цитокинов [131].

Всем обследованным нами пациенткам обеих групп проводилось рутинное гистологическое исследование биоптатов эндометрия. Результат гистологического исследования указан в таблице 12.

Таблица 12 — Результаты гистологического исследования эндометрия у пациенток обеих групп

Результат	Основная группа, n (%), N = 230	Группа сравнения, n (%), N = 110	Достоверность различий между группами
Эндометрий в стадии секреции	170 (73,91 %)	110 (100,00 %)	$\chi^2 = 33,07$; $p < 0,001$
Очаговые лимфоидные инфильтраты. Косвенные признаки хронического эндометрита	60 (26,09 %)	—	$\chi^2 = 33,07$; $p < 0,001$
Простая неатипическая гиперплазия эндометрия	26 (11,30 %)	—	$\chi^2 = 11,91$; $p = 0,001$
Железистый полип	7 (3,04 %)	—	$\chi^2 = 2,08$; $p = 0,149$
Железисто-кистозный полип	3 (1,30 %)	—	$\chi^2 = 0,34$; $p = 0,559$
Фиброзный полип	2 (0,87 %)	—	$\chi^2 = 0,05$; $p = 0,823$

Лимфоидная инфильтрация у пациенток была представлена преимущественно инфильтратами, располагающимися разрозненно в периваскулярной зоне, вокруг желез и под базальной мембраной поверхностного эпителия.

Гиперпластические процессы эндометрия выявлены у 38 (16,52 %) пациенток с хроническим эндометритом и не выявлены у пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 18,83$; $p < 0,001$).

Одним из маркеров рецептивности эндометрия является формирование пиноподий, их микроворсинок, появляющихся в период окна имплантации. В данном исследовании аспирационная биопсия проводилась на 20–22-й день менструального цикла, или на 6–7-й день после овуляции, что по времени совпадает с наибольшей имплантационной способностью эндометрия. Именно пиноподии вступают в контакт с трофобластической поверхностью бластоцисты. На участке концептуса, где происходит первый контакт между трофобластом и эндометрием, в дальнейшем формируются ворсины хориона с последующим формированием гемохориального типа плаценты. Инвазия происходит путем интрузии: синцитиотрофобласт проникает между клетками эндометрия, прежде чем их фагоцитировать. Распространение трофобласта сопровождается лизисом базальной мембраны путем активации протеаз и металлопротеаз. Этот процесс контролируется и ограничивается местом имплантации [133].

Таким образом, формирование пиноподий обеспечивает не только контакт бластоцисты и эндометрия, но и последующую плацентацию. Соответственно, нарушение формирования пиноподий может быть ассоциировано с развитием в последующем таких акушерских осложнений, как преэклампсия, плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода.

Гиперпластические процессы эндометрия статистически значимо чаще выявлялись у пациенток с хроническим эндометритом, у всех пациенток группы сравнения был секреторный тип эндометрия. У пациенток с гиперпластическим типом эндометрия отмечены нарушения формирования пиноподий. При гиперпластических изменениях эндометрия у пациенток основной группы наблюдалось отсутствие указанных изменений, что косвенно может говорить о нарушении рецепторного статуса эндометрия.

При микроскопии секреторного типа эндометрия у пациенток группы сравнения медиана пиноподий составляла 53,70 % (48,70 %; 59,90 %). В основной группе у пациенток с гиперпластическим типом эндометрия медиана пиноподий была 34,40 % (30,10 %; 37,90 %). При сравнении групп наблюдалась статистически значимая разница ($z = -4,89$; $p < 0,001$).

Одним из ключевых моментов репарации является появление очага повышенной метаболической активности в ткани, требующей формирования сосудистого русла. Эти принципы лежат в основе развития, созревания и репарации органов и тканей в норме, а также при различных патологических процессах. Вместе с тем, достаточное развитие сети кровеносных сосудов также косвенно свидетельствует об имплантационных способностях эндометрия. Полноценный ангиогенез в эндометрии необходим не только для осуществления имплантации, но и для дальнейшего поддержания беременности. Значительное снижение васкуляризации эндометрия рассматривается как одна из причин нарушения имплантации и ассоциировано с неблагоприятными исходами беременности [133].

У пациенток основной группы с гиперпластическим типом эндометрия отмечено нарушение васкуляризации слизистой оболочки полости матки.

При микроскопии эндометрия секреторного типа у пациенток группы сравнения медиана сосудов составила 7,30 (6,70; 7,60). У пациенток основной группы с гиперпластическим эндометрием — 4,25 (3,80; 4,80). При сравнении пациенток с гиперпластическим и секреторным эндометрием отмечалась статистически значимая разница ($z = 5,47$; $p < 0,001$).

Процессы пролиферации и дифференцировки эндометрия зависят от выработки факторов роста, которые, в свою очередь, являются медиаторами как эстрогенов, так и прогестерона. Эндометрий под воздействием факторов роста трансформируется за счет не только изменения его структуры, но и особенностей васкуляризации.

У пациенток с секреторной трансформацией эндометрия отмечается увеличение продукции сосудисто-эндотелиального фактора роста за счет

его продукции эпителиальными клетками эндометриальных желез. При нарушении репродуктивной функции отмечается снижение продукции факторов роста сосуда и, соответственно, снижение васкуляризации эндометрия [134].

В нашем исследовании у пациенток группы сравнения с секреторными изменениями эндометрия отмечалось большое количество сосудов плотно располагавшихся друг рядом с другом, имеющих выраженную извитость и тонкие стенки, строма эндометрия вокруг сосудов была со слабой пролиферацией. У пациенток с хроническим эндометритом с гиперпластическими изменениями наблюдалось уменьшение количества сосудов, так же отмечалось утолщение стенок кровеносных сосудов.

Таким образом, морфометрические показатели указывают на то, что хронический эндометрит ассоциирован с гиперпластической трансформацией эндометрия. При этом следует отметить, что снижение количества пиноподий и количества сосудов в гиперпластическом эндометрии является косвенными признаками выраженных нарушений его гормональной рецепции, что также характерно для хронического эндометрита.

Относительный риск развития гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом статистически значимо выше (OR = 26,42; 95 % ДИ 1,64–429; $p = 0,002$).

БАКТЕРИАЛЬНАЯ И ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Микробиом эндометрия в норме и при патологии

Микробиом — это сложная саморегулирующаяся система, состоящая из бактерий, простейших, грибов, нематод и вирусов. Совокупный геном всех микробных клеток составляет 9,9 млн, что в 500 раз превышает геном собственных клеток человеческого организма [135]. Предполагается, что сообщество микробных и человеческих клеток необходимо рассматривать как единую биологическую единицу, так называемую холобионт. Отношения между микробными клетками и клетками человека можно рассматривать как комменсализм (преимущество у одного участника), мутуализм (взаимовыгодное существование) или паразитизм (один организм существует за счет другого) [136, 137, 138].

Изучение микробиоты матки и ее влияние на успешность имплантации является предметом исследований последних лет [37, 139, 140]. Однако большая часть работ, описывающих микробиоту репродуктивного тракта, основана на культуральных методах диагностики. Культурально-зависимая характеристика микробных сообществ связана с ограничениями, поскольку среди выявляемых микроорганизмов доминируют быстрорастущие аэробные виды, оставляя незамеченными редкие виды, требующие определенных условий культивирования [119]. Так, при исследовании состава микрофлоры, не получено существенной разницы в микробной обсемененности эндометрия у пациенток с преждевременными и срочными родами.

Появление молекулярных методов диагностики позволило выявить виды микроорганизмов, не определяемые другими методами. Так, в 2015 году С. М. Mitcell с соавторами исследовали мазки из матки и эндометриальную жидкость, полученную во время гистерэктомий методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) для 12 видов бактерий, включая *Atopobium vaginae*, *Prevotella* spp., *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *G. vaginalis* и бактериальный вагиноз-ассоциированная бактерия 1 (BVAB1). Результаты показали, что все указанные виды могут быть обнаружены не только вагинальных образцах, но и в эндометрии. Однако авторами были получены различия между вагинальными и эндометриальными образцами. В то время как *Atopobium vaginae* более часто обнаруживаются во влагалище, в эндометрии чаще обнаруживались *L. iners* и BVAB1. Следует отметить, что 95 % образцов, полученных при гистерэктомии, показали наличие бактериальной флоры [141]. Все чаще признается важность микробиоты для воспроизводства человека [142].

Ампликонное секвенирование гипервариабельной 16S области рибосомной РНК как метод оценки микробиома эндометрия. Вместо оценки присутствия определенного вида бактерий при культуральном исследовании, ампликонное секвенирование гипервариабельной 16S области рибосомной РНК позволяет идентифицировать все виды микроорганизмов, присутствующих в образце. Метагеномно-молекулярный подход секвенирования 16S рРНК позволяет получить более полное представление, отражающее разнообразие и относительное обилие микробиоты. Метод не является количественным, однако дает возможность провести видовую идентификацию микробных сообществ. Существует два варианта метагеномного секвенирования. Самым распространенным является секвенирование определенного филогенетического маркера — последовательности азотистых оснований в генах 16S рРНК.

Данный метод обладает специфичностью, позволяет получить данные о родовой и видовой принадлежности микробов. Обнаружение микроорганизмов с помощью таргетного секвенирования рРНК основано на имеющихся данных о нуклеотидных последовательностях выявленных ранее таксонов. В отличие от таргетного, полногеномное секвенирование, основанное на анализе всей ДНК, присутствующей в образце, позволяют охарактеризовать весь геном микроорганизмов. Однако для данного метода характерны: высокая стоимость и отсутствие баз данных по ряду таксонов микробиоты [143].

Использование метода диагностики с помощью секвенирования фрагмента гена 16S рРНК позволило обнаруживать микробиоту с низкой биомассой, что перевернуло представление о том, что матка действительно может быть нестерильным органом [119].

В нескольких исследованиях был исследован предполагаемый микробиом эндометрия через секвенирование 16S рРНК, и в каждом из этих исследований было отмечено присутствие микроорганизмов в составе микробиома матки [144, 145, 146].

Микробиом полости матки определяет успех имплантации. Наибольшее число исследований по данной тематике направлено на изучение влияния микробиома полости матки на исход процедур ВРТ. Так, у пациенток, у которых из кончика эмбрионального катетера были получены лактобактерии, была высокая частота живорождения, тогда как у пациенток с анаэробными микроорганизмами в полости матки показана достоверно более низкая частота наступления беременности. Таким образом, в том случае, если в микроокружении матки доминируют лактобактерии, отмечается высокая частота имплантаций и благоприятного завершения беременности [147].

В исследованиях I. Moreno проведен сравнительный анализ микробиоты парных образцов эндометрия и влагалищного отделяемого в прере-

цептивной и рецептивной фазах одного менструального цикла у фертильных женщин. Исходя из исследования микробиоты полости матки, было выделено две группы женщин: первая — с доминированием лактобацилл, и вторая — с наличием в микробиоте более 10 % видов других видов микроорганизмов и без доминирования лактобацилл. Во второй группе отмечено снижение частоты имплантаций по сравнению с первой группой (60,7 % против 23,1 %), а также живорождения (58,8 % против 6,7 %) [148]. В составе микробиома матки наиболее идентифицированными родами были *Lactobacillus* (71,1 %), *Gardnerella* (12,6 %), *Bifidobacterium* (3,7 %), *Streptococcus* (3,2 %) и *Prevotella* (0,9 %) [148]. У большинства пациенток не обнаружено различий при сравнении предрецептивной и рецептивной фаз, что указывает на то, что бактериальное сообщество эндометрия относительно стабильно.

S. M. Miles с соавторами (2017) также исследовали образцы из различных типов тканей, полученных во время гистерэктомии. У женщин с патологией репродуктивной системы в полости матки чаще выделяли лактобациллы, коринебактерии и стафилококки. Авторы отмечают, что неоднократные попытки выделить микроорганизмы у пациенток с атрофическим эндометрием не привели к успешному результату [149]. Можно предположить, что микробиом эндометрия, так же как и влагалища, зависит от уровня половых гормонов.

Возможно, на микробиом слизистой полости матки оказывает влияние патология репродуктивных органов. Так, N. T. Khan и соавторы в 2014 году изучили микробный состав эндометрия у пациенток с эндометриозом и без него. У пациенток с эндометриозом в полости матки преобладали гарднереллы, стрептококки, энтерококки (различия между группами достоверны для каждого вида микроорганизмов). Терапия агонистами ГнРГ ассоциировано с увеличением количества микроорганизмов как у пациенток с эндометриозом, так и без него. Авторы пришли к заключению, что терапия агонистами достоверно чаще приводит к развитию эндометрита. Повышение pH вагинального содержимого также ассоциировано с развитием эндометрита [150].

Микробиом эндометрия и бесплодие. Микробиом эндометрия у бесплодных пациенток оценили в своих исследованиях X. Тао и соавторы (2017), которые изучили содержимое дистальной части катетера, использованного при переносе эмбриона с помощью метагеномного анализа. У большинства пациенток преобладали лактобациллы, также часто встречались условно-патогенные микроорганизмы *Corynebacterium*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. [151].

J. M. Franasiak в 2016 году также описал эндометриальный микробиом у пациенток при процедуре переноса эмбрионов. В составе эндометрия преобладали лактобактерии и флавобактерии [145]. K. Kyono и T. Hashimoto в

2019 году исследовали бесплодных пациенток перед процедурой ЭКО. Используя классификацию I. Moreno и соавторов, у 47 (51,1 %) пациенток доминировали лактобактерии, у 45 (48,9 %) лактобактерий было менее < 90 % *Lactobacillus spp* и более 10 % других микроорганизмов. Частота наступления беременности была у 58,9 % пациенток с доминирующим типом бактерий *Lactobacillus spp.*, у пациенток группы сравнения — 36,4 %. Авторы пересмотрели подход к классификации и определили в группу пациенток с доминирующим типом флоры лактобактерии, если доля *Lactobacillus spp.* была более или равна 80 %, и оценили исход беременности. Так, у пациенток с долей лактобацилл > 80 % частота наступления беременности составила 61,3 %, у пациенток группы сравнения 40,0 % ($P = 0,05$). Поэтому доля *Lactobacilli* > 80 % в составе микробиома эндометрия может быть достаточной для имплантации эмбриона [152].

Схожие результаты получили G. Tachedjian и соавторы (2017), которые подтверждают связь между обилием лактобацилл и исходом беременности. В случае доминирования в составе микробиома матки в момент имплантации не лактобактерий, частота имплантации была уменьшена (23,1 против 60,7 %), а частота наступления беременности снизилась до 13,3 (против 58,8 %). Особенно негативное влияние на репродуктивный исход наблюдалось при наличии в образцах видов *G. vaginalis* и *Streptococcus* [153].

Таким образом, большинство исследований, посвященных микробиому матки у бесплодных пациенток, указывают на то, что у женщины с типом микробиома, в котором не доминируют лактобактерии, достоверно меньшая частота имплантации, наступления беременности, пролонгирования беременности, частотой живорождения, по сравнению с женщинами с доминирующим видом микроорганизмов лактобактериями. Эти результаты исследования послужили важной основой для изучения роли возможных ассоциаций между микробиотой эндометрия и исходом беременности, однако следует отметить, что исследование микробиома проводилось в момент переноса эмбрионов, что не позволяет своевременно провести лечебные мероприятия. Для получения таких результатов необходимы дальнейшие исследования.

В то же время, рядом исследователей не обнаружено достоверно более частого выявления микроорганизмов в полости матки при бесплодии. Так, при изучении состава микрофлоры полости матки А. И. Ищенко и соавторы чаще выявляли стерильные посевы эндометрия у пациенток с бесплодием, по сравнению с фертильными женщинами, отмеченное в 58/64 (90,6 %) и 3/56 (5,4 %) случаях соответственно ($p < 0,0001$; OR = 16,92; 95 % ДИ 5,61–51,01) [48].

Однако данные исследования проводились у пациенток, проходивших процедуру ЭКО, возможно, не в первый раз, поэтому неясно в какой сте-

пени эти результаты представляют собой колонизацию здорового, фертильного эндометрия.

Невынашивание беременности и микробиом эндометрия. Y. Liu и соавторы изучили микробный состав эндометриальной жидкости и биоптатов эндометрия у 25 пациенток с привычным невынашиванием беременности. В составе биоптата эндометрия было выделено 13 видов микроорганизмов, включая *Verrucomicrobiaceae*, *Brevundimonas*, *Achromobacter*, *Exiguobacterium*, *Flavobacterium*. Данные виды микроорганизмов были обнаружены в ткани эндометрия, но отсутствовали в эндометриальной жидкости. Всего, и в ткани, и в жидкости, было выделено 22 вида микроорганизма [154].

H. Verstraelen и соавторы (2016) исследовали микробиом эндометрия во время проведения гистероскопии и отметили, что у 75 % пациенток с рецидивирующей неудачей имплантации или рецидивирующей потерей беременности отмечалось преобладание *Bacteroides*. Также в составе микробиома пациенток с невынашиванием выделены *L. iners*, *P. amnii*, *L. crispatus*. Наличие *Prevotella* spp. в составе микробиома эндометрия или доминирование *L. crispatus* авторы связывают с возможным попаданием микроорганизмов из влагалища во время процедуры. Авторы не проводили исследование вагинальной флоры, поэтому нельзя исключить артефакты. Кроме этого, в исследование включено всего 19 пациенток, что не позволяет сделать заключение о разнообразии микробиома эндометрия [155].

Изучение взаимодействия микробиома с клетками эндометрия и иммунной системы представляется перспективным для понимания процессов имплантации, регенерации эндометрия, а также генеза некоторых заболеваний репродуктивного тракта.

Влияние способа сбора материала на интерпретацию результатов. В настоящее время активно обсуждается вопрос о том, действительно ли обнаруженная микробиота полости матки способна участвовать в репродукции, или же наличие микроорганизмов является результатом артефакта дизайна исследования [156]. Попадание микроорганизмов из других источников нельзя исключать, особенно при исследовании предполагаемого микробиома с низким содержанием биомассы, например, в матке [157, 158]. Микробиота с низкой биомассой, обнаруженная в матке, очень чувствительна к искажению данных вследствие разнообразия видов. Количественная оценка численности рода, пропорциональная количеству клеток и микробной нагрузке образца, позволила бы получить более точное представление данных [159].

Для преодоления препятствий, связанных с трансцервикальным путем взятия материала, авторами использовались различные методы контроля. Чтобы изучить возможный вклад контаминации при изучении плаценты, A. P. Lauder и соавторы (2016) исследовали результаты проб воздуха в ла-

бораторном пространстве, а также неиспользованных стерильных тампонов по сравнению с образцами плацентарной ткани. Различий в контрольных образцах и плацентарной ткани не получено. Микробные сообщества с низкой биомассой чувствительны к загрязнению и неправильной интерпретации А. Р. Lauder с соавторами предположили, что плацентарный микробиом ниже их уровня обнаружения [160]. Поэтому обнаружение микробиома низкой биомассы является основной проблемой при оценке микробиоты эндометрия [161].

Y. Chen и соавторы (2017) исследовали микробиоту различных участков женского репродуктивного тракта, доступ к которым осуществлялся хирургическим путем [58]. Авторы показали, что микробные числа уменьшаются от влагалища (1010–1020 копий/образец) через шейку матки (108–1010 копий/образец) к матке (102–103 копий/ образец). Как отмечают авторы, это все еще представляет собой более высокие числа, чем те, которые потенциально могут быть обнаружены в контроле стерильных образцов. Соответственно, даже если обнаруженная биомасса невелика, обнаруженные виды не являются артефактом или загрязнением.

Нельзя игнорировать тот факт, что секвенирование 16S рРНК не дифференцирует живые бактерии или мертвые бактериальные фрагменты. Y. Chen и соавторы изучали культуры свежесобранных образцов перитонеальной жидкости и показали, что по составу они похожи по микробному разнообразию с эндометрием [58]. В образцах культивировали восемь различных изолятов, преобладали лактобациллы, стафилококки и актиномицеты.

При исследовании микробиома эндометрия всегда должна проводиться его сравнительная оценка с микробиомом влагалища, поскольку до настоящего времени доминирует теория, что колонизация верхних отделов репродуктивного тракта осуществляется исключительно восходящим путем [143]. Кроме этого, в большинстве работ по данной тематике количество пациентов в выборке не превышает 40 человек, что значительно влияет на статистические результаты. Кроме этого, все имеющиеся в литературе работы касаются прежде всего патологических состояний — привычного невынашивания, неудач ВРТ, хронического эндометрита, при этом отсутствует сравнение с пациентками без этой патологии. Материал, полученный при оперативном лечении доброкачественных новообразований органов малого таза не может считаться подходящим для оценки понятия «нормального» микробиом [162].

Микробиом и беременность. Материнская микробная колонизация способствует развитию будущего ребенка за счет обеспечения микроэлементами, метаболизма ксенобиотиков и повышения конверсии материнской энергии [163]. В настоящее время концепция «стерильной матки», парадигмы, согласно которой плод растет в стерильной среде, широко обсуждается [164]. Однако в том случае, если бактерии присутствуют в матке

еще до беременности, то необходимо изучать, какие микроорганизмы ассоциированы с неблагоприятным исходом беременности и требуется ли их элиминация.

Любая микробная инвазия в амниотическую полость может протекать бессимптомно, эффективно элиминируясь иммунной системой, вероятно, при наличии дефекта ее, происходит прогрессия и поражение плода [165].

Мнение о том, что верхние отделы репродуктивной системы стерильны, опровергнуто, благодаря последним исследованиям микробиома [166, 167]. Эти исследования продемонстрировали, что верхние отделы репродуктивной системы, а также плацента, содержат уникальный микробиом, представленный микроорганизмами, подавляющими патогенные бактерии. Эта популяция комменсальных бактерий разнообразна, но, как правило, преобладают представители *Lactobacillus* spp. [168], которые присутствуют также и в вагинальном микроокружении.

Ранее считалось, что первая микробная прививка происходит во время рождения в результате воздействия микробов после родов, в настоящее время известно, что как плацента, так и плод обладают уникальными микробиомами [169].

Одной из причин преждевременных родов рассматривается внутриутробная инфекция. Хотя точная этиология преждевременных родов неизвестна, большая часть научных данных поддерживает внутриутробную инфекцию как основной причинный фактор преждевременного разрыва околоплодных оболочек, преждевременных родов и послеродового эндометрита. Наиболее распространенными организмами, ответственными за внутриутробную инфекцию, являются *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *G. vaginalis*, *Streptococcus* spp., *Bacteroides* spp., т. е. те же микроорганизмы, которые ассоциированы с воспалением женских половых органов у небеременных женщин. В то же время, считается, что плацента имеет свой собственный микробиом, который занимает нишу отдельно от материнского влагалищного и кишечного микробиома [170]. По данным Е. Ю. Плотниковой, по своему составу он наиболее близок к микробиому ротовой полости. Автор также констатирует, что изменения в микробиоме плаценты могут наблюдаться при преждевременных родах. Так, было отмечено, что при преждевременных родах преобладают *Streptococcus* и *Acinetobacter*, в то время как *Lactobacillus* связаны с родами в срок и более высокой массой тела при рождении.

Влияние микробиома на иммунную систему. Известно, что бактерии влияют на иммунную систему [171]. Возможно, бактерии воздействуют на иммунную среду матки до наступления беременности, что может значительно повлиять на рецептивный потенциал эндометрия, а также на возможность имплантации. В качестве защитных реакций поверхность слизистой оболочки матки содержит антимикробные пептиды, уровень ко-

торых колеблется во время менструального цикла и контролирует развитие инфекции. Кроме того, эндометриальные лимфоциты в слизистом слое присутствуют на протяжении всех стадий менструального цикла, что создает препятствие для развития инфекции.

Микробиом полости при хроническом эндометрите. Несмотря на то, что во многих исследованиях отмечено, что полость матки не является стерильной, в том числе и в норме, дискутабельным представляется вопрос о роли микробного фактора в генезе хронического эндометрита. Возможно, это связано с тем, что воспаление является признаком дисрегуляции иммунитета, а не только результатом наличия патогенной, бактериальной колонизации. Общеизвестным является факт, что хронический эндометрит сопровождается воспалением слизистой оболочки и приводит к нарушению репродуктивной функции. Можно предположить, что назначение антибактериальной терапии приведет к улучшению исходов беременности. Однако получены данные, что антибактериальная терапия хронического эндометрита не увеличивает шансы на успешную имплантацию [172].

Е. Cicinelli с соавторами в 2014 году исследовал 256 бесплодных пациенток перед процедурой экстракорпорального оплодотворения, всем пациенткам была выполнена диагностическая минигистероскопия в фолликулярную фазу менструального цикла. Образцы эндометрия подвергались микробиологическому и гистологическому исследованиям. С помощью гистероскопии хронический эндометрит установлен 66,0 % пациенткам, 57,50 % — частота установления диагноза с помощью гистологического исследования, у 45,00 % пациенток был получен положительный результат культивирования микроорганизмов в полости матки [3].

Эти же авторы повторили свое исследование в 2017 году, по результатам которого микробный фактор воспаления был установлен у 64,1 % пациенток с хроническим эндометритом, в то время как у 35,9 % пациенток результат культурального исследования был отрицательным [45]. Авторы предположили, что культуральный анализ имеет низкую информативность в идентификации бактерий эндометрия. С другой стороны, возможно воспаление носит аутоиммунный характер у данных пациенток. Нельзя исключить, что этиологическим фактором могут выступать вирусы, не выявляемые культуральным методом. Так, в исследовании С. В. Coulam в 2018 году у 37 % пациенток с привычной потерей беременности была обнаружена герпесвирусная инфекция в полости матки [173].

В этом случае определенный микробный профиль может представлять не причину, а, наоборот, эффект иммунного состояния, неблагоприятного для беременности. Интересно, что бактерии, обнаруженные в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом, не были обнаружены во влагалище, что свидетельствует о том, что они являются комменсалами в дисбиотическом состоянии, а не патогенными нарушителями.

Микробиом и имплантация. Эндометрий играет ключевую роль в успешной имплантации, правильном развитии плаценты, а значит и в беременности [79]. Если микробный компонент эндометрия составляет необходимую часть сложного окружения матки, то он определенно влияет на процессы имплантации и последующего развития беременности [6]. Предполагается, что тонкие механизмы регулирования иммунного окружения матки могут быть зависимы от микробиома эндометрия.

Натуральные киллеры, обнаруживаемые в кишечнике, отличаются от клеток периферической крови сниженной продукцией γ -интерферона и отсутствием цитотоксических возможностей. Возможно, такие характеристики натуральных киллеров кишечника являются результатом адаптации к микробному сообществу. Возможно, НК-клетки матки также обладают сниженной цитотоксической способностью, благодаря взаимодействию с бактериями [63].

Для нормального развития эмбриона необходимо переключение Th1-на Th2-клетки (Th1/Th2 парадигма), благодаря которому возможно дальнейшее прогрессирование беременности. Роль этого переключения обсуждалась многими исследователями [119]. Совсем недавно стала изучаться роль Т-регуляторных лимфоцитов в механизмах имплантации и плацентации [174]. Формирование сообщества Т-клеток в кишечнике происходит под влиянием микробиоты, поэтому можно предположить, что успешное пролонгирование беременности определяет именно микробиом [7, 175, 176]. До конца не изучены механизмы, которые обеспечивают влияние микроорганизмов на дифференциацию клеток иммунной системы. Одним из возможных звеньев, возможно, является полисахарид капсулы бактерий [177].

В том случае, если локальный иммунитет эндометрия определяет его микробиом, это создает предпосылки для создания новых подходов в коррекции нарушений.

Возможно, представители нормального микробиома эндометрия обладают протективным действием. Так, в эксперименте на эндометриальных клетках было показано, что лактобактерии угнетают прикрепление *Neisseria gonorrhoeae* к эпителию [178].

Немаловажным в поддержании нормального биотопа представляется состояние эпителиального покрова. Так, интактный эпителий обеспечивает безопасную колонизацию через физический барьер и реакцию эпителиальных клеток к бактериальным лигандам. С другой стороны, бактерии также способствуют здоровому развитию барьера. Так, изучены тканевые адаптации, обусловленные бактериями, которые обеспечивают дифференцировку эпителиальных клеток кишечника, регенерацию эпителиальных клеток, регуляцию проницаемости эпителиальных клеток [179]. Предполагают, что в матке комменсальные бактерии могут способствовать ремоделированию, необходимому для рецептивного состояния эндометрия. Извест-

но, что род *Bacteroides*, составляющий 30 % эндометриального сообщества у 90 % женщин, активно участвует в развитии кишечной ткани, влияя на созревание и поддержание эпителиальных клеток

Непрерывные репаративные процессы, сопровождающие секреторную фазу эндометриального цикла, могут быть обеспечены, в том числе микробной поддержкой. Дисбактериоз в этот критический период подготовки к инвазии бластоцисты может быть одной из нераскрытых причин, приводящих к привычной потере беременности и бесплодию.

В периимплантационный период в норме повышается продукция провоспалительных цитокинов, вырабатываемых Th1, таких как IL-6, IL-8, LIF, TNF- α . Поскольку наличие микробиома эндометрия на сегодняшний день еще не изучено, наиболее близким по составу является цервиковагинальный микробиом [58]. При бактериальном вагинозе (БВ) отмечается снижение уровней IL-1, IL-8, IL-10 в смывах из цервикального канала. Установлено, что уровень цитокинов в жидкости из цервикального канала зависит от бактериальной флоры [180], а назначение пробиотиков приводит к изменению уровня IL [181]. Предстоит изучить, зависит ли изменение уровня цитокинов в полости матки от микробного компонента и как это взаимосвязано с репродуктивной функцией. Также представляет интерес тканевая адаптация, в периимплантационном периоде которая проявляется изменением барьерной функции эпителия эндометрия. В период с 13 по 22 день цикла отмечается сниженная плотность соединительной ткани эндометрия, что может быть полезно для имплантации [182].

Еще до начала использования секвенирования 16S рРНК возникали сомнения, что эндометрий может оставаться стерильным, несмотря на присутствие микроорганизмов в нижних отделах генитального тракта [183]. Учитывая данные о существовании эндометриальной микробиоты, представления о том, что эндометрий может быть стерильным, становятся неактуальными. Представляет научный интерес исследования о том, какие микроорганизмы присутствуют в составе микробиома эндометрия в норме и при патологии.

Микробиом в норме

Следует отметить, что большинство исследований, направленных на изучение микробиома, касаются пациенток с патологией репродукции. Только в некоторых исследованиях есть данные о здоровых пациентах, при этом количество их чрезвычайно мало. Так, в 2016 году R. L. Fang с соавторами исследовал десять здоровых женщин, I. Moreno — 22 [144, 148]. Исследования микробиома репродуктивной системы должны быть направлены на определение так называемого здорового микробиома, чтобы оценить, насколько изменения в составе микроорганизмов ассоциированы с развитием заболеваний [137].

Таким образом, большинство данных направлены на изучение микробиома при гинекологической патологии, в то время как только изучение особенностей неизмененного эндометрия может показать влияние микробиома на рецептивность эндометрия.

Учитывая взаимосвязь цервико-вагинального и эндометриального микробиомов, можно предположить, что в нормальном эндометрии должны преобладать лактобактерии.

Связь микробиомов. Предметом дискуссии остается взаимосвязь микробиомов. Так, обсуждается возможная взаимосвязь микробиома ротовой полости и эндометрия [184]. Так, обнаружение *Lactobacillus* или *A. vaginae*, в микробиоме эндометрия ассоциировано с кариесом [185]. Интересным представляется тот факт, что микробиом плаценты более схож с микробиомом ротовой полости, чем с микробиомом кишечника и даже влагалища [169, 186].

Проблема изучения репродуктивной иммунологии и связанной с ней микробиоты заключается в том, что исследования относятся к различным аспектам: микробиология, иммунология, эндокринология. Таким образом, специалистам в различных областях необходимо сотрудничать, без этого такой базальный процесс, как беременность, необходимый для здорового потомства, будет оставаться загадкой.

В исследованиях последних лет есть указания не только на взаимосвязь микробиомов различных органов и тканей, но также описана способность микробиома влиять на прогрессирование злокачественных опухолей. По данным S. Xu и соавторов (2019), дисбиоз кишечника приводит к метастазированию рака яичников. Так, при введении больших доз антибактериальных препаратов мышам отмечалось увеличение продукции фактора некроза опухоли и IL-6. Дисбиоз кишечника может стимулировать активацию опухоль-ассоциированных макрофагов, что приводит к прогрессии заболевания [187]. Однако данные исследования проводились с использованием лабораторных животных, и пока не представляется возможным применить результаты данных исследований на практике.

Многое из того, что сейчас известно, пришло из исследований в кишечнике. Например, мыши без микробов продемонстрировали, что микробиота необходима для правильного развития как врожденной, так и адаптивной иммунной систем [74].

В последнее время рассматривается идея бактериальной контаминации как фактора развития эндометриоза. В 2008 году V. L. Kodati высказано предположение о том, что бактерии рода *Shigella* играют важную роль в развитии эндометриоза. Спустя 2 года — в 2018 году — K. N. Khan с соавторами предложена концепция роли бактериальной контаминации на фоне снижения антимикробной защиты у пациенток с эндометриозом [187]. Таким образом, снижение иммунной защиты эндометрия способствует бак-

териальной контаминации и в дальнейшем — инвазии эндометриоидных гетеротопий [188].

Таким образом, данные литературы не позволяют определить, какие микроорганизмы составляют нормальный микробиом эндометрия, все исследования посвящены исследованию патологии репродуктивной системы и влиянию на нее изменений микробных взаимодействий.

При изучении патологии репродукции авторами не изучались корреляционные связи между представителями бактериального сообщества в эндометрии и связь микробиомов эндометрия и влагалища.

Контаминация эндометрия бактериальными и вирусными агентами изучена у всех 340 (100,00 %) пациенток. Методом секвенирования 16spРНК обследовано 128 пациенток — 91 женщина основной группы и 37 — группы сравнения. Культуральное исследование материала из полости матки проведено 131 пациенткам, 101 пациентке основной группы и 30 пациенткам группы сравнения. Методом ПЦР обследованы 81 пациентка, 38 пациенток основной группы, 43 — группы сравнения.

Идентификация микроорганизмов в полости матки с помощью метода секвенирования 16spРНК

Обследовано 128 пациенток репродуктивного возраста, 91 (71,09 %) пациентка основной группы и 37 (28,91 %) пациенток группы сравнения.

Выделение ДНК из биоптатов эндометрия проводили с применением готовых коммерческих наборов согласно инструкции производителя. В качестве положительного контроля использовали паспортизованные чистые бактериальные культуры (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853). Параллельно выполняли субкультивирование биоптатов эндометрия с последующей идентификацией полученных смешанных культур.

Биоптат эндометрия помещали в стерильную транспортную пробирку, содержащую 1 мл бульона с сердечно-мозговой вытяжкой (BD, США) и стеклошарики, и транспортировали в микробиологическую лабораторию в термоконтейнере с поддержанием температуры 28–35 °С. Выполняли гомогенизацию образцов путем 2-минутного вортексирования транспортных пробирок (вортекс V-1 plus, «Biosan», Латвия).

У 54 (23,48 %) пациенток обеих групп дополнительно проводили посев содержимого транспортной пробирки сразу после инкубации на чашку с шоколадным агаром, содержащим ростовые добавки. Сразу после инкубации проводили посев 100 мкл содержимого транспортной пробирки на чашку (90 мм) с шоколадным агаром, содержащим ростовые добавки (Chocolate agar + PolyViteX, bioMerieux, Франция). Посевы инкубировали в течение 18–24 часов при 35 °С. При наличии видимого роста на поверхно-

сти питательной среды с помощью пластиковой петли (1 мкл) проводили отбор совокупности колоний различных морфотипов, и переносили их для отмывки от внеклеточных экзополисахаридов в пробирку с 1 мл деионизированной воды (общий объем бактериальных культур 0,5–2,0 мкл на пробирку). Выполняли суспендирование бульонной культуры с помощью вортексирования, микробные клетки осаждали центрифугированием 10 тыс. оборотов в минуту в течение 5 минут, тщательно удаляли супернатант. Осадок, содержащий отмывые микробные клетки, ресуспендировали в 200 мкл ТЕ-буфера («Амплисенс», РФ) и замораживали при температуре -20 °С до проведения дальнейших молекулярных исследований. Исследование проводилось с целью определения различий при исследовании материала эндометрия и бактериальной культуры. Для проведения ПЦР, электрофоретической детекции и рестрикционного анализа использовали реагенты фирмы «ThermoScientific» (США). Амплификацию проводили с помощью амплификатора «PalmCycler» фирмы «CorbettResearch» (Австралия). Детекцию продуктов ПЦР проводили с помощью горизонтального гель-электрофореза. Для окрашивания применяли раствор бромистого этидия. Для визуализации полученных результатов использовали видеосистему фирмы «Bio-Rad» (США) GelDocXR, для переноса изображения на компьютер и регистрации протоколов использовали программу «QuantiOne». Структура праймеров («Праймтех», Республика Беларусь) приведена в таблице 13. Программа амплификации: начальная денатурация 95 °С — 3 минуты; денатурация 95 °С — 30 секунд, отжиг 55 °С — 25 секунд, элонгация 72 °С — 50 секунд (в течение 35 циклов).

Таблица 13 — Структура праймеров, используемых для выявления фрагмента гена 16S рРНК бактерий, и ориентировочный размер ампликона

Название праймера, пробы	Нуклеотидная последовательность	Размер фрагмента, пар нуклеотидов
МЕТ-прямой	AGAGTTTGATCCTGGCTCAG	~ 900
МЕТ-обратный	CCGTCAATTCCTTTRAGTTT	

По результатам молекулярно-генетического анализа, направленного на выявление бактериальной ДНК, для каждого исследованного образца был получен электрофоретический спектр ампликонов, характеризующийся наличием нескольких фракций в диапазоне около 900 пар нуклеотидов, что свидетельствовало о содержании генетического материала более чем одного видов микроорганизмов.

Для идентификации микроорганизмов использовали метод секвенирования по Сэнгеру. Очистку ампликонов и продуктов секвенирующей реакции проводили с применением коммерческих наборов согласно инструк-

ции производителя. Электрофоретическое разделение флюоресцентно-меченых продуктов секвенирующей реакции проводили с помощью генетического анализатора ABIPRISM 310 фирмы «Applied Biosystems» (США), используя реагенты той же фирмы. Анализ полученных результатов проводили при помощи программного пакета Sequencing Analysis Software 5.1.1 («Applied Biosystems», США). Полученные данные о нуклеотидной последовательности в формате FASTA были использованы для поиска с помощью программы BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>).

Среди обследованных методом секвенирования 16spРНК пациенток основной группы у 68 (74,73 %) было бесплодие. В группе сравнения бесплодие было у 12 (32,43 %) пациенток. ВРТ применяли 2 (5,41 %) пациентки группы сравнения и 10 (10,91 %) пациенток основной группы. Следует отметить, что у 2 (5,41 %) пациенток группы сравнения была одна неэффективная попытка ЭКО, в основной группе у 4 (4,40 %) пациенток было две попытки, у 2 (2,20 %) пациенток — три попытки, у 3 (3,30 %) — четыре и у 1 (1,10 %) — семь. В основной группе у 15 (16,48 %) пациенток была замершая беременность в анамнезе, у 11 (12,09 %) пациенток — невынашивание беременности. С одинаковой частотой — 1 (2,70 %) среди пациенток группы сравнения встречались замершая беременность и антенатальная гибель плода.

Путем секвенирования участков гена 16S рРНК определен генетический материал микроорганизмов в полости матки у 34 (91,89 %) пациенток без хронического эндометрита и у 83 (91,21 %) пациенток основной группы ($p = 0,72$). Таким образом, у большинства пациенток обеих групп эндометрий не является стерильным. У 26 (70,27 %) пациенток группы сравнения в полости матки определен один вид микроорганизмов, у 5 (13,51 %) — сочетание двух видов, у 2 (5,41 %) — сочетание трех. Сочетание четырех и более видов микроорганизмов выявлено у 1 (2,70 %) пациентки без хронического эндометрита. Среди пациенток основной группы один вид микроорганизмов в полости матки выделен у 14 (15,38 %), два вида — у 11 (12,09 %), три вида — у 12 (13,19 %). Сочетание четырех и более видов микроорганизмов выявлено у 43 (47,25 %). Таким образом, у большинства пациенток группы сравнения выделен один вид микроорганизмов ($\chi^2 = 29,11$; $p < 0,001$), в основной группе у 45 (52,75 %) определено сочетание четырех и более микроорганизмов ($\chi^2 = 21,21$; $p < 0,001$) (таблица 14).

Таблица 14 — Распределение количества видов микроорганизмов в составе микробиома эндометрия

Количество видов микроорганизмов	Основная группа n (%), N = 91	Группа сравнения n (%), N = 37	Достоверность различий между группами
Микроорганизмы не обнаружены	8 (8,79 %)	3 (8,11 %)	$\chi^2 = 0,05$; $p = 0,823$

Окончание таблицы 14

Количество видов микроорганизмов	Основная группа n (%), N = 91	Группа сравнения n (%), N = 37	Достоверность различий между группами
Монокультура	17 (18,68 %)	26 (70,27 %)	$\chi^2 = 29,11$; $p < 0,001$
Два вида микроорганизмов	11 (12,09 %)	5 (13,51 %)	$\chi^2 = 0,01$; $p = 0,941$
Три вида микроорганизмов	12 (13,19 %)	2 (5,41 %)	$\chi^2 = 0,93$; $p = 0,333$
Четыре и более видов микроорганизмов	43 (47,25 %)	1 (2,70 %)	$\chi^2 = 21,21$; $p < 0,001$

Доминирующим видом монокультуры у пациенток группы сравнения были *Lactobacillus* spp., выделенные у 20 (54,05 %) пациенток, в основной группе лактобактерии как монокультура выделены у 10 (10,99 %) пациенток ($\chi^2 = 27,19$; $p < 0,001$). В группе сравнения как монокультура с частотой 2 (5,41 %) выделены *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp., с частотой 1 (2,70 %) — *Atopobium* spp. и *Corynebacterium* spp. (таблица 15).

Таблица 15 — Распределение видов микроорганизмов в составе монокультуры микробиома эндометрия

Вид микроорганизмов	Основная группа n (%), N = 91	Группа сравнения n (%), N = 37	Достоверность различий между группами
<i>Lactobacillus</i> spp.	10 (10,99 %)	20 (54,05 %)	$\chi^2 = 24,84$; $p < 0,001$
<i>Aerococcus</i> spp.	1 (1,10 %)	—	$\chi^2 = 0,22$; $p = 0,640$
<i>Atopobium</i> spp.	—	1 (2,70 %)	$\chi^2 = 0,22$; $p = 0,640$
<i>Corynebacterium</i> spp.	—	1 (2,70 %)	$\chi^2 = 0,22$; $p = 0,640$
<i>Mobilincus</i> spp.	1 (1,10 %)	—	$\chi^2 = 0,22$; $p = 0,640$
<i>Staphylococcus</i> spp.	3 (3,30 %)	2 (5,41 %)	$\chi^2 = 0,00$; $p = 0,956$
<i>Streptococcus</i> spp.	2 (2,20 %)	2 (5,41 %)	$\chi^2 = 0,15$; $p = 0,700$

Два вида микроорганизмов выявлено у 5 (13,51 %) пациенток группы сравнения. С одинаковой частотой — 2 (5,41 %) у пациенток без хронического эндометрита определено сочетание *Lactobacillus* spp. и *Enterococcus* spp. и *Fusobacterium* spp. и *Staphylococcus* spp. У 1 (2,70 %) пациентки группы сравнения выявлено сочетание *Prevotella* spp. и *Mycoplasma* spp.

В основной группе у 11 (12,09 %) пациенток выявлено два вида микроорганизмов в полости матки (таблица 16).

Таблица 16 — Сочетание микроорганизмов у пациенток основной группы с 2 видами микроорганизмов в полости матки

Сочетание микроорганизмов	Частота
<i>Corynebacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Streptococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Globicatella</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp.	1 (1,11 %)

Окончание таблицы 16

Сочетание микроорганизмов	Частота
<i>Leptotrichia</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Capnocytophaga</i> , <i>Lactobacillus</i> spp	1 (1,11 %)
<i>Pseudomonas</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Dialister</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Clostridium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Enterococcus</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp.	1 (1,11 %)

Следует отметить, что среди пациенток, у которых определены 2 вида микроорганизмов в полости матки, 8 (72,73 %) пациенток основной группы и у 2 (40,00 %) группы сравнения в составе ассоциаций присутствовали лактобактерии.

В основной группе у 12 (13,19 %) пациенток определено сочетание 3 видов микроорганизмов в полости матки (таблица 17). В группе сравнения сочетание трех видов микроорганизмов выявлено у 2 (5,41 %) пациенток. У 1 (2,70 %) пациентки группы сравнения определено сочетание *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Mycoplasma* spp., у 1 (2,70 %) — *Atopobium* spp., *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp.

Таблица 17 — Сочетание микроорганизмов у пациенток основной группы с 3 видами микроорганизмов в полости матки

Сочетание микроорганизмов	Частота
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Prevotella</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Dialister</i> spp., <i>Prevotella</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Corynebacterium</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Clostridium</i> spp., <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	1 (1,11 %)

Более четырех и более видов микроорганизмов в полости матки выявлено у 43 (47,25 %) пациенток с хроническим эндометритом у 1 (2,70 %) пациентки группы сравнения ($\chi^2 = 21,21$; $p < 0,001$). У 1 (2,70 %) пациентки группы сравнения в полости матки выявлено 12 видов микроорганизмов: *Lactobacillus* spp., *Fusobacterium* spp., *Dialister* spp., *Megasphaera* spp., *Veillonella* spp., *Bacteroides* spp., *Burkholderia* spp., *Morganella* spp., *Prevotella* spp., *Leptotrichia* spp., *Sneathia* spp., *Enterococcus* spp.

У 11 (12,09 %) пациенток основной группы в полости матки определено 4 вида микроорганизмов ($\chi^2 = 3,48$; $p = 0,062$) (таблица 18).

Таблица 18 — Сочетание видов микроорганизмов у пациенток основной группы с 4 видами микроорганизмов в полости матки

Сочетание микроорганизмов	Частота
Anaerococcus spp., Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Ureaplasma spp.	1 (1,11 %)
Campylobacter spp., Corynebacterium spp., Eubacterium spp., Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)
Eubacterium spp., Lactobacillus spp., Lachnobacterium spp., Leptotrichia spp.	1 (1,11 %)
Atopobium vaginae, Corynebacterium spp., Lactobacillus spp., Prevotella spp.	1 (1,11 %)
Enterobacter spp., Lactobacillus spp., Staphylococcus spp., Ureaplasma spp.	1 (1,11 %)
Corynebacterium spp., Lactobacillus spp., Porphyromonas spp., Staphylococcus spp.	1 (1,11 %)
Lactobacillus spp., Enterococcus spp., Morganella spp., Escherichia coli	1 (1,11 %)
Gardnerella vaginalis, Lactobacillus spp., Pseudomonas spp., Staphylococcus spp.	1 (1,11 %)
Alicyclobacillus spp., Enterococcus spp., Fusobacterium spp., Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)
Eubacterium spp., Lactobacillus spp., Lachnobacterium spp., Leptotrichia spp.	1 (1,11 %)
Corynebacterium spp., Enterococcus spp., Lactobacillus spp., Staphylococcus spp.	1 (1,11 %)

Следует отметить, что у 8 (88,89 %) пациенток основной группы с 4 видами микроорганизмов в составе микробиоты присутствовали лактобактерии. Сочетание пяти видов микроорганизмов в полости матки определено у 9 (9,89 %) пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 2,57$; $p = 0,109$) (таблица 19).

Таблица 19 — Сочетание видов микроорганизмов у пациенток основной группы с 5 видами микроорганизмов в полости матки

Сочетание микроорганизмов	Частота
Bacteroides spp., Lactobacillus spp., Porphyromonas spp., Prevotella spp., Streptococcus spp.	1 (1,11 %)
Dialister spp., Clostridium spp., Lactobacillus spp., Porphyromonas spp., Streptococcus spp.	1 (1,11 %)
Enterococcus spp., Eubacterium spp., Lactobacillus spp., Peptoniphilus spp., Porphyromonas spp.	1 (1,11 %)
Atopobium spp., Corynebacterium spp., Dialister spp., Lactobacillus spp., Peptostreptococcus spp.	1 (1,11 %)
Staphylococcus spp., Corynebacterium spp., Enterococcus spp., Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)
Enterobacter spp., Eubacterium spp., Leptotrichia spp., Mycoplasma spp., Porphyromonas spp.	1 (1,11 %)
Corynebacterium spp., Lactobacillus spp., Megasphaera spp., Staphylococcus spp., Veillonella spp.	1 (1,11 %)
Anaerococcus spp., Atopobium spp., Corynebacterium spp., Mobiluncus spp., Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)
Peptoniphilus spp., Eubacterium spp., Veillonella spp., Klebsiella spp., Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)

В основной группе у 6 (6,89 %) пациенток в полости матки выявлено 6 видов микроорганизмов (таблица 20).

Таблица 20 — Сочетание видов микроорганизмов у пациенток основной группы с 6 видами микроорганизмов в полости матки

Сочетание микроорганизмов	Частота
<i>Fusobacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Peptoniphilus</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Escherichia coli</i>	1 (1,11 %)
<i>Clostridium</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Atopobium</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Corynebacterium</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Atopobium</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Dialister</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.	1 (1,11 %)

В основной группе у 4 (4,41 %) пациенток в полости матки выявлено сочетание 7 видов микроорганизмов (таблица 21).

Таблица 21 — Сочетание видов микроорганизмов у пациенток основной группы с 7 видами микроорганизмов в полости матки

Сочетание микроорганизмов	Частота
<i>Carnocytophaga</i> , <i>Eubacterium</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Morganella</i> spp., <i>Odoribacter</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Prevotella</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Atopobium</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Dialister</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Lachnobacterium</i> spp., <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Atopobium</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Dialister</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Acidaminococcus</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Prevotella</i> spp.	1 (1,11 %)

У 1 (1,11 %) пациентки основной группы в полости матки выявлено сочетание 8 видов микроорганизмов: *Anaerococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Clostridium* spp., *Lactobacillus* spp., *Megasphaera* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Veillonella* spp.

У 1 (1,11 %) пациентки основной группы в полости матки выявлено сочетание 9 видов микроорганизмов: *Acidaminococcus*, *Bacteroides* spp., *Burkholderia* spp., *Dialister* spp., *Fusobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Morganella* spp., *Prevotella* spp., *Odoribacter* spp.

Сочетание 10 видов микроорганизмов в полости матки выявлено у 2 (1,11 %) пациенток основной группы: у 1 (1,11 %) пациентки — сочетание *Atopobium* spp., *Carnocytophaga*, *Corynebacterium* spp., *Dialister* spp.,

Enterococcus spp., *Eubacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Parabacteroides* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp. У 1 (1,11 %) пациентки основной группы в полости матки выявлено сочетание *Bacteroides* spp., *Corynebacterium* spp., *Odoribacter* spp., *Lactobacillus* spp., *Leptotrichia* spp., *Parabacteroides* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Staphylococcus* spp., *Ureaplasma* spp.

У 1 (1,11 %) пациентки основной группы в полости матки выявлено сочетание 11 видов микроорганизмов: *Acidaminococcus*, *Bacteroides* spp., *Capnocytophaga*, *Eubacterium* spp., *Dialister* spp., *Fusobacterium* spp., *Morganella* spp., *Mycoides* spp., *Lactobacillus* spp., *Odoribacter* spp., *Prevotella* spp.

Сочетание 12 видов микроорганизмов в полости матки определено у 2 (1,11 %) пациенток основной группы. У 1 (1,11 %) пациентки выделены: *Atopobium* spp., *Bacteroides* spp., *Corynebacterium* spp., *Dialister* spp., *Enterococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Megasphaera* spp., *Parabacteroides* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Veilonella* spp. У 1 (1,11 %) пациентки основной группы в полости матки выявлено сочетание *Lactobacillus* spp., *Fusobacterium* spp., *Dialister* spp., *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Bacteroides* spp., *Burkholderia* spp., *Morganella* spp., *Prevotella* spp., *Leptotrichia* spp., *Sneathia* spp., *Enterococcus* spp.

У 2 (1,11 %) пациенток основной группы в полости матки выявлено сочетание 13 видов микроорганизмов. У 1 (1,11 %) пациентки в полости матки выявлены: *Atopobium* spp., *Bacteroides* spp., *Capnocytophaga*, *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Leptotrichia* spp., *Parabacteroides* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Sneathia* spp., *Streptococcus* spp. У 1 (1,11 %) пациентки в полости матки выявлены: *Atopobium* spp., *Bacteroides* spp., *Corynebacterium* spp., *Dialister* spp., *Enterococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp., *Parabacteroides* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Lactobacillus* spp., *Veilonella* spp.

Сочетание 15 видов микроорганизмов в полости матки было у 1 (1,11 %) пациентки основной группы: *Atopobium* spp., *Corynebacterium* spp., *Dialister* spp., *Enterococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacteria* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Leptotrichia* spp., *Megasphaera* spp., *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma* spp., *Streptococcus* spp., *Veilonella* spp., *Ureaplasma* spp.

У 1 (1,11 %) пациентки основной группы в полости матки выявлено сочетание 16 видов микроорганизмов: *Atopobium* spp., *Bacteroides* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium*, *Dialister* spp., *Fusobacterium* spp., *Odoribacter* spp., *Megasphaera* spp., *Morganella morganii*, *Lachnobacterium* spp., *Parabacteroides* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Veilonella* spp.

Сочетание 18 видов микроорганизмов в полости матки определено у 1 (1,11 %) пациентки основной группы: *Atopobium* spp., *Bacteroides* spp., *Burkholderia* spp., *Dialister* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Lach-*

nobacterium spp., Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Odoribacter spp., Megasphaera spp., Morganella spp., Mycoplasma spp., Parabacteroides spp., Prevotella spp., Sneathia spp., Streptococcus spp., Veillonella spp.

У 1 (1,11 %) пациентки основной группы в полости матки выявлено сочетание 20 видов микроорганизмов в полости матки: Atopobium spp., Clostridium spp., Dialister spp., Enterococcus spp., Eubacterium spp., Gardnerella vaginalis, Fusobacterium spp., Megasphaera spp., Mycoplasma spp., Lachnobacterium spp., Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Peptostreptococcus spp., Porphyromonas spp., Prevotella spp., Sneathia spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Veillonella spp., Ureaplasma spp.

Микробиом полости матки у пациенток с хроническим эндометритом отличается большим разнообразием, в его составе определялось 40 видов микроорганизмов в различных комбинациях. У пациенток группы сравнения эндометрий также нестерильный, однако в составе микробиома выявлено 17 видов микроорганизмов. В таблице 22 указана частота определения различных видов микроорганизмов в эндометрии пациенток обеих групп.

Таблица 22 — Частота обнаружения видов микроорганизмов у пациенток обеих групп

Вид микроорганизма	Основная группа n (%), N = 91	Группа сравнения n (%), N = 37	Достоверность различий между группами
Acidaminococcus	3 (3,31 %)	—	$\chi^2 = 0,22$; p = 0,636
Acinetobacter	1 (1,10 %)	—	$\chi^2 = 0,22$; p = 0,640
Aerococcus spp.	1 (1,10 %)	—	$\chi^2 = 0,22$; p = 0,640
Alicyclobacillus spp.	1 (1,10 %)	—	$\chi^2 = 0,22$; p = 0,640
Anaerococcus spp.	3 (3,31 %)	—	$\chi^2 = 0,22$; p = 0,636
Atopobium spp.	12 (13,91 %)	2 (5,41 %)	$\chi^2 = 0,93$; p = 0,333
Bacteroides spp.	12 (13,91 %)	—	$\chi^2 = 3,94$; p = 0,047
Burkholderia spp.	3 (3,31 %)	—	$\chi^2 = 0,22$; p = 0,636
Campylobacter spp.	1 (1,10 %)	—	$\chi^2 = 0,22$; p = 0,640
Capnocytophaga	4 (4,40 %)	—	$\chi^2 = 0,54$; p = 0,462
Clostridium spp.	7 (7,69 %)	—	$\chi^2 = 1,71$; p = 0,191
Corynebacterium spp.	20 (21,98 %)	2 (5,41 %)	$\chi^2 = 3,98$; p = 0,046
Dialister spp.	21 (23,08 %)	1 (2,70 %)	$\chi^2 = 6,31$; p = 0,012
Enterobacter	2 (2,20 %)	—	$\chi^2 = 0,02$; p = 0,902
Enterococcus spp.	14 (15,38 %)	2 (5,41 %)	$\chi^2 = 1,57$; p = 0,210
Escherichia coli	3 (3,31 %)	—	$\chi^2 = 0,22$; p = 0,636
Eubacterium spp.	12 (13,19 %)	—	$\chi^2 = 3,94$; p = 0,047
Fusobacterium spp.	15 (16,48 %)	4 (10,81 %)	$\chi^2 = 0,25$; p = 0,617
Gardnerella vaginalis	2 (2,20 %)	—	$\chi^2 = 0,02$; p = 0,902
Globicatella spp.	1 (1,10 %)	—	$\chi^2 = 0,22$; p = 0,640
Klebsiella spp.	—	1 (2,70 %)	$\chi^2 = 0,22$; p = 0,640

Окончание таблицы 22

Вид микроорганизма	Основная группа n (%), N = 91	Группа сравнения n (%), N = 37	Достоверность различий между группами
<i>Lachnobacterium</i> spp.	4 (4,40 %)	—	$\chi^2 = 0,54$; $p = 0,462$
<i>Lactobacillus</i> spp.	65 (71,43 %)	20 (54,05 %)	$\chi^2 = 2,82$; $p = 0,092$
<i>Leptotrichia</i> spp.	18 (19,78 %)	—	$\chi^2 = 6,96$; $p = 0,008$
<i>Megasphaera</i> spp.	9 (9,89 %)	2 (5,41 %)	$\chi^2 = 0,22$; $p = 0,636$
<i>Mobiluncus</i>	2 (2,20 %)	2 (5,41 %)	$\chi^2 = 0,15$; $p = 0,700$
<i>Morganella</i> spp.	6 (6,59 %)	—	$\chi^2 = 0,15$; $p = 0,700$
<i>Morgnella morganii</i>	2 (2,20 %)	—	$\chi^2 = 0,02$; $p = 0,902$
<i>Mycoplasma</i> spp.	6 (6,59 %)	3 (8,11 %)	$\chi^2 = 1,30$; $p = 0,254$
<i>Odoribacter</i> spp.	6 (6,59 %)	1 (2,70 %)	$\chi^2 = 0,20$; $p = 0,653$
<i>Parabacteroides</i> spp.	7 (7,69 %)	—	$\chi^2 = 1,71$; $p = 0,191$
<i>Peptoniphilus</i> spp.	1 (1,10 %)	1 (2,70 %)	$\chi^2 = 0,02$; $p = 0,902$
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2 (2,20 %)	2 (5,41 %)	$\chi^2 = 0,15$; $p = 0,700$
<i>Porphyromonas</i> spp.	19 (20,88 %)	—	$\chi^2 = 7,50$; $p = 0,006$
<i>Prevotella</i> spp.	23 (25,27 %)	1 (2,70 %)	$\chi^2 = 7,83$; $p = 0,006$
<i>Pseudomonas</i>	2 (2,20 %)	—	$\chi^2 = 0,02$; $p = 0,902$
<i>Sneathia</i> spp.	3 (3,30 %)	—	$\chi^2 = 0,22$; $p = 0,636$
<i>Staphylococcus</i> spp.	23 (25,27 %)	10 (27,03 %)	$\chi^2 = 0,00$; $p = 0,986$
<i>Streptococcus</i> spp.	16 (17,58 %)	7 (18,92 %)	$\chi^2 = 0,01$; $p = 0,939$
<i>Ureaplasma</i> spp.	5 (5,49 %)	—	$\chi^2 = 0,91$; $p = 0,341$
<i>Veilonella</i> spp.	7 (7,69 %)	1 (2,70 %)	$\chi^2 = 0,43$; $p = 0,512$

При сравнении частоты выявления различных видов микроорганизмов в составе микробиома матки пациенток обнаружено, что статистически значимо чаще в составе микробиома у пациенток с хроническим эндометритом определяются *Corynebacterium* spp. — у 20 (21,98 %) пациенток основной группы и 2 (5,41 %) пациентки группы сравнения ($\chi^2 = 3,98$; $p = 0,046$), *Dialister* spp., определенный у 21 (23,08 %) пациентки с хроническим эндометритом и у 1 (2,70 %) пациентки группы сравнения ($\chi^2 = 6,31$; $p = 0,012$) ($\chi^2 = 6,31$; $p = 0,012$).

С одинаковой частотой — 12 (13,19 %) и только у пациенток основной группы выявлены: *Eubacterium* spp. и *Bacteroides* spp. ($\chi^2 = 3,94$; $p = 0,047$). Только у пациенток с хроническим эндометритом в составе микробиома эндометрия определялись: *Leptotrichia* spp. — у 18 (19,78 %) пациенток ($\chi^2 = 6,96$; $p = 0,008$), *Porphyromonas* spp. — в 19 (20,88 %) случаях ($\chi^2 = 7,50$; $p = 0,006$).

Наиболее часто у пациенток основной группы определялась *Prevotella* spp. — у 23 (25,27 %) пациенток, в группе сравнения данный микроорганизм выделен у 1 (2,70 %) женщины ($\chi^2 = 7,83$; $p = 0,006$).

У пациенток основной группы отмечены статистически значимые корреляционные связи слабой силы между *Mycoplasma* spp. и *Burkholderia* spp.

($R = 0,445$), *Mycoplasma* spp. и *Lachnobacterium* spp. ($R = 0,372$), *Streptococcus* spp. и *Sneathia* spp. ($R = 0,429$), *Enterococcus* spp. и *Porphyromonas* spp. ($R = 0,338$), *Enterococcus* spp. и *Parabacteroides* spp. ($R = 0,328$), *Fusobacterium* spp. и *Burkholderia* spp. ($R = 0,414$), *Fusobacterium* spp. и *Lachnobacterium* spp. ($R = 0,336$), *Fusobacterium* spp. и *Odoribacter* spp. ($R = 0,476$), *Fusobacterium* spp. и *Morganella* spp. ($R = 0,410$), *Fusobacterium* spp. и *Parabacteroides* spp. ($R = 0,425$), *Fusobacterium* spp. и *Prevotella* spp. ($R = 0,485$), *Fusobacterium* spp. и *Sneathia* spp. ($R = 0,449$), *Fusobacterium* spp. и *Enterobacter* ($R = 0,336$), *Fusobacterium* spp. и *Morgnella morganii* ($R = 0,336$), *Fusobacterium* spp. и *Acidaminococcus* ($R = 0,413$), *Dialister* spp. и *Parabacteroides* spp. ($R = 0,424$), *Dialister* spp. и *Sneathia* spp. ($R = 0,366$), *Megasphaera* spp. и *Parabacteroides* spp. ($R = 0,454$), *Megasphaera* spp. и *Prevotella* spp. ($R = 0,321$), *Megasphaera* spp. и *Sneathia* spp. ($R = 0,373$), *Veilonella* spp. и *Parabacteroides* spp. ($R = 0,378$), *Veilonella* spp. и *Prevotella* spp. ($R = 0,312$), *Peptostreptococcus* spp. и *Sneathia* spp. ($R = 0,390$), *Peptostreptococcus* spp. и *Gardnerella vaginalis* ($R = 0,487$), *Eubacterium* spp. и *Morgnella morganii* ($R = 0,425$), *Eubacterium* spp. и *Acidaminococcus* ($R = 0,349$), *Eubacterium* spp. и *Acinetobacter* ($R = 0,317$), *Lachnobacterium* spp. и *Enterobacter* ($R = 0,332$), *Lachnobacterium* spp. и *Morgnella morganii* ($R = 0,332$), *Lachnobacterium* spp. и *Gardnerella vaginalis* ($R = 0,332$), *Odoribacter* spp. и *Acidaminococcus* ($R = 0,445$), *Morganella* spp. и *Acidaminococcus* ($R = 0,494$), *Parabacteroides* spp. и *Capnocytophaga* ($R = 0,339$), *Prevotella* spp. и *Acidaminococcus* ($R = 0,323$), *Sneathia* spp. и *Gardnerella vaginalis* ($R = 0,308$), *Sneathia* spp. и *Capnocytophaga* ($R = 0,390$), *Eubacterium* spp. и *Capnocytophaga* ($R = 0,331$), *Enterobacter* и *Morgnella morganii* ($R = 0,488$), *Acidaminococcus* и *Morgnella morganii* ($R = 0,390$), *Pseudomonas* и *Gardnerella vaginalis* ($R = 0,488$).

В основной группе корреляционные связи средней силы отмечены у пациенток основной группы между *Odoribacter* spp. и *Morgnella morganii* ($R = 0,563$), *Acidaminococcus* и *Acinetobacter* ($R = 0,570$), сильная корреляционная связь отмечена между *Campylobacter* spp. и *Eubacterium* spp. ($R = 0,702$).

У пациенток группы сравнения отмечены статистически значимые корреляционные связи слабой силы между *Streptococcus* spp. и *Mycoplasma* spp. ($R = 0,362$), *Streptococcus* spp. и *Dialister* spp. ($R = 0,345$), *Streptococcus* spp. и *Veilonella* spp. ($R = 0,345$), *Fusobacterium* spp. и *Dialister* spp. ($R = 0,478$), *Fusobacterium* spp. и *Veilonella* spp. ($R = 0,478$), *Megasphaera* spp. и *Peptostreptococcus* spp. ($R = 0,471$), *Peptostreptococcus* spp. и *Corynebacterium* spp. ($R = 0,471$).

Корреляционные связи средней силы отмечены у пациенток группы сравнения между *Staphylococcus* spp. и *Fusobacterium* spp. ($R = 0,572$), *Dialister* spp. и *Megasphaera* spp. ($R = 0,697$), *Dialister* spp. и *Corynebacterium* spp. ($R = 0,697$), *Dialister* spp. и *Peptostreptococcus* spp. ($R = 0,697$),

Megasphaera spp. и Peptoniphilus spp. (R = 0,697), Megasphaera spp. и Klebsiella (R = 0,697), Veilonella spp. и Megasphaera spp. (R = 0,697), Veilonella spp. и Corynebacterium spp. (R = 0,697), Veilonella spp. и Peptostreptococcus spp. (R = 0,697), Corynebacterium spp. и Peptostreptococcus spp. (R = 0,697), Corynebacterium spp. и Klebsiella (R = 0,697), Dialister spp. и Peptostreptococcus spp. (R = 0,697), Peptoniphilus spp. и Megasphaera spp. (R = 0,697), Peptoniphilus spp. и Corynebacterium spp. (R = 0,697).

Обобщая полученные данные необходимо отметить, что в абсолютном большинстве случаев (> 91 %) полость матки не стерильна и содержит генетический материал микроорганизмов, характеризующийся большим разнообразием видов (> 40) и сочетаний, формирующих в полости матки уникальный биоценоз.

У 54 (23,48 %) пациенток обеих групп дополнительно проводили посев содержимого транспортной пробирки сразу после инкубации на чашку с шоколадным агаром, содержащим ростовые добавки. При наличии видимого роста на поверхности питательной среды микробные клетки осаждали центрифугированием, замораживали до проведения дальнейших молекулярных исследований. С помощью метода секвенирования фрагмента гена 16s рРНК определены микроорганизмы как в ткани эндометрия, так и в полученной бактериальной культуре. У 17 (31,48 %) пациенток отмечено совпадение результатов исследований как в биоптате эндометрия, так и в бактериальной культуре (таблица 23).

Таблица 23 — Частота совпадений видов микроорганизмов, выявленных в бактериальной культуре и в биоптате эндометрия

Вид микроорганизмов	Количество n (%), N = 54
Нет роста	8 (14,81 %)
Atopobium spp., Lactobacillus spp., Streptococcus spp.	1 (1,85 %)
Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Staphylococcus spp.	1 (1,85 %)
Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Staphylococcus spp.	1 (1,85 %)
Enterococcus spp., Lactobacillus spp.	2 (3,70 %)
Staphylococcus spp.	2 (3,70 %)
Streptococcus spp.	3 (5,56 %)

У 13 (24,07 %) пациенток, у которых в бактериальной культуре микроорганизмы не определены, при исследовании биоптата эндометрия выделены Lactobacillus spp. Это связано с особыми условиями культивирования лактобактерий, которые не выявлены в полученной на шоколадном агаре смешанной бактериальной культуре. Несовпадение видов микроорганизмов в смешанной бактериальной культуре и в ткани эндометрия было у 23 (42,59 %) обследованных пациенток.

У 2 (3,74 %) пациенток в смешанной бактериальной культуре не выявлена Mycoplasma spp., два других видов микроорганизмов (Staphylococcus spp.,

Streptococcus spp) определены как в культуре, так и в ткани. У 1 (1,85 %) пациентки в смешанной бактериальной культуре выявлены: *Lactobacillus* spp., *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Micrococcus* spp., *Fusobacterium* spp., в ткани эндометрия были выявлены также *Enterococcus* spp., *Dialister* spp., *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp, и не был определен *Micrococcus* spp.

Только *Lactobacillus* spp. в смешанной бактериальной культуре были выявлены у 1 (1,85 %) пациентки, в ткани эндометрия дополнительно *Peptoniphilus* spp., *Eubacterium* spp., *Veilonella* spp., *Klebsiella* spp.

У 1 (1,85 %) пациентки в смешанной бактериальной культуре определены *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Morganella* spp., в ткани эндометрия — *Lactobacillus* spp., *Fusobacterium* spp., *Dialister* spp., *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Bacteroides* spp., *Burkholderia* spp., *Morganella* spp., *Prevotella* spp., *Leptotrichia* spp., *Sneathia* spp., *Enterococcus* spp. У 1 (1,85 %) пациентки в смешанной бактериальной культуре были выявлены *Staphylococcus* spp., в ткани эндометрия — *Corynebacterium* spp.

Только *Staphylococcus* spp. в смешанной бактериальной культуре выявлены у 1 (1,85 %) пациентки, в ткани эндометрия также были определены *Fusobacterium* spp., и *Lactobacillus* spp.

У 5 (9,26 %) пациенток при культивировании на шоколадном агаре рост микроорганизмов не получен, при исследовании ткани эндометрия выделены с одинаковой частотой 1 (1,85 %): *Aerococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Atopobium* spp., сочетание *Mycoplasma* spp. и *Prevotella* spp; *Corynebacterium* spp. и *Lactobacillus* spp.

В смешанной бактериальной культуре у 1 (1,85 %) пациентки были определены: *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Morganella* spp, в ткани эндометрия — *Lactobacillus* spp., *Fusobacterium* spp., *Dialister* spp., *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Bacteroides* spp., *Burkholderia* spp., *Morganella* spp., *Prevotella* spp., *Leptotrichia* spp., *Sneathia* spp., *Enterococcus* spp.

Только *Staphylococcus* spp. в смешанной бактериальной культуре были выявлены у 1 (1,85 %), в ткани эндометрия — также *Fusobacterium* spp., и *Lactobacillus* spp.

Несовпадение единственного вида микроорганизма, выявленного в смешанной культуре и ткани эндометрия отмечено у 1 (1,85 %) пациентки — в смешанной бактериальной культуре была выделена *Fusobacterium* spp., в ткани эндометрия — *Lactobacillus* spp.

У 5 (9,26 %) пациенток в ткани эндометрия было выявлено меньшее количество видов микроорганизмов, чем при исследовании смешанной бактериальной культуры: у 1 (1,85 %) пациентки в смешанной бактериальной культуре были выявлены *Lactobacillus* spp. и *Staphylococcus* spp, в ткани эндометрия — только *Lactobacillus* spp. У 1 (1,85 %) пациентки в бакте-

риальной культуре выявили сочетание *Acinetobacter* spp., *Lactobacillus* spp., *Campylobacter* spp., *Peptoniphilus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., а в эндометрии — только *Staphylococcus* spp. Сочетание *Lactobacillus* spp., *Prevotella* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. было у 1 (1,85 %) пациентки в материале, полученном при культивировании на шоколадном агаре, в ткани эндометрия у нее выделены *Globicatella* spp., *Lactobacillus* spp. У 1 (1,85 %) пациентки в смешанной бактериальной культуре определен *Staphylococcus* spp., в ткани эндометрия микроорганизмы не выявлены. У 2 (3,70 %) пациенток в эндометрии выявлены *Fusobacterium* spp. и *Staphylococcus* spp., в смешанной бактериальной культуре у 1 (1,85 %) были определены *Prevotella* spp. и *Staphylococcus* spp., у 1 (1,85 %) — *Streptococcus* spp.

У 1 (1,85 %) пациентки в бактериальной культуре выявлены *Corynebacterium* spp. и *Peptoniphilus* spp., в эндометрии — *Lactobacillus* spp., *Leptotrichia* spp., *Corynebacterium* spp.

Сочетание *Anaerococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Leptotrichia* spp., *Ureaplasma* spp. в ткани эндометрия выявлены у 1 (1,85 %), в смешанной бактериальной культуре микроорганизмы не определены. В смешанной бактериальной культуре были выделены *Corynebacterium* spp., *Peptoniphilus* spp. у 1 (1,85 %) пациентки, в ткани эндометрия — сочетание *Lactobacillus* spp., *Leptotrichia* spp., *Corynebacterium* spp. У 20 (15,63 %) пациенток, которым проводилось исследование ткани эндометрия, дополнительно проведено бактериологическое исследование материала, полученного из полости матки. По результатам бактериологического исследования рост аэробной и анаэробной микрофлоры не получен у 12 (60,00 %) пациенток. У всех этих пациенток по результатам секвенирования выделены микроорганизмы (таблица 24).

Таблица 24 — Идентификация микроорганизмов с помощью метода секвенирования 16spРНК в ткани эндометрия у пациенток основной группы с отрицательным результатом микробиологического исследования

Вид микроорганизмов	Количество n (%), N = 20
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.	1 (5,00 %)
<i>Atopobium</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Dialister</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp	1 (5,00 %)
<i>Enterococcus</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Peptoniphilus</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp.	1 (5,00 %)
<i>Anaerococcus</i> spp., <i>Atopobium</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Mobiluncus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp.	1 (5,00 %)
<i>Dialister</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp.	1 (5,00 %)
<i>Lactobacillus</i> spp.	1 (5,00 %)
<i>Carnocytophaga</i> , <i>Lactobacillus</i> spp.	1 (5,00 %)
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.	1 (5,00 %)

Окончание таблицы 24

Вид микроорганизмов	Количество n (%), N = 20
<i>Atopobium</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Dialister</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.	1 (5,00 %)
<i>Dialister</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	1 (5,00 %)
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.	1 (5,00 %)
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.	1 (5,00 %)

Полученные данные свидетельствуют, что отрицательный результат бактериологического исследования материала из полости матки не свидетельствует о ее стерильности.

При микробиологическом исследовании получен массивный рост *Staphylococcus hominis* у 1 (5,00 %) пациентки, при секвенировании также определен *Lactobacillus* spp. Массивный рост *Streptococcus agalactiae* получен у 1 (5,00 %), при секвенировании также выделен *Lactobacillus* spp. Массивный рост *Enterococcus faecalis* отмечен у 1 (5,00 %), при секвенировании также выделен *Corynebacterium* spp.

У 1 (5,00 %) при культуральном исследовании определен *Staphylococcus epidermidis*, массивный рост, при секвенировании — *Lactobacillus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. В ткани эндометрия выделены *Lactobacillus* spp., *Porphyromonas* spp., *Corynebacterium* spp., *Prevotella* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. У 1 (5,00 %) пациентки при микробиологическом исследовании получен массивный *Streptococcus agalactiae*.

Три вида микроорганизмов при микробиологическом исследовании выявлены у 3 (15,00 %) пациенток. Со среды обогащения у 1 (5,00 %) пациентки был получен рост *Enterococcus faecalis*, а также массивный рост *Staphylococcus warneri*. С помощью секвенирования у данной пациентки получены следующие виды микроорганизмов: *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Porphyromonas* spp., *Staphylococcus* spp. Умеренный рост *Escherichia coli* и рост *Enterococcus faecalis*, со среды обогащения получен у 1 (5,00 %) пациентки с хроническим эндометритом, при секвенировании у данной пациентки выявлены: *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Morganella* spp., *Escherichia coli*. Массивный рост *Staphylococcus warneri* и *Staphylococcus sciuri* получен при микробиологическом исследовании у 1 (5,00 %) пациентки, с помощью секвенирования у данной женщины выделены *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Porphyromonas* spp., *Staphylococcus* spp.

Умеренный рост *Escherichia coli* получен у 1 (5,00 %) женщины, с помощью молекулярно-генетических методов выделены: *Corynebacterium* spp.,

Escherichia coli, *Lactobacillus* spp., *Porphyromonas* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp.

Таким образом, можно предположить, что полость матки в большинстве случаев контаминирована условно патогенными микроорганизмами с различным биологическим потенциалом.

У всех обследованных пациенток изучался микробный состав половых путей методом ПЦР. В таблице представлено сравнение вида микроорганизмов, полученных при исследовании материала из цервикального канала методом ПЦР и при исследовании ткани эндометрия методом секвенирования 16spРНК у пациенток основной группы (таблица 25).

Таблица 25 — Идентификация микроорганизмов с помощью метода секвенирования 16spРНК в ткани эндометрия и ПЦР-исследования материала, полученного из цервикального канала у пациенток основной группы

Вид микроорганизмов, определенный с помощью метода секвенирования 16spРНК в ткани эндометрия	Вид микроорганизмов, определенный с помощью ПЦР-исследования материала из цервикального канала	Количество n (%), N = 91
<i>Corynebacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Aerococcus</i> spp.	<i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Prevotella bivia</i> , <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Megasphaera</i> spp., <i>Veilonella</i> spp., <i>Dialister</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Atopobium vaginae</i> .	1 (1,11 %)
<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Prevotella bivia</i> , <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Ureaplasma</i> (<i>urealyticum</i> + <i>parvum</i>)	1 (1,11 %)
Микроорганизмы не выявлены	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Prevotella bivia</i> , <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp.	1 (1,11 %)
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Ureaplasma</i> (<i>urealyticum</i> + <i>parvum</i>)	1 (1,11 %)
<i>Anaerococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Ureaplasma</i> spp.	<i>Ureaplasma</i> (<i>urealyticum</i> + <i>parvum</i>)	1 (1,11 %)
<i>Fusobacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Peptoniphilus</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Escherichia coli</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Prevotella bivia</i> , <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Ureaplasma</i> (<i>urealyticum</i> + <i>parvum</i>)	1 (1,11 %)
Микроорганизмы не выявлены	<i>Atopobium vaginae</i> , <i>Mobiluncus</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp.	1 (1,11 %)

Продолжение таблицы 25

Вид микроорганизмов, определенный с помощью метода секвенирования 16spРНК в ткани эндометрия	Вид микроорганизмов, определенный с помощью ПЦР-исследования материала из цервикального канала	Количество n (%), N = 91
Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Staphylococcus spp.	Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Atopobium vaginae	1 (1,11 %)
Atopobium spp., Bacteroides spp., Burkholderia spp., Dialister spp., Eubacterium spp., Fusobacterium spp., Lachnobacterium spp., Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Odoribacter spp., Megasphaera spp, Morganella spp., Mycoplasma spp., Parabacteroides spp., Prevotella spp, Sneathia spp., Streptococcus spp., Veilonella spp.	Staphylococcus spp., Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Megasphaera spp., Veilonella spp., Dialister spp., Sneathia spp., Leptotrichia spp., Fusobacterium spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp., Atopobium vaginae, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium	1 (1,11 %)
Clostridium spp., Enterococcus spp., Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Prevotella spp., Streptococcus spp.	Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Sneathia spp., Leptotrichia spp., Fusobacterium spp., Megasphaera spp., Veilonella spp., Dialister spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Peptostreptococcus spp., Ureaplasma (urealyticum + parvum)	1 (1,11 %)
Campylobacter spp., Corynebacterium spp., Eubacterium spp., Lactobacillus spp.	Eubacterium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp.	1 (1,11 %)
Lactobacillus spp.	Streptococcus spp., Megasphaera spp., Veilonella spp., Dialister spp. Candida spp., Ureaplasma (urealyticum + parvum)	1 (1,11 %)
Carnocytophaga, Eubacterium spp., Fusobacterium spp., Morganella spp., Odoribacter spp., Lactobacillus spp., Prevotella spp.	Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)
Atopobium spp., Bacteroides spp., Carnocytophaga, Corynebacterium spp., Enterococcus spp., Fusobacterium spp., Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Parabacteroides spp., Porphyromonas spp., Prevotella spp., Sneathia spp., Streptococcus spp.	Enterobacteriaceae, Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp.	1 (1,11 %)

Продолжение таблицы 25

Вид микроорганизмов, определенный с помощью метода секвенирования 16spPHK в ткани эндометрия	Вид микроорганизмов, определенный с помощью ПЦП-исследования материала из цервикального канала	Количество n (%), N = 91
Lactobacillus spp.	Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp.	1 (1,11 %)
Atopobium spp., Capnocytophaga, Corynebacterium spp., Dialister spp., Enterococcus spp., Eubacterium spp., Lactobacillus spp., Parabacteroides spp., Porphyromonas spp., Prevotella spp.	Enterobacteriaceae, Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp.	1 (1,11 %)
Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Mycoplasma spp.	Eubacterium spp.	1 (1,11 %)
Atopobium spp., Bacteroides spp., Enterobacter spp., Eubacterium, Dialister spp., Fusobacterium spp., Odoribacter spp., Megasphaera spp., Morganella morgani, Lachnobacterium spp., Parabacteroides spp., Porphyromonas spp., Prevotella spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Veillonella spp.	Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Ureaplasma (urealyticum + parvum)	1 (1,11 %)
Atopobium spp., Capnocytophaga, Corynebacterium spp., Dialister spp., Enterococcus spp., Eubacterium spp., Lactobacillus spp., Parabacteroides spp., Porphyromonas spp., Prevotella spp.	Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)
Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Mycoplasma spp.	Eubacterium spp.	1 (1,11 %)
Atopobium spp., Bacteroides spp., Enterobacter spp., Eubacterium, Dialister spp., Fusobacterium spp., Odoribacter spp., Megasphaera spp., Morganella morgani, Lachnobacterium spp., Parabacteroides spp., Porphyromonas spp., Prevotella spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Veillonella spp.	Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp., Peptostreptococcus spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp.	1 (1,11 %)
Acidaminococcus, Acinetobacter, Bacteroides spp., Eubacterium spp., Lactobacillus spp., Fusobacterium spp., Prevotella spp.	Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)
Lactobacillus spp., Streptococcus spp.	Mobiluncus spp., Corynebacterium spp.	1 (1,11 %)
Clostridium spp., Leptotrichia spp., Streptococcus spp.	Enterobacteriaceae	1 (1,11 %)
Clostridium spp., Streptococcus spp.	Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)

Продолжение таблицы 25

Вид микроорганизмов, определенный с помощью метода секвенирования 16spРНК в ткани эндометрия	Вид микроорганизмов, определенный с помощью ПЦР-исследования материала из цервикального канала	Количество n (%), N = 91
Corynebacterium spp., Lactobacillus spp., Megasphaera spp., Staphylococcus spp., Veillonella spp.	Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp., Ureaplasma (urealyticum + parvum)	1 (1,11 %)
Atopobium vaginae, Corynebacterium spp., Lactobacillus spp.	Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp.	1 (1,11 %)
Anaerococcus spp., Corynebacterium spp., Clostridium spp., Lactobacillus spp., Megasphaera spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Veillonella spp.	Enterobacteriaceae, Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Eubacterium spp., Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp., Candida spp.	1 (1,11 %)
Eubacterium spp., Lactobacillus spp., Lachnobacterium spp., Leptotrichia spp.	Staphylococcus spp., Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Sneathia spp., Leptotrichia spp., Fusobacterium spp., Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Candida spp., Peptostreptococcus spp., Atopobium vaginae	1 (1,11 %)
Lactobacillus spp., Leptotrichia spp.	Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)
Acidaminococcus, Bacteroides spp., Burkholderia spp., Dialister spp., Fusobacterium spp., Lactobacillus spp., Morganella spp., Prevotella spp., Odoribacter spp.	Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Atopobium vaginae	1 (1,11 %)
Acidaminococcus, Bacteroides spp., Capnocytophaga, Eubacterium spp., Dialister spp., Fusobacterium spp., Morganella spp., Myroides spp., Lactobacillus spp., Odoribacter spp., Prevotella spp.	Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Ureaplasma (urealyticum + parvum)	1 (1,11 %)

Продолжение таблицы 25

Вид микроорганизмов, определенный с помощью метода секвенирования 16spРНК в ткани эндометрия	Вид микроорганизмов, определенный с помощью ПЦР-исследования материала из цервикального канала	Количество n (%), N = 91
Atopobium vaginae, Corynebacterium spp., Lactobacillus spp., Prevotella spp.	Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Candida spp.	1 (1,11 %)
Enterobacter spp., Eubacterium spp., Leptotrichia spp., Mycoplasma spp., Porphyromonas spp.	Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Sneathia spp., Leptotrichia spp., Fusobacterium spp., Megasphaera spp., Veilonella spp., Dialister spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp., Atopobium vaginae, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium	1 (1,11 %)
Atopobium spp., Corynebacterium spp., Dialister spp., Eubacterium spp., Lachnobacterium spp., Leptotrichia spp., Porphyromonas spp.	Staphylococcus spp., Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Sneathia spp., Leptotrichia spp., Fusobacterium spp., Megasphaera spp., Veilonella spp., Dialister spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp., Atopobium vaginae, Ureaplasma (urealyticum + parvum)	1 (1,11 %)
Corynebacterium spp., Enterococcus spp., Lactobacillus spp., Staphylococcus spp.	Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)
Alicyclobacillus spp., Enterococcus spp., Fusobacterium spp., Lactobacillus spp.	Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)
Atopobium spp., Corynebacterium spp., Dialister spp., Enterococcus spp., Eubacterium spp., Fusobacteria spp., Peptostreptococcus spp., Prevotella spp., Leptotrichia spp., Megasphaera spp., Mobiluncus spp., Mycoplasma spp., Streptococcus spp., Veilonella spp., Ureaplasma spp.	Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Megasphaera spp., Veilonella spp., Dialister spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp.	1 (1,11 %)

Продолжение таблицы 25

Вид микроорганизмов, определенный с помощью метода секвенирования 16spРНК в ткани эндометрия	Вид микроорганизмов, определенный с помощью ПЦР-исследования материала из цервикального канала	Количество n (%), N = 91
Enterobacter spp., Lactobacillus spp., Staphylococcus spp., Ureaplasma spp.	Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)
Atopobium spp., Corynebacterium spp., Enterococcus spp., Lactobacillus spp., Porphyromonas spp., Staphylococcus spp.	Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp.	1 (1,11 %)
Atopobium spp., Clostridium spp., Dialister spp., Enterococcus spp., Eubacterium spp., Gardnerella vaginalis, Fusobacterium spp., Megasphaera spp., Mycoplasma spp., Lachnobacterium spp., Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Peptostreptococcus spp., Porphyromonas spp., Prevotella spp., Sneathia spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Veillonella spp., Ureaplasma spp.	Staphylococcus spp., Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Sneathia spp., Leptotrichia spp., Fusobacterium spp., Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp., Atopobium vaginae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma (urealyticum + parvum)	1 (1,11 %)
Bacteroides spp., Corynebacterium spp., Odoribacter spp., Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Parabacteroides spp., Porphyromonas spp., Prevotella spp., Staphylococcus spp., Ureaplasma spp.	Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Sneathia spp., Leptotrichia spp., Fusobacterium spp., Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp., Atopobium vaginae, Ureaplasma (urealyticum + parvum)	1 (1,11 %)
Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Staphylococcus spp.	Enterobacteriaceae, Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp., Ureaplasma (urealyticum + parvum)	1 (1,11 %)
Lactobacillus spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp.	Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)

Продолжение таблицы 25

Вид микроорганизмов, определенный с помощью метода секвенирования 16spРНК в ткани эндометрия	Вид микроорганизмов, определенный с помощью ПЦР-исследования материала из цервикального канала	Количество n (%), N = 91
Lactobacillus spp., Porphyromonas spp., Corynebacterium spp., Prevotella spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp.	Streptococcus spp., Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp.	1 (1,11 %)
Atopobium spp., Corynebacterium spp., Dialister spp., Enterococcus spp., Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Staphylococcus spp.	Enterobacteriaceae, Staphylococcus spp., Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Ureaplasma (urealyticum + parvum)	1 (1,11 %)
Corynebacterium spp., Escherichia coli, Lactobacillus spp., Porphyromonas spp., Staphylococcus spp., Enterococcus spp.	Streptococcus spp., Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp.	1 (1,11 %)
Corynebacterium spp., Lactobacillus spp., Porphyromonas spp., Staphylococcus spp.	Eubacterium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Candida spp.	1 (1,11 %)
Lactobacillus spp., Enterococcus spp., Morganella spp., Escherichia coli	Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)
Микроорганизмы не выявлены	Peptostreptococcus spp.	1 (1,11 %)
Dialister spp., Lactobacillus spp., Prevotella spp.	Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Atopobium vaginae	1 (1,11 %)
Atopobium spp., Corynebacterium spp., Dialister spp., Lactobacillus spp., Peptostreptococcus spp.	Eubacterium spp., Ureaplasma (urealyticum + parvum)	1 (1,11 %)
Mobiluncus spp.	Enterobacteriaceae, Streptococcus spp., Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Megasphaera spp., Veilonella spp., Dialister spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp.	1 (1,11 %)

Продолжение таблицы 25

Вид микроорганизмов, определенный с помощью метода секвенирования 16spРНК в ткани эндометрия	Вид микроорганизмов, определенный с помощью ПЦР-исследования материала из цервикального канала	Количество n (%), N = 91
Enterococcus spp., Eubacterium spp., Lactobacillus spp., Peptoniphilus spp., Porphyromonas spp.	Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Ureaplasma (urealyticum + parvum)	1 (1,11 %)
Anaerococcus spp., Atopobium spp., Corynebacterium spp., Mobiluncus spp., Lactobacillus spp.	Streptococcus spp.	1 (1,11 %)
Staphylococcus spp.	Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)
Gardnerella vaginalis, Lactobacillus spp., Pseudomonas spp., Staphylococcus spp.	Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)
Dialister spp., Lactobacillus spp.	Enterobacteriaceae, Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp.	1 (1,11 %)
Bacteroides spp., Lactobacillus spp., Leptotrichia spp.	Mycoplasma genitalium, Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp.	1 (1,11 %)
Lactobacillus spp.	Enterobacteriaceae, Staphylococcus spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp.	1 (1,11 %)
Capnocytophaga, Lactobacillus spp.	Candida spp.	1 (1,11 %)
Lactobacillus spp., Pseudomonas spp.	Lactobacillus spp.	1 (1,11 %)
Lactobacillus spp., Staphylococcus spp.	Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Candida spp.	1 (1,11 %)
Lactobacillus spp., Streptococcus spp.	Streptococcus spp., Megasphaera spp., Veilonella spp., Dialister spp., Candida spp.	1 (1,11 %)
Enterococcus spp., Corynebacterium spp.	Enterobacteriaceae, Staphylococcus spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp.	1 (1,11 %)
Atopobium spp., Corynebacterium spp., Dialister spp., Lactobacillus spp., Porphyromonas spp., Staphylococcus spp.	Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Peptostreptococcus spp., Ureaplasma (urealyticum + parvum)	1 (1,11 %)
Dialister spp., Clostridium spp., Lactobacillus spp., Porphyromonas spp., Streptococcus spp.	Staphylococcus spp., Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Megasphaera spp. + Veilonella spp. + Dialister spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp.	1 (1,11 %)

Окончание таблицы 25

Вид микроорганизмов, определенный с помощью метода секвенирования 16spРНК в ткани эндометрия	Вид микроорганизмов, определенный с помощью ПЦР-исследования материала из цервикального канала	Количество n (%), N = 91
Bacteroides spp., Lactobacillus spp., Porphyromonas spp., Prevotella spp., Streptococcus spp.	Enterobacteriaceae, Streptococcus spp., Megasphaera spp., Veilonella spp., Dialister spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Peptostreptococcus spp.	1 (1,11 %)
Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Staphylococcus spp.	Staphylococcus spp., Candida spp., Ureaplasma (urealyticum + parvum)	1 (1,11 %)

В основной группе у 16 (17,58 %) пациенток не выявлены патогенные микроорганизмы ни в цервикальном канале, ни в ткани эндометрия. Несовпадение видов микроорганизмов в эндометрии и цервикальном канале определено у 75 (82,42 %) женщин с хроническим эндометритом.

Несоответствие возбудителей, выявляемых в цервикальном канале и непосредственно в ткани эндометрия, ведет к ошибкам в трактовке этиологии хронического эндометрита и нерациональной этиотропной терапии, значимо снижая эффективность лечения. Полученные данные о несоответствии микроорганизмов в цервикальном канале и в полости матки совпадают с данными E. Cicinelli, полученных при исследовании 438 пациенток с хроническим эндометритом [2008]. Однако в данном исследовании был использован культуральный метод исследования. В то же время, полученные результаты свидетельствуют об отсутствии контаминации проб из полости матки материалом из влагиалища при трансцервикальном заборе материала, что могло бы повлиять на интерпретацию результатов.

У пациенток группы сравнения совпадение видов микроорганизмов, полученных при ПЦР-исследовании материала из цервикального канала и секвенировании 16spРНК эндометрия получено у 2 (5,41 %) пациенток. В образцах этих пациенток выделен *Staphylococcus* spp.

У 13 (35,14 %) пациенток не были обнаружены патогенные микроорганизмы при ПЦР-исследовании, при секвенировании выделены *Lactobacillus* spp. Несовпадение видов микроорганизмов в цервикальном канале и эндометрия определено у 13 (35,14 %) пациенток группы сравнения (таблица 26). Таким образом, несоответствие видов микроорганизмов в цервикальном канале и полости матки достоверно чаще встречается у пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 30,33$; $p < 0,001$).

Таблица 26 — Результаты идентификации микроорганизмов в цервикальном канале и в ткани эндометрия у пациенток группы сравнения

Вид микроорганизмов, определенный с помощью метода секвенирования 16spРНК в ткани эндометрия	Вид микроорганизмов, определенный с помощью ПЦР-исследования материала из цервикального канала	Количество n (%), N = 37
Lactobacillus spp.	Enterobacteriaceae	1 (2,70 %)
Lactobacillus spp., Enterococcus spp., Fusobacterium spp., Dialister spp., Megasphaera spp., Veilonella spp., Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp.	Staphylococcus spp	1 (2,70 %)
Lactobacillus spp., Fusobacterium spp., Dialister spp., Megasphaera spp., Veilonella spp., Bacteroides spp., Burkholderia spp., Morganella spp., Prevotella spp., Leptotrichia spp., Sneathia spp., Enterococcus spp.	Streptococcus Enterobacteriaceae	1 (2,70 %)
Corynebacterium spp.	Gardnerella vaginalis	1 (2,70 %)
Atopobium spp., Lactobacillus spp., Streptococcus spp.	Streptococcus spp. Atopobium vaginae, Gardnerella vaginalis	1 (2,70 %)
Lactobacillus spp.	Streptococcus spp., цитомегаловируса человека (CMV)	1 (2,70 %)
Enterococcus spp., Lactobacillus spp.	Enterocooccus spp., Streptococcus spp.	1 (2,70 %)
Enterococcus spp., Lactobacillus spp.	Streptocooccus spp., Enterococcus spp., Staphylococcus spp.	1 (2,70 %)
Lactobacillus spp.	Streptococcus spp. Enterobacteriaceae spp.	1 (2,70 %)
Streptococcus spp.	Streptococcus spp., Enterococcus spp., Staphylococcus spp.	1 (2,70 %)
Микроорганизмы не выявлены	Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Megasphaera spp., Veilonella spp., Dialister spp., Atopobium vaginae	1 (2,70 %)
Fusobacterium spp., Staphylococcus spp.	Staphylococcus spp.	1 (2,70 %)
Fusobacterium spp., Staphylococcus spp.	Neisseria gonorrhoeae	1 (2,70 %)

В группе сравнения у 9 (24,32 %) пациенток в цервикальном канале патогенные микроорганизмы выявлены не были, в ткани эндометрия у

7 (77,78 %) из них определено сочетание нескольких видов микроорганизмов (таблица 27).

Таблица 27 — Идентификация микроорганизмов с помощью метода секвенирования 16 spРНК с отрицательным результатом ПЦР-исследования у пациенток группы сравнения

Вид микроорганизмов, определенный с помощью метода секвенирования 16spРНК в ткани эндометрия	Количество n (%), N = 37
Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Mycoplasma spp.	2 (5,42 %)
Lactobacillus spp., Staphylococcus spp.	1 (2,70 %)
Lactobacillus spp., Enterococcus spp., Fusobacterium spp., Dialister spp., Megasphaera spp., Veilonella spp., Streptococcus spp., Staphylococcus spp. Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp.	1 (2,70 %)
Peptoniphilus spp., Eubacterium spp., Veilonella spp., Klebsiella spp., Lactobacillus spp.	1 (2,70 %)
Peptoniphilus spp., Eubacterium spp., Veilonella spp., Klebsiella spp., Lactobacillus spp.	1 (2,70 %)
Atopobium spp.	1 (2,70 %)
Streptococcus spp.	1 (2,70 %)
Mycoplasma spp., Prevotella spp.	1 (2,70 %)

У 13 (35,14 %) пациенток группы сравнения не были обнаружены патогенные микроорганизмы при ПЦР-исследовании, а при секвенировании в полости матки выделены Lactobacillus spp., в основной группе — у 16 (17,58 %) женщин ($\chi^2 = 10,99$; $p = 0,001$).

Определение микробиологического состава эндометрия с помощью бактериологического исследования материала из полости матки

Бактериологическое исследование материала из полости матки проведено 131 пациенткам, 101 пациентке основной группы и 30 пациенткам группы сравнения.

Пробы из полости матки засеивали на питательные среды, равномерно распределяя их микробиологической петлей на 1/4 поверхности чашек Петри с кровяным агаром, средой ЖСА, средой Эндо, средой Сабуро. Далее чашки Петри поворачивались, и стерильной петлей производился посев штрихом через участок вторичной инокуляции на третий квадрант. Чашки вновь поворачивались, и стерильной петлей засеивался материал с третьего квадранта на четвертый, причем последними несколькими штрихами, не возвращаясь к третьему квадранту. С целью обнаружения анаэробных микроорганизмов производился посев на чашку Петри с анаэробным агаром и помещался в контейнер с газогенерирующим пакетом Genbag anaer (bioMérieux, Франция).

Оставшийся материал использовался для посева на среду обогащения (тиогликолевая среда). Инкубация посевов производилась при температуре 35–37 °С и 5 %-ном содержании CO₂ (CO₂-инкубатор Nuairе NU-4950E, США) в течение 24–48 часов, в анаэробных условиях в течение 72 часов.

При появлении роста на плотных питательных средах проводили учет характера роста колоний различной морфологии на секторах. При этом рост колоний микроорганизмов только на I секторе оценивался как скудный рост; на I–II секторах — умеренный рост; на III–IV секторах — массивный рост. Затем подозрительные колонии отбирались для приготовления мазков, окрашенных по Граму. В соответствии с данными бактериоскопии выбирались необходимые идентификационные карты с биохимическими углеводными тестами для определения микроорганизмов. Видовую идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с помощью автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact на идентификационных картах VITEK — 2GN, 2GP, 2YST (bioMérieux, Франция). Определение чувствительности к антибактериальным препаратам выполняли на анализаторе VITEK 2 Compact с использованием диагностических карт 2AST-N 215, 2AST-XN-05, 2AST-GP 67, 2AST-P580, 2AST-YST.

Определены микроорганизмы у 64 (48,85 %) пациенток обеих групп в полости матки, у 67 (51,15 %) женщин посев не дал роста аэробной и анаэробной микрофлоры.

Среди пациенток с хроническим эндометритом рост микроорганизмов получен у 60 (59,41 %) женщин, у 41 (40,59 %) этиологический фактор воспаления не определен, у 4 (3,96 %) определен смешанный фактор воспаления.

В группе сравнения микроорганизмы в полости матки выделены у 4 (13,33 %), у 26 (86,67 %) пациенток рост микроорганизмов не получен. Таким образом, микроорганизмы в полости матки статистически значимо чаще выделялись у пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 17,85$; $p < 0,001$).

В основной группе у 42 (41,58 %) пациенток отмечен массивный рост микроорганизмов, в группе сравнения у всех пациенток рост был скудный ($\chi^2 = 16,50$; $p < 0,001$).

В основной группе сочетание двух видов микроорганизмов отмечено у 4 (3,96 %) пациенток. Сочетание *Enterococcus faecalis*+*Escherichia coli* было у 2 (1,98 %) пациенток с хроническим эндометритом. С одинаковой частотой — 1 (0,99 %) определено сочетание микроорганизмов: *Staphylococcus sciuri* + *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus lentus* + *Enterococcus faecalis*. В группе сравнения выделялся один вид микроорганизмов, микстинфекции не было. В таблице 28 представлены виды микроорганизмов, определенные у пациенток основной группы.

Таблица 28 — Вид микроорганизмов, определенный при микробиологическом исследовании эндометрия у пациенток основной группы

Вид микроорганизмов	Количество, n (%), N = 101
<i>Brevudimonas diminuta</i>	1 (0,99 %)
<i>Candida albicans</i>	5 (4,95 %)
<i>Candida glabrata</i>	1 (0,99 %)
<i>Enterococcus faecalis</i>	17 (16,83 %)
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (2,97 %)
<i>Escherichia coli</i>	13 (12,87 %)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (0,99 %)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 (4,95 %)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (0,99 %)
<i>Staphylococcus hominis</i>	2 (1,98 %)
<i>Staphylococcus lentus</i>	2 (1,98 %)
<i>Staphylococcus xylosus</i>	2 (1,98 %)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6 (5,94 %)
<i>Streptococcus sciuri</i>	3 (2,97 %)
<i>Streptococcus warneri</i>	2 (1,98 %)

Наиболее часто выявляемым видом микроорганизмов у пациенток основной группы был *Enterococcus faecalis*, выделенный у 15 (14,85 %) пациенток как монокультура, у 2 (1,98 %) — в сочетании с другими микроорганизмами. У большинства пациенток основной группы выделенный штамм *Enterococcus faecalis* показал устойчивость к клиндамицину — 12 (70,59 %), тетрациклину — 9 (52,97 %). Все штаммы показали резистентность к хинупристину/дальфопристину, однако этот факт указан в инструкции к лекарственному средству. Резистентность *Enterococcus faecalis* к антибактериальным лекарственным средствам представлена в таблице 29.

Таблица 29 — Резистентность *Enterococcus faecalis* к антибактериальным лекарственным средствам у пациенток основной группы

Антибактериальное лекарственное средство	Количество устойчивых штаммов n (%), N = 17
Хинупристин/дальфопристин	17 (100,00 %)
Гентамицин	6 (35,29 %)
Стрептомицин	4 (23,53 %)
Клиндамицин	12 (70,59 %)
Тетрациклин	9 (52,97 %)
Бензилпенициллин	3 (17,65 %)
Ампициллин	3 (17,65 %)
Ципрофлоксацин	4 (23,53 %)
Моксифлоксацин	1 (5,88 %)
Левифлоксацин	3 (17,65 %)
Эритромицин	9 (52,94 %)
Нитрофурантоин	1 (5,88 %)

Escherichia coli в полости матки определена у 13 (12,87 %) пациенток основной группы, у 4 (30,77 %) из них штамм выделенного микроорганизма был чувствительный ко всем антибактериальным препаратам, у 4 (30,77 %) пациенток микроорганизм был устойчив к ампициллину и триметоприму/сульфаметоксазолу. Устойчивость штаммов *Escherichia coli* к цефуроксиму аксетилу и тетрациклину, цефалотину определена у 2 (15,38 %) пациенток. С одинаковой частотой 1 (7,69 %) встречалась резистентность *Escherichia coli* к группе пенициллинов, *Enterococcus faecium* в полости матки выделен у 3 (2,97 %) пациенток с хроническим эндометритом, во всех случаях микроорганизм был устойчив в эритромицину и клиндамицину, группе пенициллинов.

В основной группе *Streptococcus agalactiae* выделен у 6 (5,94 %) пациенток. Резистентность микроорганизма к антибактериальным препаратам представлена в таблице 30.

Таблица 30 — Резистентность *Streptococcus agalactiae* к антибактериальным лекарственным средствам у пациенток основной группы

Антибактериальное лекарственное средство	Количество устойчивых штаммов n (%), N = 6
Эритромицин	2 (33,33 %)
Кларитромицин	1 (16,67 %)
Клиндамицин	5 (83,33 %)
Тетрациклин	6 (100,00 %)
Нитрофурантоин	3 (33,33 %)

Streptococcus sciuri и *Staphylococcus warneri* во всех случаях устойчивы к бензилпенициллину, пенициллину, оксациллину, ампициллину и эритромицину. *Streptococcus sciuri* в 1 (33,33 %) случае показал устойчивость к клиндамицину и оксациллину, ампициллину. *Staphylococcus warneri* — в 1 (50,00 %) случае устойчив к группе пенициллинов, цiproфлоксацину, клиндамицину, тетрациклину, эритромицину.

Staphylococcus xylosus и *Staphylococcus lentus* во всех случаях резистентен к бензилпенициллину, пенициллину и эритромицину. *Staphylococcus haemolyticus* был резистентен к эритромицину и клиндамицину. Резистентность *Staphylococcus hominis* к антибактериальным препаратам представлена в таблице 31.

Таблица 31 — Резистентность *Staphylococcus hominis* к антибактериальным лекарственным средствам у пациенток основной группы

Антибактериальное лекарственное средство	Количество устойчивых штаммов n (%), N = 2
Бензилпенициллин	2 (100,00 %)
Оксациллин	2 (100,00 %)

Окончание таблицы 31

Антибактериальное лекарственное средство	Количество устойчивых штаммов n (%), N = 2
Ципрофлоксацин	1 (50,00 %)
Левифлоксацин	1 (50,00 %)
Эритромицин	1 (50,00 %)
Клиндамицин	1 (50,00 %)
Тетрациклин	1 (50,00 %)

В основной группе *Staphylococcus epidermidis* выделен у 5 (4,95 %) пациенток, у 1 (20,00 %) пациентки микроорганизм был чувствителен ко всем антибактериальным препаратам, резистентность выделенных штаммов представлена в таблице 32.

Таблица 32 — Резистентность *Staphylococcus epidermidis* к антибактериальным лекарственным средствам у пациенток основной группы

Антибактериальное лекарственное средство	Количество устойчивых штаммов n (%), N = 5
Триметоприм/сульфаметоксазол	2 (40,00 %)
Бензилпенициллин	5 (100,00 %)
Оксациллин	5 (100,00 %)
Левифлоксацин	2 (40,00 %)
Моксифлоксацин	2 (40,00 %)
Эритромицин	3 (60,00 %)
Тетрациклин	2 (40,00 %)
Ципрофлоксацин	2 (40,00 %)

Vrethudimonas diminuta, выделенный у 1 (0,99 %) пациентки основной группы оказался устойчив к ципрофлоксацину, ампициллину, оксациллину, нитрофурантоину, цефалоспорином, норфлоксацину.

Klebsiella pneumoniae, выделенная у 1 (0,99 %) пациентки основной группы, резистентна к азтреонаму, ниперациллину, цефалоспорином, фосфомицину, тикарциллину/клавулановой кислоте, ампициллину, цефуроксиму аксетилу, цефуроксиму, левифлоксацину, моксифлоксацину, меропенему, триметоприму.

В основной группе у 5 (4,95 %) пациенток выделена *Candida albicans*, у 1 (20,00 %) пациентки микроорганизм был устойчив к флюконазолу и амфотерецину В. *Candida glabrata* была чувствительна ко всем антимикотическим препаратам.

В группе сравнения в полости матки выделены следующие микроорганизмы: *Enterococcus faecalis* — 2 (6,67 %), с одинаковой частотой 1 (3,33 %) определялись *Enterococcus faecium* и *Escherichia coli*.

У всех пациенток группы сравнения *Enterococcus faecalis* устойчив к гентамицину, у 1 (50,00 %) пациентки группы сравнения микроорганизм

устойчив к эритромицину, клиндамицину, хинупристину/дальфопристину. Как в основной группе, так и в группе сравнения, *Enterococcus faecium* показал устойчивость к эритромицину и клиндамицину. *E.coli* и *Enterococcus faecalis* у пациентки группы сравнения устойчивы к пенициллинам, пиперациллину/тазобактаму.

У обследованных пациенток обеих групп выделено 68 штаммов микроорганизмов, из них 62 — бактерии. В таблице представлена оценка резистентности выделенных штаммов к антибиотикам (таблица 33).

Таблица 33 — Устойчивость выделенных штаммов бактерий к антибактериальным лекарственным средствам

Антибактериальное лекарственное средство	Количество устойчивых штаммов в основной группе n (%), N = 64	Количество устойчивых штаммов в группе сравнения n (%), N = 4
Пенициллины		
Пенициллин	29 (45,31 %)	2 (50,00 %)
Бензилпенициллин	29 (45,31 %)	2 (50,00 %)
Оксациллин	37 (57,81 %)	2 (50,00 %)
Ампициллин	40 (62,50 %)	2 (50,00 %)
Хинолоны		
Ципрофлоксацин	10 (15,63 %)	—
Левифлоксацин	8 (12,50 %)	—
Моксифлоксацин	3 (4,69 %)	—
Карбапенемы		
Имипенем	1 (1,56 %)	—
Меропенем	2 (3,13 %)	—
Аминогликозиды		
Гентамицин	14 (21,88 %)	2 (50,00 %)
Стрептомицин	9 (14,06 %)	—
Макролиды		
Эритромицин	34 (53,13 %)	2 (50,00 %)
Тетрациклины		
Тетрациклин	28 (43,75 %)	—
Производные нитрофурана		
Нитрофурантоин	9 (14,06 %)	—
Стептограмин		
Хинупристин/дальфопристин	19 (29,69 %)	1 (25,00 %)

Окончание таблицы 33

Антибактериальное лекарственное средство	Количество устойчивых штаммов в основной группе n (%), N = 64	Количество устойчивых штаммов в группе сравнения n (%), N = 4
Цефалоспорины		
Цефтриаксон	17 (26,56 %)	—
Цефалотин	11 (17,19 %)	—
Цефуроксим аксетил	17 (26,56 %)	—
Цефиксим	12 (18,75 %)	—
Цефокситин	12 (18,75 %)	—
Цефподоксим	8 (12,50 %)	—
Цефотаксим	11 (17,19 %)	—
Цефтазидим	13 (20,31 %)	—
Цефуроксим	17 (26,56 %)	—
Цефепим	12 (18,75 %)	—
Монобактамы		
Азтреонам	6 (9,38 %)	—
Уреидопенициллины		
Пиперациллин	6 (9,38 %)	—
Ингибиторы дигидрофолат-редуктазы		
Триметоприм/сульфаметаксозол	14 (21,88 %)	—
Линкозамиды		
Клиндамицин	27 (42,19 %)	4 (100,00 %)

Штамм *Enterococcus faecalis* у пациенток основной группы в 17 (100,00 %) случаев показал чувствительность к ванкомицину, линезолиду, тайгециклину, цефалоспорином, в 16 (94,12 %) случаях микроорганизм чувствителен к нитрофурантоину, в 15 (88,24 %) — к моксифлоксацину. У 14 (82,35 %) пациенток штамм микроорганизма был чувствителен к бензилпенициллину, ампициллину, хинолонам. Чувствительность к аминогликозидам, ципрофлоксацину была у 13 (76,47 %) штаммов *Enterococcus faecalis*. Чувствительность к тетрациклину и эритромицину была у 8 (47,06 %) штаммов энтерококка. Только у 5 (29,41 %) штаммов *Enterococcus faecalis* была чувствительность к клиндамицину.

Чувствительны к ампициллину и триметоприму/сульфаметоксазолу, были 11 (84,61 %) штаммов *Escherichia coli* у пациенток основной группы, к цефуроксиму/аксетилу, цефтриаксону, цефалотину, цефподоксиму, цефотаксиму, цефтазидиму, цефепиму, тетрациклину — 9 (64,29 %). Высокая чувствительность *Escherichia coli* — 12 (92,86 %) получена к амоксициллину/клавулановой кислоте, пенициллину, пиперациллину/тазобактаму, гентамицину, цефокситину, цефподоксиму, цефотаксиму, цефтазидину, цефуроксиму, имипенему, меропенему, тобрамицину, пиперациллину, цефик-

симу, хлорамфениколу, триметроприму, цефалотину, цефокситину, цефподоксиму, цефотаксиму, цефтазидиму, имипенему, меропенему, тобрамицину, норфлоксацину, моксифлоксацину. В группе сравнения *Escherichia coli* была чувствительна ко всем антибиотикам.

Enterococcus faecium у пациенток с хроническим эндометритом во всех случаях был чувствителен к тетрациклину.

Чувствительность к ампициллину, стрептомицину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину, хинупристину/дальфопристину, линезолиду, ванкомицину, тайгециклину, триметроприму/сульфаметоксазолу показали все штаммы — 6 (100,00 %) *Streptococcus agalactiae*. У пациенток с хроническим эндометритом *Streptococcus agalactiae* чувствительна к эритромицину, кларитромицину в 5 (92,86 %) случаях, к клиндамицину — в 2 (33,33 %). К тетрациклину, нитрофурантоину, эритромицину, кларитромицину было чувствительно 5 (83,33 %) штаммов.

Staphylococcus hominis у пациенток основной группы был чувствителен в 1 (50,00 %) случае к оксациллину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, эритромицину, клиндамицину.

Во всех случаях — 2 (100,00 %) — *Staphylococcus hominis* был чувствителен к гентамицину, моксифлоксацину, хинупристину/дальфопристину, линезолиду, ванкомицину, тайгециклину, нитрофурантоину, триметроприму/сульфаметоксазолу.

Staphylococcus epidermidis у пациенток с хроническим эндометритом был чувствителен к триметроприму/сульфаметоксазолу, левофлоксацину, моксифлоксацину, тетрациклину, ципрофлоксацину в 3 (60,00 %) случаях, в 2 (40,00 %) — к эритромицину. Во всех случаях — 5 (100,00 %) *Staphylococcus epidermidis* был чувствителен к гентамицину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину, хинупристину/дальфопристину, линезолиду, ванкомицину, тайгециклину, нитрофурантоину, триметроприму/сульфаметоксазолу.

В основной группе во всех случаях — 3 (100,00 %) *Streptococcus sciuri* был чувствителен к оксациллину, гентамицину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину, хинупристину/дальфопристину, линезолиду, ванкомицину, тетрациклину, тайгециклину, нитрофурантоину, триметроприму/сульфаметоксазолу. В основной группе *Streptococcus sciuri* был чувствителен к клиндамицину и оксациллину в 2 (66,67 %) случаях.

Staphylococcus warneri в основной группе во всех случаях — 2 (100,00 %) был чувствителен к оксациллину, гентамицину, левофлоксацину, моксифлоксацину, хинупристину/дальфопристину, линезолиду, ванкомицину, тайгециклину, нитрофурантоину, триметроприму/сульфаметоксазолу. В основной группе *Staphylococcus warneri* был чувствителен к оксациллину, ципрофлоксацину, клиндамицину, тетрациклину в 1 (50,00 %) случае.

У пациенток основной группы *Staphylococcus xylosus* и *Staphylococcus lentus* были чувствительны к оксациллину, гентамицину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину, хинупристину/дальфопристину, линезолиду, ванкомицину, тетрациклину, тайгециклину, нитрофурантоину, триметоприму/сульфаметоксазолу во всех — 2 (100,00 %) случаях.

Staphylococcus haemolyticus в 1 (100,00 %) случае был чувствителен к бензилпенициллину, ампициллину, оксациллину, гентамицину, стрептомицину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину, хинупристину/дальфопристину, линезолиду, ванкомицину, тетрациклину, тайгециклину, нитрофурантоину, триметоприму/сульфаметоксазолу.

Brevudimonas diminuta, выделенный у 1 (0,99 %) пациентки основной группы, был чувствителен к аминогликозидам, тетрациклину, триметоприму/сульфаметоксазолу, пиперациллину/тазобактаму, цефподоксиму, цефуроксиму аксетилу, цефподоксиму, цефотаксиму, имипенему, меропенему, тобрамицину.

Klebsiella pneumoniae, выделенная у 1 (0,99 %) пациентки основной группы была чувствительна к тетрациклину, тайгециклину, миноциклину, колистину. В таблице представлены результаты определения чувствительности выделенных штаммов бактерий к антибактериальным препаратам (таблица 34).

Таблица 34 — Чувствительность выделенных штаммов бактерий к антибактериальным лекарственным средствам

Антибактериальный препарат	Количество чувствительных штаммов в основной группе n (%), N = 64	Количество чувствительных штаммов в группе сравнения n (%), N = 4
Пенициллины		
Пенициллин	35 (54,69 %)	2 (50,00 %)
Бензилпенициллин	35 (54,69 %)	2 (50,00 %)
Оксациллин	27 (42,19 %)	2 (50,00 %)
Ампициллин	24 (37,50 %)	2 (50,00 %)
Хинолоны		
Ципрофлоксацин	54 (84,38 %)	4 (100,00 %)
Левофлоксацин	56 (87,50 %)	4 (100,00 %)
Моксифлоксацин	61 (95,33 %)	4 (100,00 %)
Карбапенемы		
Имипенем	63 (98,44 %)	4 (100,00 %)
Меропенем	62 (96,88 %)	4 (100,00 %)
Аминогликозиды		
Гентамицин	50 (78,13 %)	2 (50,00 %)
Стрептомицин	55 (85,94 %)	4 (100,00 %)

Окончание таблицы 34

Антибактериальный препарат	Количество чувствительных штаммов в основной группе n (%), N = 64	Количество чувствительных штаммов в группе сравнения n (%), N = 4
Макролиды		
Эритромицин	30 (46,88 %)	2 (50,00 %)
Тетрациклины		
Тетрациклин	36 (56,26 %)	4 (100,00 %)
Производные нитрофурана		
Нитрофурантоин	55 (85,94 %)	4 (100,00 %)
Степотграмин		
Хинупристин/дальфопристин	45 (70,31 %)	4 (100,00 %)
Цефалоспорины		
Цефтриаксон	47 (73,44 %)	4 (100,00 %)
Цефалотин	53 (82,81 %)	4 (100,00 %)
Цефуроксим аксетил	47 (73,44 %)	4 (100,00 %)
Цефиксим	52 (81,25 %)	4 (100,00 %)
Цефокситин	52 (81,25 %)	4 (100,00 %)
Цефподоксим	56 (87,50 %)	4 (100,00 %)
Цефотаксим	53 (82,81 %)	4 (100,00 %)
Цефтазидим	51 (79,69 %)	4 (100,00 %)
Цефуроксим	47 (73,44 %)	4 (100,00 %)
Цефепим	52 (81,25 %)	4 (100,00 %)
Монобактамы		
Азтреонам	58 (90,63 %)	4 (100,00 %)
Уреидопенициллины		
Пиперациллин	58 (90,63 %)	4 (100,00 %)
Ингибиторы дигидрофолат-редуктазы		
Триметоприм/сульфаметаксозол	50 (78,13 %)	3 (75,00 %)
Линкозамиды		
Клиндамицин	37 (57,81 %)	4 (100,00 %)

Обобщая полученные данные необходимо отметить, что при бактериологическом исследовании полости матки в 48,85 % случаях регистрируется наличие аэробной и анаэробной микрофлоры, характеризующейся значительным разнообразием видовой принадлежности и широким спектром резистентности к антибактериальным лекарственным средствам.

Исследование материала из полости матки методом полимеразной цепной реакции

Методом ПЦР обследованы 81 пациентка, 38 пациенток основной группы, 43 — группы сравнения.

Молекулярно-генетический анализ материала проводили методом ПЦР. Для выделения ДНК, проведения ПЦР использовали наборы торговой марки «АмплиСенс» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия). Амплификацию и анализ данных проводили согласно инструкции производителя, используя амплификатор Rotor-Gene 3000 «CorbettResearch» Австралия.

Исследование состоит из следующих этапов: выделение ДНК (пробоподготовка) и ПЦР-амплификация ДНК в режиме реального времени с использованием набора реагентов.

Для выявления этиологического фактора воспаления использованы наборы для молекулярно-генетического тестирования: «АмплиПрайм ДНК-сорб-АМ», «АмплиПрайм Флороценоз-Бактериальный вагиноз», «АмплиПрайм Флороценоз-Аэробы», «АмплиСенс CMV», «АмплиСенс HSV I, II-FL», «Амплисенс *Trichomonas vaginalis*», «Амплисенс *Neisseria gonorrhoeae*» (ООО «ИЛС») (таблица 35).

Таблица 35 — Наборы для молекулярно-генетического тестирования

Название набора	Применение
«АмплиПрайм ДНК-сорб-АМ»	Экстракция ДНК из клинического материала
«АмплиПрайм Флороценоз-Бактериальный вагиноз»	Выявление и количественное определение ДНК <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Lactobacillus</i> spp. и общего количества бактерий (Bacteria)
«АмплиПрайм Флороценоз-Аэробы»	Выявление и количественное определение ДНК энтеробактерий (семейства Enterobacteriaceae, включая <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Proteus</i> spp и др.), стафилококков (<i>Staphylococcus</i> spp) и стрептококков (<i>Streptococcus</i> spp)
«АмплиСенс <i>N. gonorrhoeae</i> / <i>C. trachomatis</i> / <i>M. genitalium</i> / <i>T. vaginalis</i> -МУЛЬТИПРАЙМ-FL»	Одновременное выявление ДНК <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> и <i>Trichomonas vaginalis</i>
«АмплиСенс CMV»	Выявление ДНК цитомегаловируса человека
«АмплиСенс HSV I, II-FL»	Выявление ДНК вируса простого герпеса I и II типов (HSV I, II)

Различные бактериальные и вирусные агенты в полости матки методом ПЦР диагностированы как у пациенток основной группы, так и группы сравнения. Обращает на себя внимание, что у пациенток основной

группы контаминация полости матки бактериальными агентами регистрируется статистически значимо чаще по сравнению с группой контроля. Так, в основной группе выявлены микроорганизмы в полости матки методом ПЦР у 21 (55,26 %) пациентки, в группе сравнения — у 7 (16,28 %) пациенток ($\chi^2 = 11,89$; $p = 0,001$).

С помощью метода ПЦР вирусы простого герпеса I и II типов, *T. vaginalis*, не выявлены ни в цервикальном канале, ни в полости матки, у пациенток обеих групп.

В основной группе у 2 (5,26 %) определено сочетание *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, у 3 (7,89 %) — сочетание *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.*, у 1 (2,63 %) выявлено сочетание CMV и *Mycoplasma genitalium*. Таким образом, у 6 (15,79 %) пациенток основной группы выявлена микст-инфекция в эндометрии, в группе сравнения таких пациенток не было ($\chi^2 = 5,21$; $p = 0,022$) (таблица 36).

Таблица 36 — Микроорганизмы, выделенные в материале из полости матки методом полимеразной цепной реакции

ДНК микроорганизмов	Основная группа n (%), N = 38	Группа сравнения n (%), N = 43	Достоверность различий между группами
<i>C. trachomatis</i>	1 (2,63 %)	—	$\chi^2 = 0,00$; $p = 0,950$
CMV	3 (7,89 %)	2 (4,65 %)	$\chi^2 = 0,02$; $p = 0,886$
<i>Enterococcus spp.</i>	2 (5,26 %)	—	$\chi^2 = 0,654$; $p = 0,420$
HSV 1 и 2 типов	—	—	—
<i>M. genitalium</i>	2 (5,26 %)	—	$\chi^2 = 0,65$; $p = 0,420$
<i>N. gonorrhoeae</i>	—	—	—
<i>Staphylococcus spp.</i>	7 (18,42 %)	3 (6,98 %)	$\chi^2 = 1,55$; $p = 0,221$
<i>Streptococcus spp.</i>	6 (15,79 %)	2 (4,65 %)	$\chi^2 = 1,70$; $p = 0,192$
<i>T. vaginalis</i>	—	—	—

Для уточнения роли контаминации полости матки микроорганизмами нижнего отдела половых путей был проведен забор материала из шейки матки и проведено ПЦР-исследование.

В цервикальном канале методом ПЦР выделены микроорганизмы у 22 (57,89 %) пациенток основной группы и 11 (25,58 %) группы сравнения ($\chi^2 = 7,44$; $p = 0,006$). В основной группе у 9 (23,68 %) выявлено сочетание 3 видов микроорганизмов, у 10 (26,38 %) — 2, у 8 (21,05 %) — определен один вид. В группе сравнения ДНК микроорганизмов определено у 11 (21,55 %) женщин. Три вида микроорганизмов в цервикальном канале выделено у 3 (6,98 %) пациенток группы сравнения, у 8 (18,60 %) выделен один вид. В основной группе достоверно чаще в цервикальном канале выделялись 2 вида микроорганизмов, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 10,59$; $p = 0,001$).

Виды микроорганизмов, определенные у пациенток обеих групп в цервикальном канале методом ПЦР преставлен в таблице 37.

Таблица 37 — Микроорганизмы, выделенные в цервикальном канале методом полимеразной цепной реакции

ДНК микроорганизмов	Основная группа n (%), N = 38	Группа сравнения n (%), N = 43	Достоверность различий между группами
<i>C. trachomatis</i>	2 (5,26 %)	1 (2,33 %)	$\chi^2 = 0,01$; $p = 0,913$
CMV	4 (10,53 %)	1 (2,33 %)	$\chi^2 = 0,86$; $p = 0,354$
HSV 1 и 2 типов	—	—	—
<i>M. genitalium</i>	5 (13,16 %)	—	$\chi^2 = 3,97$; $p = 0,046$
<i>N. gonorrhoeae</i>	1 (2,63 %)	—	$\chi^2 = 0,00$; $p = 0,950$
<i>T. vaginalis</i>	—	—	—
ДНК <i>Enterococcus</i> spp.	9 (23,68 %)	4 (9,30 %)	$\chi^2 = 2,12$; $p = 0,145$
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp.	18 (47,37 %)	5 (11,63 %)	$\chi^2 = 10,98$; $p = 0,001$
ДНК <i>Streptococcus</i> spp.	16 (42,11 %)	6 (13,95 %)	$\chi^2 = 5,18$; $p = 0,022$

Обращает на себя внимание статистически значимо более частая детекция в цервикальном канале *Staphylococcus* spp и *Streptococcus* spp у женщин, страдающих хроническим эндометритом, по сравнению с пациентками контрольной группы. Так ДНК *Staphylococcus* spp. была выявлена у 18 (47,37 %) женщин основной группы и 5 (11,63 %) пациенток группы контроля ($\chi^2 = 10,98$; $p = 0,001$). ДНК *Streptococcus* spp. была выявлена у 16 (42,11 %) женщин основной группы и 6 (13,95 %) пациенток группы контроля ($\chi^2 = 5,18$; $p = 0,022$). ДНК *M.genitalium* выявлена только у пациенток основной группы — в 5 (13,16 %) случаях ($\chi^2 = 3,97$; $p = 0,046$).

Таким образом, у пациенток с хроническим эндометритом методом ПЦР статистически значимо чаще определялись микроорганизмы как в цервикальном канале, так и в эндометрии. Обращает на себя внимание тот факт, что микробная осемененность цервикального канала больше, чем эндометрия, но имеет место несовпадение частоты выявления микроорганизмов в материале из различных источников.

Сумировав полученные данные исследования контаминации бактериальной флорой полости матки различными методами установлена высокая частота выявления микроорганизмов в полости матки как среди женщин, страдающих хроническим эндометритом, так и среди пациенток контрольной группы, что приводит к заключению о недостаточности только наличия бактериального агента в полости матки для развития эндометрита.

В таблице 38 представлены результаты исследований микробиологического состава эндометрия.

Таблица 38 — Результаты исследования микробиологического состава эндометрия различными методами

Метод определения	Основная группа n (%), N = 230	Группа сравнения n (%), N = 110	Достоверность различий между группами
Секвенирование 16spРНК	83 (36,09 %)	34 (30,91 %)	$\chi^2 = 0,67$; $p = 0,413$
Микробиологическое исследование	60 (26,09 %)	4 (3,64 %)	$\chi^2 = 23,10$; $p < 0,001$
ПЦР	17 (7,39 %)	7 (6,36 %)	$\chi^2 = 0,01$; $p = 0,904$

Таким образом, у пациенток основной группы достоверно чаще определялись микроорганизмы в полости матки при микробиологическом исследовании эндометрия, по сравнению с группой сравнения, что может являться значимым фактором в реализации хронического воспалительного процесса в полости матки. Методом секвенирования 16spРНК микроорганизмы в полости матки определялись с одинаковой частотой, однако в группе сравнения преобладал один вид микроорганизмов.

Современные представления о бактериальном вагинозе и его роли в развитии патологии репродуктивной системы

Микрофлора влагалища в норме и ее защитные свойства. Основными представителями микрофлоры влагалища у женщин репродуктивного возраста являются молочнокислые анаэробные бактерии, принадлежащие к классу Lactobacilli. Лактобактерии поддерживают постоянство состава вагинальной микробиоты и играют важную роль в неспецифической защите организма от инфекционной агрессии [135, 189]. Например, женщины с бактериальным вагинозом подвергаются повышенному риску ИППП [74, 190, 191, 192, 193]. У пациенток с БВ также выше риск инфицирования вирусом иммунодефицита человека (HIV-1) в результате нарушения протективных свойств слизистой влагалища [194, 195]. БВ ассоциирован и с повышенным риском инфицирования вирусом папилломы человека (ОШ = 0,64; 95 % ДИ 0,48–0,87), цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ОШ = 0,53; 95 % ДИ 0,34–0,83), рака шейки матки (ОШ = 0,12; 95 % ДИ = 0,04–0,36). Однако, также установлено, что некоторые виды лактобактерий обладают способностью снижать риск инфицирования вирусом папилломы человека, и, соответственно, снижать риск вызванных с ним заболеваний. Так, *L.crispatus* обладает проективными свойствами, а *L. iners* — нет [60].

Преобладание лактобактерий в составе микробиома влагалища зависит от уровня половых гормонов, особенно эстрогенов. Отмечено, что микробиом влагалища зависит не только от уровня эндогенных гормонов,

но и изменяется под воздействием лекарственных средств. Так, у трансгендеров интравагинальное введение эстрогенов приводит к достоверному повышению лактобактерий в составе биотопа [196].

Однако состав вагинальной микробиоты относительно постоянный в течение пролиферативной и секреторной фаз [166, 197, 198].

J. Xu с соавторами в 2020 году установили, что на вагинальную микробиоту оказывают влияние уровень эстрадиола, ЛГ, ФСГ. Было отмечено, что у пациенток с трубным бесплодием или у пациенток с количеством антральных фолликулов более 15, или у пациенток с кислотностью влагалища более 4,5 отмечается превалирование *Escherichia coli* во влагалищном микробиоме [20]. В исследование были включены 85 бесплодных пациенток, у которых не проводилась гормональная терапия и был исключен БВ и не определялись такие возбудители, как *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*. Установлена отрицательная корреляция между *Paraprevotella* и возрастом и уровнем ФСГ, и положительная корреляция между *Streptococcus*, *Veilonella* и возрастом. [20]. Авторы сделали заключение, что факторы фертильности, в частности уровень гормонов, могут оказывать влияние на вагинальный микробиом

На сегодняшний день известно, что в составе биотопа влагалища преобладает лактобактерии. Совершенствование молекулярно-генетических методов диагностики, основанных на идентификации 16s рибосомальной РНК бактерий, позволило выявить генетическое разнообразие вагинальных лактобактерий, которых выделено 35 штаммов. В норме в состав сопутствующей микробиоты влагалища могут входить бактерии, относящиеся к различным видам и родам: *Weissella* spp., *Leuconostoc* spp. и др. [199].

Современные представления о бактериальном вагинозе. БВ — клинический полимикробный синдром, возникающий в результате замены нормальной микрофлоры влагалища на повышение содержания многочисленных видов строгих анаэробов (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Mobilincus*, *Veilonella*, *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* и другие) [200]. Установлено, что доминирующими видами бактерий в норме являются *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*. Из четырех наиболее распространенных видов *Lactobacillus* только *L. iners* не обладает способностью синтезировать D-молочную кислоту и вместо этого продуцирует L-изомер. Лактобациллы (кроме *L. iners*) продуцируют перекись водорода, которая ингибирует рост каталазонегативных анаэробных организмов путем образования гидроксильных свободных радикалов. Кроме этого, лактобактерии продуцируют и другие антимикробные пептиды, которые способствуют аутофагии внутриклеточных бактерий, вирусов, простейших [201].

Последние исследования по биоценозу классифицируют вагинальную микробиоту на 5 типов микробных сообществ (*bacterial community-state*

types (CSTs). В четырех типах доминируют лактобактерии, в то время как один тип основан на снижении количества лактобактерий и присутствии анаэробов, характерных для БВ [192].

Микробные сообщества обусловлены расовой принадлежностью, но и зависят от внешних факторов [202]. Так, в исследовании J. Tamarelle и соавторов в 2020 году изучались способности вагинальной микробиоты восстанавливаться после антибактериальной терапии. Авторами было исследовано 149 пациенток после лечения хламидийной инфекции в течение 9 месяцев [192]. Установлено, что у пациенток с хламидийной инфекцией преобладал тип CSTIV и флора, ассоциированная с БВ: *Gardnerella vaginalis*, бактериальный вагиноз-ассоциированная бактерия 2 (BVAB2), *Mobilincus curtisii*, в то время как в образцах без *Chlamydia trachomatis* преобладали лактобактерии. После лечения азитромицином у пациенток возросло количество CSTIII типа, с преобладанием *Lactobacillus iners*. Преобладание *Lactobacillus iners* создает своеобразную нишу, которая позволяет возбудителям инфекций, передаваемым половым путем, существовать в составе биотопа. Азитромицин показал способность снижать количество *Lactobacillus crispatus*, *gensenii*, *gasseri*, что создает условия для рецидивирования инфекций. В то же время *Lactobacillus iners* и *Gardnerella vaginalis* оказались устойчивы к азитромицину. Таким образом, нарушение биоценоза влагалища обуславливает постоянное рецидивирование хламидийной инфекции.

Этиология бактериального вагиноза. Классически, БВ определяется как полимикробный анаэробный дисбиоз, сопровождающийся снижением лактобактерий [74]. Микроорганизмы — возбудители БВ, способны к синергичному существованию. Так, *Prevotella* является источником липополисахаридов, необходимых для роста других анаэробов, ассоциированных с дисбиозом влагалища [202, 203].

Маркерами БВ являются *Atopobium vaginae*, *G. vaginalis* и бактерии из родов *Eggerthella*, *Prevotella*, *Megasphaera* типа 1 и бактериальный вагиноз-ассоциированных бактерий типа 2 [202]. Недавние исследования показывают, что эти организмы могут синергически формировать биопленки на эпителии влагалища, вызывая воспалительную реакцию, воспринимаемую как симптоматический вагинит [204]. Пациентки с подобным вариантом микробиома имеют более высокую частоту симптоматического БВ, возможность патогенных микроорганизмов к инвазии в вагинальный эпителий и распространению в верхние отделы репродуктивной системы.

Возбудители БВ обладают большим потенциалом вирулентности: транслокация эффекторных белков, адгезия к вагинальному эпителию, образование биопленок, уклонение от иммунного ответа хозяина. Кроме этого, у микроорганизмов отмечены факторы, обуславливающие устойчивость к антибактериальным препаратам [205].

Так, чувствительность *Gardnerella vaginalis* к метронидазолу обусловлена видовой принадлежностью штаммов. При воздействии антибиотика на биопленку число микроорганизмов изначально может быть незначительным. Но при повторном применении препаратов той же группы, благодаря кворум-сигнализации и экспрессии генов, число резистентных микроорганизмов быстро увеличивается, что приводит к быстрому заселению биопленки резистентными формами второго и третьего поколений, неэффективности терапии и рецидиву заболевания [205].

Микроорганизмы, ассоциированные с БВ, способны к формированию биопленок, при наличии которых бактерии выживают при концентрации перекиси водорода и молочной кислоты в 4–8 раз более высоких, чем выдерживают отдельные бактерии вне их. По мере того, как лактобактерии замещаются анаэробными микроорганизмами, пленки утолщаются и оказываются все более плотно расположенными к слизистой. Так, способностью формировать плотные пленки обладает *G. vaginalis*. Однако способностью к формированию пленок обладают также и другие микроорганизмы, в том числе *Mycoplasma hominis*, *Staphylococcus hominis*, *Brevibacterium mcbrellneri*, *Enterococcus faecalis* [206].

Одним из механизмов вирулентности анаэробов-возбудителей БВ является способность к адгезии. Адгезия к клеткам урогенитального эпителия опосредует колонизацию микроорганизмов, минимизируя их контакт с антителами. Кроме этого, адгезия является первым шагом к формированию биопленки. J. L. Patterson и соавторы проанализировали способность бактериальных вагиноз-ассоциированных строгих анаэробов адгезироваться на вагинальных эпителиальных клетках в культуре ткани. Отмечено, что *Gardnerella vaginalis* и *Peptoniphilus* отличаются выраженными адгезивными свойствами. *Gardnerella vaginalis* имеет тенденцию формировать скопления микроорганизмов на всей эпителиальной клетке, в то время как *Peptoniphilus* преимущественно располагается вдоль границ эпителиальных клеток [205].

Отмечено, что *G. vaginalis* и *P. bivia* обладают способностью продуцировать сиалидазу, которая разрушает защитный слой слизистой влагалища и способствует инфицированию другими микроорганизмами. Другие представители рода *Prevotella* (*Prevotella oralis* и *Prevotella loescheii*) и *V. fragilis* также продуцируют сиалидазу, но в гораздо меньших количествах. Другие бактерии, ассоциированные с БВ, такие как *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *M. hominis*, не продуцируют сиалидазу [206].

Защитные свойства лактобактерий часто связывают со способностью производить перекись водорода. Действительно, большинство штаммов лактобактерий выделяют перекись, однако, шеечно-влагалищная, семенная жидкости активно подавляют способность лактобактерий выделять перекись водорода. Таким образом, маловероятно, что H_2O_2 влагалищных лак-

тобактерий играет важную роль в поддержании защитных свойств микробиоты [199].

В последнее время дискутируется вопрос о том, является ли БВ заболеванием или это вариант микробиома влагалища. Также сомнению подвергается общепризнанное мнение о том, что БВ не ассоциирован с воспалением, поскольку отмечена связь данного синдрома с развитием цервицита и выработкой провоспалительных факторов [207]. Также в последнее время появляются публикации, в которых указывается что БВ приводит к выработке цитокинов, антимикробных факторов, исходя из чего авторы делают вывод, что бактериальный вагиноз ассоциирован с воспалением, как и другие микроорганизмы, вызывающие вагиниты [208, 209].

Бактериальный вагиноз и нарушение репродуктивной функции. Кроме риска развития ИППП, БВ связан с бесплодием, неблагоприятным исходом беременности, хроническим эндометритом [205, 210, 211].

Особенно актуальными представляются исследования влияния биоценоза влагалища на исходы ВРТ при бесплодии. Процедуры ВРТ инвазивны, дорогостоящи и не гарантируют наступление беременности, так частота наступления беременности после первого переноса эмбрионов не превышает 25–35 %. Поэтому представляют интерес исследования, направленные на изучение предикторов наступления беременности [212]. Следует отметить, что большинство исследований микробиоты репродуктивного тракта основаны на изучении образцов, полученных из влагалища [213].

На протяжении последних десятилетий выявлены следующие предикторы успеха ВРТ: возраст женщины, качество сперматозоидов, количество антральных фолликулов. Рассматривается также вопрос о влиянии микроорганизмов в урогенитальном тракте на наступление беременности [214, 215]. О возможном положительном влиянии лактобактерий на исход ВРТ указано во многих исследованиях [216, 217]. Проведено несколько исследований, посвященных взаимосвязи микробиома и исхода вспомогательных репродуктивных технологий при бесплодии. Однако результаты их противоречивы.

Результаты исследований указывают, что присутствие некоторых видов лактобацилл может иметь позитивное влияние на частоту наступления беременности [218], а БВ может быть ассоциирован с неблагоприятным исходом процедуры [219, 220]. По данным V. L. Yarbrough, у 40 % женщин, проходящих процедуру экстракорпорального оплодотворения, определяются нарушения микрофлоры влагалища [74]. С учетом подхода к классификации вагинальной флоры на 5 типов микробных сообществ, интерес представляют исследования, направленных на изучение исходов ВРТ у пациенток с различными типами лактобактерий. Два проспективных исследования проведены в 2019 году [212]. Были исследованы 276 пациенток, из исследования исключены пациентки, принимавшие комбинированные

оральные контрацептивы в течение 3 месяцев, пациентки с невынашиванием беременности. Не выявлено статистически значимых различий между группами, в которых наступила беременность и с отсутствием результата ВРТ по длительности бесплодия и индексу массы тела. Среди пациенток с известным исходом ВРТ у 34 было неблагоприятное сочетание микроорганизмов в половых путях. Только 2 (5,9 %) женщины из этой группы забеременели. Частота наступления беременности у пациенток с относительным преобладанием *L. crispatus* (более 60 %) составила 24 %, у пациенток с относительным преобладанием *L. iners* (более 60 %) продемонстрировали частоту наступления беременности 50 %. Таким образом, у пациенток, у которых преобладают лактобактерии в составе влагалищного биотопа (более 60 %), отмечена высокая частота наступления беременности после ВРТ. Однако следует принимать во внимание, что различные виды лактобактерий имеют различные характеристики, основаны на способности продуцировать молочную кислоту путем расщепления гликогена.

Так, кислотность, полученная путем действия *L. crispatus* выше, чем аналогичный показатель у *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*. Однако в данном исследовании частота наступления беременности у пациенток с преобладанием *L. iners* была высокой — 50 %. Данное исследование продемонстрировало, что у пациенток с неблагоприятным типом биоценоза влагалища высокий шанс на успех ВРТ [212].

Также есть результаты, которые не подтверждают точку зрения, что на исход ВРТ влияет биоценоз влагалища. Так, в исследовании Т. Naahr и соавторов были оценены исходы ВРТ в зависимости от типов вагинальной микробиоты 140 пациенток. По результатам исследования не получено статистически достоверной разницы в исходах ВРТ у пациенток с различными типами микробных сообществ [216].

Возможно, на исход беременности при применении ВРТ влияет не непосредственно микрофлора влагалища, а иммунные клетки, которые изменяются под воздействием бактерий. На сегодняшний день не изученными являются вопросы взаимодействия между микробиомом и иммунной системой. Так, S. S. Witkin с соавтором предположили, что продукция молочной кислоты содействует активации иммунной системы, которая ингибирует рост условно-патогенных бактерий [221]. Возможно, способность сдерживать развитие патогенных микроорганизмов без включения противовоспалительного ответа и является залогом успешного завершения беременности. Как известно, для наступления беременности необходим баланс между иммунной защитой и толерантностью [115].

G. Campisciano с соавторами (2017) определили, что БВ ассоциирован с бесплодием и осложнениями беременности. Ими также установлено, что риск преждевременных родов не уменьшается после антибактериальной

терапии [222]. Этот факт можно объяснить тем, что микроорганизмы, ассоциированные с БВ, к этому времени уже инициировали каскад изменений и являются необратимыми.

Также значение БВ в генезе преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек является предметом дискуссий. В исследовании М. А. Кагановой показано, что преобладание анаэробных микроорганизмов в цервикальном канале ассоциировано не только с невынашиванием беременности, но и с преждевременным разрывом плодных оболочек при доношенной беременности [189]. В свою очередь преждевременный разрыв плодных оболочек ассоциирован не только с высокой частотой септических осложнений, но и с высоким процентом аномалий родовой деятельности, дистресса плода, родового травматизма. Связь инфекционного фактора с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности подтверждена также несколькими исследованиями [223].

В то же время, в исследовании В. С. Белоусовой и соавторов (2020), изучались причины спонтанных преждевременных родов. Авторами установлена активация компонентов врожденного иммунитета (Toll-подобных рецепторов) у пациенток со спонтанными преждевременными родами и без инфекционного агента в цервикальном канале [224].

Возможно, полученные результаты не противоречат представлению о роли патогенных микроорганизмов в генезе преждевременных родов, а свидетельствуют о том, что даже перенесенный ранее воспалительный процесс запускает воспалительную и иммунные реакции.

Вагинальный микробиом меняется на протяжении беременности. Преобладание *Lactobacillus* во время нормально протекающей беременности защищает от восходящего инфицирования, а наличие бактерий, ассоциированных с БВ, повышают риск развития инфекций, передаваемых половым путем, преждевременных родов, хориоамнионита и самопроизвольных аборотов [170].

В исследовании А. К. Gardner (2019) изучались возможности различных представителей микрофлоры влагалища индуцировать воспаление. Так, *Lactobacillus crispatus* в эксперименте не приводила к экспрессии ИЛ-36, в то время как в образцах с бактериями, ассоциированными с БВ — *G. vaginalis*, *P. bivia*, *A. vaginae*, *S. amnii* наблюдалось увеличение экспрессии в 4,2; 2,9; 7,8; 6,2 раза соответственно [225]

Бактериальный вагиноз ассоциирован не только с нарушением репродукции, неблагоприятным исходом беременности, в последнее время обсуждается возможная взаимосвязь дисбиоза кишечника и влагалища с развитием эндометриоза [143, 226, 227].

Учитывая возможную роль БВ в неудачах ЭКО, развитии хронического эндометрита, эндометриоза, для профилактики и лечения данных состояний необходимо оценивать биоценоз влагалища.

Таким образом, мало изученными и протворечивыми представляются вопросы диагностики различных типов микробиома влагалища как предиктора исхода ВРТ и возможности влияния на сообщество микроорганизмов. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение влияния вагинальной микробиоты и возможности ее коррекции на исход беременности при ВРТ.

Дисбиотические изменения влагалища как фактор риска развития хронического эндометрита

Молекулярно-генетический анализ материала проводили методом ПЦР. Для выделения ДНК, проведения ПЦР использовали наборы торговой марки «АмплиСенс» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия). Амплификацию и анализ данных проводили согласно инструкции производителя, используя амплификатор Rotor-Gene 3000 «CorbettResearch» Австралия.

Для оценки дисбиотических изменений влагалища использован набор реагентов «Фемофлор» «ДНК-Технология» (Российская Федерация). Набор «Фемофлор» включает: смесь для ПЦР-амплификации, специфичную для всех бактерий (общая бактериальная масса), смесь, специфичную для лактобактерий (*Lactobacillus spp.*) и смеси, специфичные для условно патогенных микроорганизмов (использована комплектация «Фемофлор 16»). Одна из пробирок содержит смесь для амплификации геномной ДНК человека (контроль взятия клинического материала (КВМ)). КВМ используется для исключения ошибок преаналитического этапа. В случае недостаточного для анализа количества забранного материала требуется повторное взятие клинического материала.

Взятие урогенитальных соскобов проводилось стерильным одноразовым зондом в пластиковые пробирки объемом 1,5 мл с 300 мкл транспортной среды для биопроб (ООО «НПО ДНК-Технология»).

Для оценки влагалищной флоры определяли общую бактериальную массу, содержание лактобактерий, анаэробов, дрожжеподобных грибов, микоплазм, факультативно-анаэробных микроорганизмов. Количество микроорганизмов выражали в виде десятичного логарифма абсолютного количества ДНК. Для выявления дисбиоза и роли микроорганизма в общей бактериальной массе проводился анализ относительного количества отдельных микроорганизмов, которое вычисляли как логарифм отношения определяемого микроорганизма к величине общей бактериальной массы.

Хронический эндометрит диагностирован у 230 (67,65 %) пациенток, они составили основную группу. Группу сравнения составили 110 (32,35 %) пациенток, у которых иммуногистохимическая и гистологическая картина эндометрия соответствовала нормальному эндометрию.

При анализе биоциноза половых путей и количественного содержания лактобактерий установлено, что концентрация ДНК лактобактерий составила 7,7 (7,0; 8,3) Lg г.э. в группе сравнения и 7,2 (6,4; 7,9) Lg г.э. в основной группе ($z = 3,73$, $p = 0,002$) (рисунок 14).

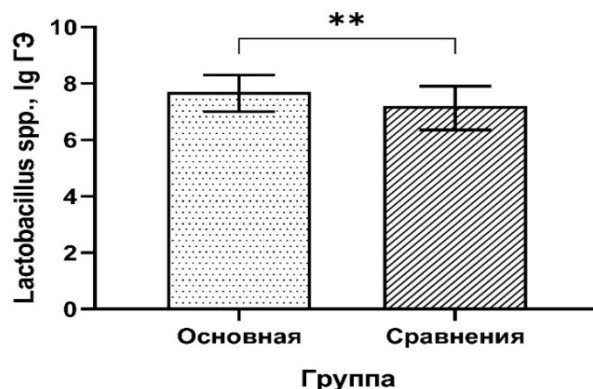


Рисунок 14 — Уровень лактобактерий у пациенток обеих групп

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что хронический эндометрит ассоциирован со снижением количества лактобактерий и увеличением общей бактериальной обсемененности.

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,002$), AUC составила 0,621 (95 % ДИ 0,553–0,686), значимым для отсутствия хронического эндометрита является уровень лактобактерий $\geq 7,9$ Lg г.э. (чувствительность — 42,00 %; специфичность — 81,80 %; +PV — 80,6 %; -PV — 44,10 %).

Общая бактериальная обсемененность составила 8,0 (7,35; 8,52) у пациенток с хроническим эндометритом и 7,4 (6,7; 7,9) Lg г.э. у пациенток группы сравнения ($z = 3,73$; $p = 0,001$) (рисунок 15).

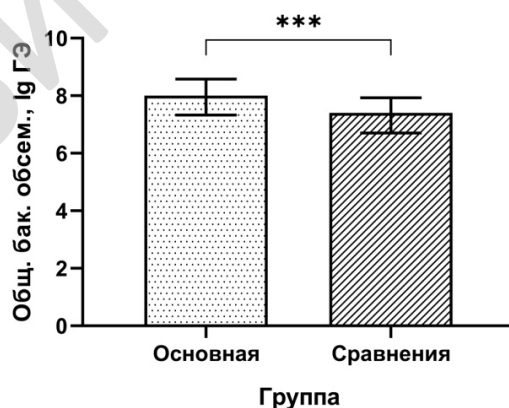


Рисунок 15 — Общая бактериальная обсемененность влагалища у пациенток обеих групп

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), AUC составила 0,662 (95 % ДИ 0,592–0,722), значимым

для развития хронического эндометрита является общая бактериальная обсемененность влагалища $\geq 8,1$ Lg г.э. (чувствительность — 44,85 %; специфичность — 81,82 %; +PV — 83,6 %; -PV — 41,90 %).

При исследовании бактериального состава биоценоза влагалища установлено: ДНК семейства *Enterobacteriaceae* выявлена у 76 (34,04 %) пациенток основной группы, в группе сравнения у 14 (12,73 %) ($\chi^2 = 14,76$; $p < 0,001$). Концентрация ДНК составила 3,8 (3,3; 4,9) Lg г.э. в основной группе и 3,8 (3,2; 4,4) Lg г.э. в группе сравнения ($z = 0,85$, $p = 0,390$). При проведении ROC-анализа не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,361$).

ДНК *Streptococcus spp.* выделена у 94 (40,87 %) пациенток основной группы, в группе сравнения — у 37 (33,64 %) пациенток ($\chi^2 = 1,35$; $p = 0,192$). Концентрация ДНК *Streptococcus spp.* в основной группе составила 4,15 (3,40; 5,11) Lg г.э., в группе сравнения — 3,9 (3,6; 4,5) Lg г.э. ($z = 0,59$; $p = 0,55$). При проведении ROC-анализа не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,541$).

В основной группе ДНК *Staphylococcus spp.* определена у 88 (38,26 %) пациенток, в группе сравнения — у 37 (33,64 %) ($\chi^2 = 0,68$; $p = 0,400$). Концентрация ДНК микроорганизмов составила 3,7 (3,4; 4,3) Lg г.э. у пациенток с хроническим эндометритом и 3,5 (3,3; 4,2) Lg г.э. в группе сравнения ($z = 1,09$; $p = 0,271$). При проведении ROC-анализа не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,260$).

У пациенток с хроническим эндометритом ДНК *Eubacterium* выделена у 60 (26,09 %) пациенток, в группе сравнения — у 23 (20,91 %) ($\chi^2 = 1,08$; $p = 0,290$).

Концентрация *Eubacterium* в основной группе составила 4,60 (3,80; 5,90) Lg г.э., в группе сравнения — 4,50 (3,75; 5,45) Lg г.э. ($z = 0,87$; $p = 0,38$). При проведении ROC-анализа не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,371$).

ДНК *Gardnerella vaginalis* выделена у 98 (42,61 %) пациенток основной группы и у 40 (36,36 %) пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 1,20$; $p = 0,272$).

Концентрация ДНК возбудителя составила 4,50 (3,80; 6,20) Lg г.э. в основной группе и 4,20 (3,70; 5,20) Lg г.э. в группе сравнения ($z = 1,18$; $p = 0,232$). При проведении ROC-анализа не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,571$).

Сочетание *Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.*, выявлено у 55 (23,91 %) пациенток основной группы и у 18 (16,36 %) группы сравнения ($\chi^2 = 2,52$; $p = 0,11$). Концентрация ДНК микроорганизмов составила 3,4 (3,2; 5,2) Lg г.э. в основной группе и 3,7 (3,4; 4,8) Lg г.э. в группе сравнения ($z = -0,72$; $p = 0,72$). При проведении ROC-анализа не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,722$). Сочетание *Megasphaera spp.* + *Veilonella spp.* + *Dialister spp.* выявлено у 92 (40,00 %) па-

циенток основной группы и у 27 (24,55%) — группы сравнения ($\chi^2 = 7,18$; $p = 0,007$). Концентрация ДНК *Megasphaera* spp. + *Veilonella* spp. + *Dialister* spp. составила 4,5 (3,5; 5,7) Lg г.э. у пациенток с хроническим эндометритом и 3,85 (3,3; 4,7) Lg г.э. у женщин группы сравнения ($z = 2,49$; $p = 0,021$) (рисунок 16).

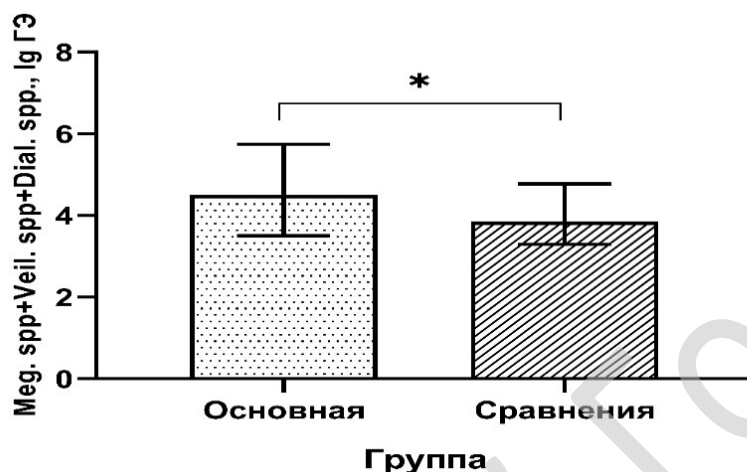


Рисунок 16 — Уровень ДНК *Megasphaera* spp. + *Veilonella* spp. + *Dialister* spp. у пациенток обеих групп

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,006$), AUC составила 0,646 (95 % ДИ 0,548–0,736), значимым для развития хронического эндометрита является уровень *Megasphaera* spp. + *Veilonella* spp. + *Dialister* spp. $\geq 5,4$ Lg г.э. (чувствительность — 27,50 %; специфичность — 94,74 %; +PV — 90,50 %; -PV — 41,9 %; $p = 0,006$).

Сочетание *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp. Выявлено у 42 (18,26 %) пациенток с хроническим эндометритом и у 18 (16,36 %) пациенток без иммуногистохимических признаков хронического воспаления эндометрия ($\chi^2 = 2,02$; $p = 0,151$). Концентрация ДНК *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp. составила 4,1 (3,5; 5,1) Lg г.э. у пациенток основной группы и 3,8 (3,3; 4,7) Lg г.э. у пациенток группы сравнения ($z = 1,03$; $p = 0,301$). При проведении ROC-анализа не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,562$).

Концентрация микроорганизмов *Mobiluncus* spp.+*Corynebacterium* spp. у пациенток с хроническим эндометритом составила 4,0 (3,6; 4,6) Lg г.э., у пациенток группы сравнения — 4,1 (3,7; 4,4) Lg г.э. ($Z = -0,01$; $p = 0,980$). ДНК *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. выявлено у 98 (42,61 %) пациенток основной группы и у 38 (34,55 %) пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 2,02$; $p = 0,150$). При проведении ROC-анализа не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,522$).

Концентрация ДНК *Peptostreptococcus* spp. у пациенток основной группы составила 4,0 (3,5; 4,8) Lg г.э., у пациенток группы сравнения — 3,8 (3,3; 4,5) Lg г.э. ($z = 0,99$; $p = 0,322$). Среди пациенток с хроническим эндометритом ДНК *Peptostreptococcus* spp. выявлено у 75 (32,61 %), среди пациенток группы сравнения — у 35 (31,82 %) ($\chi^2 = 0,02$; $p = 0,887$). При проведении ROC-анализа не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,586$).

В основной группе ДНК *Atopobium vaginae* выделена у 67 (29,13 %), в группе сравнения — у 27 (24,55 %) ($\chi^2 = 0,78$; $p = 0,372$). Концентрация микроорганизма составила 2,3 (1,0; 5,4) Lg г.э. у пациенток основной группы и 2,2 (1,1; 5,9) Lg г.э. у пациенток группы сравнения ($z = -0,08$; $p = 0,950$). При проведении ROC-анализа не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,560$).

У пациенток с хроническим эндометритом достоверно чаще выявлялась ДНК *Candida* spp. — в 78 (33,91 %) случаях, у пациенток группы сравнения — в 25 (22,73 %) случаях ($\chi^2 = 3,90$; $p = 0,048$).

Концентрация ДНК возбудителя составила 4,0 (3,4; 4,9) Lg г.э. у пациенток с хроническим эндометритом и 3,1 (1,0; 3,4) Lg г.э. у пациенток группы сравнения ($z = 2,57$; $p = 0,009$) (рисунок 17).

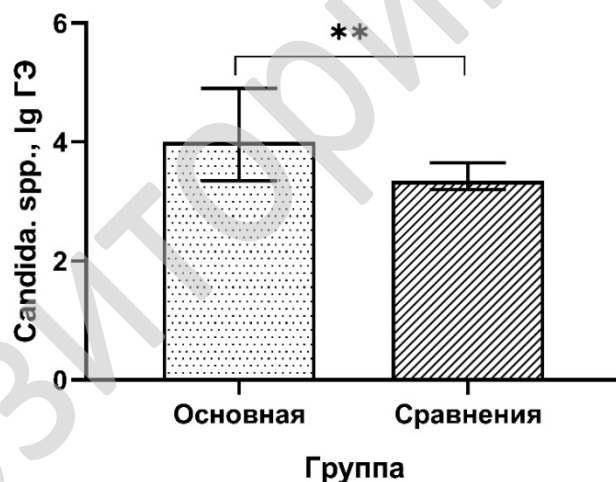


Рисунок 17 — Уровень ДНК *Candida* spp. у пациенток обеих групп

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,002$), AUC составила 0,702 (95 % ДИ 0,576–0,804), значимым для развития хронического эндометрита является уровень *Candida* spp. $\geq 3,5$ Lg г.э. (чувствительность — 64,44 %; специфичность — 75,00 %; +PV — 85,30 %; -PV — 48,40 %; $p = 0,002$).

ДНК *Mycoplasma hominis* выделено у 15 (6,52 %) пациенток основной группы и у 7 (6,36 %) пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 0,00$; $p = 0,956$).

Концентрация возбудителя составила 3,6 (2,7; 6,7) Lg г.э. в основной группе и 4,6 (3,1; 6,4) Lg г.э. — в группе сравнения ($z = -0,18$; $p = 0,841$). При проведении ROC-анализа не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,720$).

ДНК *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* выявлена у 47 (20,4 %) пациенток основной группы и у 19 (17,22 %) пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 0,48$, $p = 0,492$). Концентрация ДНК *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* составила 4,8 (4,0; 5,8) Lg г.э. в основной группе и 5,9 (3,7; 6,5) Lg г.э. в группе сравнения ($z = -1,36$; $p = 0,171$). При проведении ROC-анализа не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,620$).

ДНК *Mycoplasma genitalium* обнаружена у 9 (3,91 %) пациенток основной группы и у 2 (1,82 %) пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 1,0$; $p = 0,301$).

Расчет ОР (относительного риска) выявил, что параметрами, статистически значимо влияющими на развитие хронического эндометрита, явились уровень лактобактерий $\leq 7,9$ Lg г.э., (ОР = 11,36; 95 % ДИ 3,68–35,05; $P < 0,0001$), общая бактериальная обсемененность влагалища $\geq 8,1$ Lg г.э., (ОР = 2,16; 95 % ДИ 1,20–3,89; $p = 0,009$), уровень *Candida spp.* $\geq 3,5$ Lg г.э., (ОР = 2,92; 95 % ДИ 1,40–6,05; $p = 0,004$), уровень *Megasphaera spp. + Veilonella spp. + Dialister spp.* $\geq 5,4$ Lg г.э., (ОР = 4,47; 95 % ДИ 1,10–18,10; $p = 0,040$).

При проведении корреляционного анализа выявлена очень слабая положительная корреляционная связь между *Lachnobacterium spp. + Clostridium spp.* и *Staphylococcus spp.* ($R = 0,24$), между *Mobiluncus spp. + Corynebacterium spp.* и грибами рода *Candida* ($R = 0,24$), *Streptococcus Enterococcus* ($R = 0,30$), очень слабая отрицательная связь между *Ureaplasma* и *Mobiluncus spp. + Corynebacterium spp.* ($R = -0,34$) для пациенток основной группы.

В таблице 39 отражена сравнительная оценка биоценоза влагалища у пациенток обеих групп.

Таблица 39 — Оценка биоценоза влагалища у пациенток обеих групп

Оценка биоценоза	Основная группа n (%), N = 230	Группа сравнения n (%), N = 110	Достоверность различий между группами
Абсолютный нормоценоз	96 (41,74 %)	72 (65,45 %)	$\chi^2 = 15,81$; $p = 0,001$
Выраженный анаэробный дисбиоз	24 (10,43 %)	2 (4,55 %)	$\chi^2 = 6,65$; $p = 0,009$
Умеренный анаэробный дисбиоз	6 (2,61 %)	3 (2,73 %)	$\chi^2 = 0,39$; $p = 0,532$
Умеренный аэробный дисбиоз	1 (0,43 %)	—	$\chi^2 = 1,61$; $p = 0,204$
Умеренный смешанный дисбиоз	12 (5,22 %)	—	$\chi^2 = 4,52$; $p = 0,033$
Условный нормоценоз	91 (39,57 %)	33 (30,00 %)	$\chi^2 = 2,63$; $p = 0,104$

Согласно полученным данным у большинства — 72 (65,45 %) пациенток группы сравнения не было нарушений микробиоценоза влагалища ($\chi^2 = 15,81$; $p = 0,001$). У пациенток основной группы достоверно чаще определялся выраженный анаэробный дисбиоз ($\chi^2 = 6,65$; $p = 0,009$), умеренный смешанный дисбиоз ($\chi^2 = 4,52$; $p = 0,033$).

Таким образом, хронический воспалительный процесс в полости матки ассоциирован с различными вариантами дисбиоза влагалища.

Цитокиновый профиль пациенток с хроническим эндометритом

Для количественного определения концентрации гамма-ИФН в сыворотке (плазме) крови пациенток применялся метод твердофазного ИФА с использованием набора реагентов «Гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» г. Новосибирск, Россия.

Для количественного определения концентрации фактора некроза опухоли в сыворотке (плазме) крови пациенток применялся метод твердофазного ИФА с использованием набора реагентов «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» г. Новосибирск, Россия.

Для количественного определения концентрации ИЛ-1 в сыворотке (плазме) крови пациенток применялся метод твердофазного ИФА с использованием набора реагентов «Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ» производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» г. Новосибирск, Россия.

Для количественного определения концентрации ИЛ-2 в сыворотке (плазме) крови пациенток применялся метод твердофазного ИФА с использованием набора реагентов «Интерлейкин-2-ИФА-БЕСТ» производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» г. Новосибирск, Россия.

Количественное определение проводилось методом твердофазного ИФА согласно инструкции производителей с использованием микропланшетного фотометра Sunrise Tecan (Австрия).

У пациенток обеих групп изучена концентрация интерлейкинов: ИЛ-2, ИЛ-1 β , альфа-ФНО, гамма-ИФН. Нормальные значения ИЛ-2 составляют 0–10 пг/мл, у всех пациенток обеих групп концентрация данного цитокина была в пределах нормальных значений. Концентрация ИЛ-2 составила 1,08 (0,54; 1,89) пг/мл у пациенток основной группы и 0,98 (0,19; 1,37) пг/мл у пациенток группы сравнения ($z = 0,87$; $p = 0,372$).

Нормальные значения ИЛ-1 β составляют 0–11 пг/мл, у 4 (1,74 %) пациенток основной группы концентрация ИЛ-1 β превышала нормальные значения. При сравнении концентраций ИЛ-1 β у пациенток обеих групп не получено статистически значимых различий, она составила 4,2 (1,05; 7,43) пг/мл у пациенток основной группы и 5,65 (2,76; 8,28) пг/мл у пациенток группы сравнения ($z = -1,12$; $p = 0,222$).

Превышение пороговой концентрации альфа-ФНО выше 6 пг/мл отмечено у 3 (1,30 %) пациенток в основной группе, у всех пациенток группы сравнения концентрация альфа-ФНО была в пределах пороговых значений.

Нормальные значения гамма-ИФН составляют 0–10 пг/мл, превышение пороговой концентрации данного цитокина отмечено у 45 (19,57 %) пациенток основной группы и у 16 (14,55 %) пациенток группы сравнения. Концентрация гамма-ИФН составила 10,41 (4,37; 21,36) пг/мл у пациенток с хроническим эндометритом и 16,61 (3,75; 11,66) пг/мл у пациенток группы сравнения ($z = 1,16$; $p = 0,242$).

Таким образом, концентрация цитокинов достоверно не отличается у пациенток обеих групп, что может свидетельствовать о том, что нарушения иммунного ответа при хроническом эндометрите носят локальный характер и не отражаются на системном уровне цитокинов.

Выводы:

1. Путем секвенирования участков гена 16S рРНК определен генетический материал микроорганизмов в полости матки у 34 (91,89 %) пациенток без хронического эндометрита и у 83 (91,21 %) пациенток основной группы ($p = 0,72$). Однако, у 26 (70,27 %) пациенток группы сравнения выделен один вид микроорганизмов ($\chi^2 = 29,11$; $p < 0,001$), в основной группе у 45 (52,75 %) определено сочетание четырех и более микроорганизмов ($\chi^2 = 21,21$; $p < 0,001$).

2. Доминирующим видом монокультуры у пациенток группы сравнения был *Lactobacillus spp.*, выделенные у 20 (54,05 %) пациенток, в основной группе лактобактерии как монокультура выделена у 10 (10,99 %) пациенток ($\chi^2 = 27,19$; $p < 0,001$).

3. Сочетание пяти видов микроорганизмов в полости матки определено у 9 (9,89 %) пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 2,57$; $p = 0,109$).

4. В составе микробиома пациенток основной группы, определенного путем секвенирования участков гена 16S рРНК, статистически значимо чаще встречаются *Corynebacterium spp.* — ($\chi^2 = 3,98$; $p = 0,046$), *Dialister spp.*, ($\chi^2 = 6,31$; $p = 0,012$), *Eubacterium spp.* и *Bacteroides spp.* ($\chi^2 = 3,94$; $p = 0,047$), *Leptotrichia spp.* ($\chi^2 = 6,96$; $p = 0,008$), *Porphyromonas spp.* ($\chi^2 = 7,50$; $p = 0,006$). Наиболее часто у пациенток основной группы определялась *Prevotella spp.* — у 23 (25,27 %) пациенток, в группе сравнения данный микроорганизм выделен у 1 (2,70 %) женщины ($\chi^2 = 7,83$; $p = 0,006$).

5. У пациенток основной группы отмечены статистически значимые корреляционные связи между *Mycoplasma spp.* и *Burkholderia spp.* ($R = 0,445$), *Mycoplasma spp.* и *Lachnobacterium spp.* ($R = 0,372$), *Streptococcus spp.* и *Sneathia spp.* ($R = 0,429$), *Enterococcus spp.* и *Porphyromonas spp.* ($R = 0,338$), *Enterococcus spp.* и *Parabacteroides spp.* ($R = 0,328$), *Fusobacterium spp.* и *Burkholderia spp.* ($R = 0,414$), *Fusobacterium spp.* и *Lachnobacterium spp.* ($R = 0,336$), *Fusobacterium spp.* и *Odoribacter spp.* ($R = 0,476$), *Fusobacte-*

rium spp. и Morganella spp. ($R = 0,410$), Fusobacterium spp. и Parabacteroides spp. ($R = 0,425$), Fusobacterium spp. и Prevotella spp. ($R = 0,485$), Fusobacterium spp. и Sneathia spp. ($R = 0,449$), Fusobacterium spp. и Enterobacter ($R = 0,336$), Fusobacterium spp. и Morgnella morganii ($R = 0,336$), Fusobacterium spp. и Acidaminococcus ($R = 0,413$), Dialister spp. и Parabacteroides spp. ($R = 0,424$), Dialister spp. и Sneathia spp. ($R = 0,366$), Megasphaera spp. и Parabacteroides spp. ($R = 0,454$), Megasphaera spp. и Prevotella spp. ($R = 0,321$), Megasphaera spp. и Sneathia spp. ($R = 0,373$), Veilonella spp. и Parabacteroides spp. ($R = 0,378$), Veilonella spp. и Prevotella spp. ($R = 0,312$), Peptostreptococcus spp. и Sneathia spp. ($R = 0,390$), Peptostreptococcus spp. и Gardnerella vaginalis ($R = 0,487$), Eubacterium spp. и Morgnella morganii ($R = 0,425$), Eubacterium spp. и Acidaminococcus ($R = 0,349$), Eubacterium spp. и Acinetobacter ($R = 0,317$), Lachnobacterium spp. и Enterobacter ($R = 0,332$), Lachnobacterium spp. и Morgnella morganii ($R = 0,332$), Lachnobacterium spp. и Gardnerella vaginalis ($R = 0,332$), Odoribacter spp. и Acidaminococcus ($R = 0,445$), Morganella spp. и Acidaminococcus ($R = 0,494$), Parabacteroides spp. и Capnocytophaga ($R = 0,339$), Prevotella spp. и Acidaminococcus ($R = 0,323$), Sneathia spp. и Gardnerella vaginalis ($R = 0,308$), Sneathia spp. и Capnocytophaga ($R = 0,390$), Eubacterium spp. и Capnocytophaga ($R = 0,331$), Enterobacter и Morgnella morganii ($R = 0,488$), Acidaminococcus и Morgnella morganii ($R = 0,390$), Pseudomonas и Gardnerella vaginalis ($R = 0,488$). Корреляционные связи средней силы отмечены у пациенток основной группы между Odoribacter spp. и Morgnella morganii ($R = 0,563$), Acidaminococcus и Acinetobacter ($R = 0,570$). В основной группе корреляционные связи средней силы отмечены у пациенток основной группы между Odoribacter spp. и Morgnella morganii ($R = 0,563$), Acidaminococcus и Acinetobacter ($R = 0,570$). Сильная корреляционная связь отмечена между Campylobacter spp. и Eubacterium spp. ($R = 0,702$) у пациенток основной группы.

6. У пациенток группы сравнения отмечены статистически значимые корреляционные связи между Streptococcus spp. и Mycoplasma spp. ($R = 0,362$), Streptococcus spp. и Dialister spp. ($R = 0,345$), Streptococcus spp. и Veilonella spp. ($R = 0,345$), Fusobacterium spp. и Dialister spp. ($R = 0,478$), Fusobacterium spp. и Veilonella spp. ($R = 0,478$), Megasphaera spp. и Peptostreptococcus spp. ($R = 0,471$), Peptostreptococcus spp. и Corynebacterium spp. ($R = 0,471$). Корреляционные связи средней силы отмечены у пациенток группы сравнения между Staphylococcus spp. и Fusobacterium spp. ($R = 0,572$), Dialister spp. и Megasphaera spp. ($R = 0,697$), Dialister spp. и Corynebacterium spp. ($R = 0,697$), Dialister spp. и Peptostreptococcus spp. ($R = 0,697$), Megasphaera spp. и Peptoniphilus spp. ($R = 0,697$), Megasphaera spp. и Klebsiella ($R = 0,697$), Veilonella spp. и Megasphaera spp. ($R = 0,697$), Veilonella spp. и Corynebacterium spp. ($R = 0,697$), Veilonella spp. и Peptostreptococcus spp. ($R = 0,697$), Corynebacterium spp. и Peptostreptococcus spp. ($R = 0,697$), Corynebacte-

rium spp. и *Klebsiella* ($R = 0,697$), *Dialister* spp. и *Peptostreptococcus* spp. ($R = 0,697$), *Peptoniphilus* spp. и *Megasphaera* spp. ($R = 0,697$), *Peptoniphilus* spp. и *Corynebacterium* spp. ($R = 0,697$).

7. Несовпадение видов микроорганизмов в цервикальном канале, выявленных методом ПЦР и полости матки, выявленных методом секвенирования участков гена 16S рНК, достоверно чаще встречается у пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 30,33$; $p < 0,001$).

8. Отсутствие патогенных микроорганизмов в цервикальном канале, выявленных методом ПЦР, ассоциировано с наличием *Lactobacillus* spp. в полости матки у пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 10,99$; $p = 0,001$).

9. При использовании микробиологического метода исследования в микроорганизмы в полости матки статистически значимо чаще выявлялись у пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 17,85$; $p < 0,001$). Для пациенток основной группы характерен массивный рост микроорганизмов, для группы сравнения — скудный ($\chi^2 = 16,50$; $p < 0,001$).

10. В основной группе выявлены микроорганизмы в полости матки методом ПЦР у 21 (55,26 %) пациентки, в группе сравнения — у 7 (16,28 %) ($\chi^2 = 11,89$; $p = 0,001$).

11. Среди пациенток, обследованных методом ПЦР, в цервикальном канале этим же методом выделены микроорганизмы у 22 (57,89 %) пациенток основной группы и 11 (25,58 %) группы сравнения ($\chi^2 = 7,44$; $p = 0,006$). В основной группе достоверно чаще в цервикальном канале выделялись 2 вида микроорганизмов, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 10,59$; $p = 0,001$). Достоверно чаще у пациенток основной группы в цервикальном канале выделялись ДНК *Staphylococcus* spp ($\chi^2 = 10,98$; $p = 0,001$), ДНК *Streptococcus* spp. ($\chi^2 = 5,18$; $p = 0,022$), *M. genitalium* ($\chi^2 = 3,97$; $p = 0,046$).

12. С использованием микробиологического метода микроорганизмы статистически значимо чаще определялись у пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 23,10$; $p < 0,001$). Методом секвенирования 16spрНК микроорганизмы в полости матки определялись с одинаковой частотой, однако у большинства пациенток группы сравнения определялся представитель нормальной микрофлоры влагалища. Полученные результаты указывают на то, что полость матки является нестерильной у пациенток обеих групп.

13. Концентрация ДНК лактобактерий во влагалище выше у пациенток группы сравнения и составила 7,7 (7,0; 8,3) Lg г.э., у пациенток основной группы — 7,2 (6,4; 7,9) Lg г.э. ($z = 3,73$; $p = 0,002$). Статистически значимым для отсутствия воспаления в эндометрии ($p = 0,0018$) является уровень лактобактерий $\geq 7,9$ Lg г.э., AUC составила 0,621 (95 % ДИ 0,553–0,686, чувствительность — 42,00 %; специфичность — 81,80 %; +PV — 80,6 %; -PV — 44,10 %).

14. ДНК семейства *Enterobacteriaceae* выявлена во влагалище у 76 (34,04 %) пациенток основной группы, в группе сравнения у 14 (12,73 %) ($\chi^2 = 14,76$; $p < 0,001$).

15. Общая бактериальная обсемененность влагалища достоверно выше у пациенток с хроническим эндометритом и составляет 8,0 (7,35; 8,52) Lg г.э., у пациенток группы сравнения — 7,4 (6,7; 7,9) Lg г.э. ($z = 3,73$; $p = 0,001$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), AUC составила 0,662 (95 % ДИ 0,592–0,722), значимым для развития хронического эндометрита является общая бактериальная обсемененность влагалища $\geq 8,1$ Lg г.э. (чувствительность — 44,85 %; специфичность — 81,82 %; +PV — 83,6 %; -PV — 41,90 %).

16. Сочетание *Megasphaera* spp. + *Veilonella* spp. + *Dialister* spp. выявлено у 92 (40,00 %) пациенток основной группы и у 27 (24,55 %) — группы сравнения ($\chi^2 = 7,18$; $p = 0,007$). Концентрация ДНК *Megasphaera* spp. + *Veilonella* spp. + *Dialister* spp. составила 4,5 (3,5; 5,7) Lg г.э. у пациенток с хроническим эндометритом и 3,85 (3,3; 4,7) Lg г.э. у женщин группы сравнения ($z = 2,49$; $p = 0,021$). Статистически значимым для развития хронического эндометрита является уровень *Megasphaera* spp. + *Veilonella* spp. + *Dialister* spp. $\geq 5,4$ (чувствительность — 27,44 %; специфичность — 94,74 %; +PV — 90,50 %; -PV — 41,9 %; $p = 0,006$).

17. У пациенток с хроническим эндометритом достоверно чаще выявлялась ДНК *Candida* spp. — в 78 (33,91 %) случаях, у пациенток группы сравнения — в 25 (22,73 %) случаях ($\chi^2 = 3,90$; $p = 0,048$). Концентрация ДНК возбудителя составила 4,0 (3,4; 4,9) Lg г.э. у пациенток с хроническим эндометритом и 3,1 (1,0; 3,4) Lg г.э. у пациенток группы сравнения ($z = 2,57$; $p = 0,009$). Статистически значимым для развития хронического эндометрита является уровень *Candida* spp. $\geq 3,5$ Lg г.э. (чувствительность — 64,44 %; специфичность — 75,00 %; +PV — 85,30 %; -PV — 48,40 %; $p = 0,002$).

18. Параметрами, статистически значимо влияющими на развитие хронического эндометрита, явились уровень лактобактерий $\geq 7,9$ Lg г.э., (OR = 11,36; 95 % ДИ 3,68–35,05, $P < 0,0001$), общая бактериальная обсемененность влагалища $\geq 8,1$ Lg г.э. (OR = 2,16; 95 % ДИ 1,20–3,89; $p = 0,009$), уровень *Candida* spp. $\geq 3,5$ Lg г.э. (OR = 2,92; 95 % ДИ 1,40–6,05; $p = 0,004$), уровень *Megasphaera* spp. + *Veilonella* spp. + *Dialister* spp. $\geq 5,4$ Lg г.э. (OR = 4,47; 95 % ДИ 1,10–18,10; $p = 0,040$).

19. У пациенток основной группы достоверно чаще определялся выраженный анаэробный дисбиоз ($\chi^2 = 6,65$; $p = 0,009$), умеренный смешанный дисбиоз ($\chi^2 = 4,52$; $p = 0,033$). У большинства — 72 (65,45 %) пациенток группы сравнения был абсолютный нормоценоз ($\chi^2 = 15,81$; $p = 0,001$).

20. Концентрация цитокинов достоверно не отличается у пациенток обеих групп, что может свидетельствовать о том, что нарушения иммунного ответа при хроническом эндометрите носят локальный характер и не отражаются на системном уровне цитокинов.

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Алгоритм диагностики хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста

Для диагностики хронического эндометрита необходимо проведение иммуногистохимического исследования эндометрия с целью не только диагностики заболевания, но и определения показаний к гормональному лечению, реабилитационных мероприятий.

Алгоритм диагностики хронического эндометрита

1. Взятие материала для оценки биоценоза влагалища

Для оценки биоценоза влагалища рекомендуется исследовать количество микробных клеток с детекцией результатов в режиме реального времени с помощью ПЦР.

Используемые традиционно методы: микроскопическое исследование и культуральный метод, обладают рядом ограничений. Чувствительность микроскопического метода варьирует от 40 до 90 % и не позволяет идентифицировать ряд микроорганизмов. Культуральный метод не позволяет выявить условно-патогенные микроорганизмы, которые относятся к трудно культивируемым.

ПЦР в реальном времени обладает высокой специфичностью и чувствительностью, позволяет получить результат исследования в короткие сроки и своевременно решить вопрос о необходимости терапии. В данном методе используется ферментативное воспроизведение множества копий фрагментов ДНК возбудителей, которые содержатся в исследуемом биологическом материале. Данное исследование позволяет эффективно и точно оценивать исходное содержание патогенов в биообразце, поскольку даже минимальное содержание ДНК-фрагментов можно увеличить до количеств, легко определяемых обычными методами. Материалом для анализа служат клетки эпителия из соскобов с верхних заднебоковых влагалищных сводов. Забор осуществляется до проведения аспирационной биопсии. Диагностическая специфичность и чувствительность метода составляет 97 %.

2. Аспирационная биопсия эндометрия. Проведение аспирационной биопсии эндометрия осуществляется на 20–21-й день менструального цикла, либо на 7–8-й день после овуляции. После извлечения аспирационного зонда из матки полученный материал помещается во флакон с 10 % забуференным формалином. Флакон маркируется и направляется для проведения иммуногистохимического исследования.

Полученный для иммуногистохимического исследования материал фиксируется в 10 % забуференном формалине в течение 24 часов, затем проводится гистологическая вырезка и помещение в гистологические кассеты. Иммуногистохимическая реакция проводится с использованием первичных моноклональных мышинных антител к CD 56, FoxP3, рецептору прогестерона, эстрогена. Исследование экспрессии изучаемых иммуногистохимических маркеров проводится в пяти неперекрывающихся полях зрения, при увеличении $\times 400$. Поля зрения выбираются в участках максимальной экспрессии изучаемых антител. При выявлении CD56-позитивных NK-лимфоцитов и FoxP3-позитивных T-лимфоцитов производится их подсчет в пяти вышеописанных неперекрывающихся полях зрения и расчет среднего арифметического значения. Экспрессия рецепторов прогестерона и эстрогена определяется отдельно в поверхностном эпителии, железах и строме эндометрия как процент позитивных клеток ко всем клеткам и выражается в среднем арифметическом значении для пяти неперекрывающихся полей зрения.

3. Взятие материала для последующего микробиологического исследования. Зонд-тампон вводится в полость матки непосредственно после аспирационной биопсии, после извлечения помещается в пробирку с транспортной средой. Пробирка маркируется и направляется для бактериологического исследования.

При использовании культурального метода, видовую идентификацию возбудителя в материале и чувствительность к антибактериальным лекарственным средствам проводят с помощью автоматического микробиологического анализатора с использованием диагностических карт для обнаружения грамположительных и грамотрицательных бактерий, анаэробных и микроаэробных бактерий. При обнаружении клинически значимых бактерий в результате исследования указывается характер роста на первичных питательных средах (на среде обогащения), вид выделенных микроорганизмов и результаты полученной антибиотикограммы.

При использовании ПЦР-исследования используются наборы для молекулярно-генетического тестирования в режиме реального времени, позволяющие выявить аэробные и анаэробные микроорганизмы, вирусы, возбудители заболеваний, передаваемых половым путем.

При использовании метода секвенирования 16srRNA проводится комбинированный анализ, сочетающий ПЦР, эндонуклеазную рестрикцию и электрофоретическую детекцию высокой степени разрешения в условиях денатурирующего полиакриламидного геля. Метод метагеномного анализа микробных сообществ используется для определения видового состава доминирующей микрофлоры в клинических образцах с последующим лечением заболеваний и патологических состояний.

Интерпретация полученных при исследовании аспирационной биопсии результатов проводится с учетом всех определенных показателей (таблица 40).

Таблица 40 — Интерпретация результатов

Иммуногистохимический маркер	Результат микробиологического исследования эндометрия	Интерпретация результата
CD56 \geq 9	Отрицательный	Хронический эндометрит есть, нарушение рецепции прогестерона есть, микробного фактора воспаления нет
FoxP3 \geq 0		
ER в железах \geq 44,00 %		
ER в строме \geq 42,00 %		
ER на поверхностном эпителии \geq 2,00 %		
PR в железах \leq 76,00 %		
PR в строме \leq 95,00 %		
PR на поверхности эпителия \leq 76,00		
CD56 \geq 9	Положительный	Хронический эндометрит есть, нарушение рецепции прогестерона есть, микробный фактор воспаления есть
FoxP3 \geq 0		
ER в железах \geq 44,00 %		
ER в строме \geq 42,00%		
ER на поверхностном эпителии \geq 2,00 %		
PR в железах \leq 76,00 %		
PR в строме \leq 95,00 %		
PR на поверхности эпителия \leq 76,00		
CD56 < 9	Отрицательный	Хронического эндометрита нет
FoxP3 = 0		
ER в железах \leq 44,00 %		
ER в строме \leq 42,00 %		
ER на поверхностном эпителии \leq 2,00 %		
PR в железах \geq 76,00 %		
PR в строме \geq 95,00 %		
PR на поверхности эпителия \geq 76,00		

Интерпретация результатов исследования биоценоза влагалища проводится с оценкой количества лактобацилл и условно-патогенных микроорганизмов. Микробиоценоз влагалища оценивается как абсолютный биоценоз, если *Lactobacillus spp.* составляет 80 % общей бактериальной массы, а количество микроорганизмов-ассоциантов при этом составляет менее 10^4 геном-эквивалентов (ГЭ/мл), или 4 lg г.э., если же количество ассоциантов превышает данный порог, то такое состояние расценивается как условный нормоценоз. В случае, если доля *Lactobacillus spp.* составляет 20–80 % от общей бактериальной массы, микробиоценоз расценивается как умеренный дисбиоз. Если доля *Lactobacillus spp.* не превышает 20 % общей бактериальной массы, микробиоценоз расценивают как выраженный дисбиоз. В зависимости от преобладания группы условно-патогенных микроорганизмов, дисбиоз рассматривается как аэробный, анаэробный и смешанный.

Комплексная этапная дифференцированная терапия женщин репродуктивного возраста с хроническим эндометритом

Следует отметить, что на сегодняшний день нет единого подхода к терапии хронического эндометрита.

Для элиминации этиологического фактора рекомендуется антибактериальная терапия. Существуют методики введения антибактериальных средств внутрь полости матки [228]. Однако сложно оценить фармакокинетические особенности данного способа, тем более, что в схему лечения часто дополнительно назначается антибиотик широкого спектра действия, принимаемый per os.

Широко рекомендуются для комбинированного лечения вместе с антибактериальными средствами использование препаратов на основе гиалуроновой кислоты, которая способствует улучшению биодоступности лекарственных средств [229]. Исходя из инструкции по применению, данные препараты направлены на предотвращение формирования спаечного процесса при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза. Использование данных средств без предварительного назначения антибактериальных средств не эффективно и может привести к хронизации воспалительного процесса. Вместе с тем, использование антибактериальных средств без определения этиологического фактора воспаления ассоциировано с ростом резистентных форм микроорганизмов.

Восстановление циркуляции крови в сосудах матки и запуск неоангиогенеза возможно при использовании физиотерапевтических методов, что приведет к последующему постепенному восстановлению и улучшению структуры эндометрия [230].

Назначение гормональной терапии при хроническом эндометрите также должно быть обосновано, поскольку у пациенток с данной патологией различная экспрессия рецепторов половых гормонов [231]. На сегодняшний день отсутствуют данные, какой уровень экспрессии является показанием для назначения гормональной терапии.

В лечении пациенток с хроническим эндометритом должны быть включены средства, направленные на элиминацию установленного возбудителя и направленные на предотвращения неблагоприятных последствий, им вызванных. Используемые методы лечения должны назначаться пациенткам только при наличии показаний и в соответствии с инструкцией по применению.

Хронический эндометрит не сопровождается потерей трудоспособности, экономический урон от заболевания связан с репродуктивными нарушениями, с ним ассоциированными.

Особенно актуальна проблема хронического воспаления эндометрия в расчете эффективности программ ВРТ. Так, у бесплодных пациенток с

хроническим эндометритом частота неудач достигает 71,3 %, в том случае, если есть патология органов малого таза, например миома, — 82,7 % попыток будут неэффективны [232].

Бесплодие и невынашивание беременности продолжает оставаться одной из актуальных проблем медицины, так как определяет недостаточные темпы воспроизводства здорового поколения. Отсутствие тенденции к снижению бесплодия в стране, наряду с возникшим спадом рождаемости, не позволяет выровнять коэффициент фертильности несмотря на активную работу специалистов отрасли.

Так, в Беларуси за 2019 год родился 87 851 ребенок, что для нашей страны является абсолютным минимумом за период с 1945 года [233].

По мнению экспертов ВОЗ, к 2050 году проблема роста патологии репродукции может привести к сокращению количества детей до 15 лет на 40 % и более и потенциально к росту удельного веса пожилых в стране, и как следствие к значительному уменьшению рабочей силы [234]. Появление новых членов общества будет приносить в долгосрочной большую социальную выгоду, превышающие расходы на преодоление проблем репродукции.

Нами проведено лечение 230 пациенток с хроническим эндометритом. Терапия хронического эндометрита подбиралась индивидуально, с учетом установленных патогенетических особенностей на основании результатов микробиологического исследования эндометрия, комплексной оценки биоценоза влагалища, определения уровня гормонов в сыворотке крови и экспрессии рецепторов к ним в эндометрии. Все пациентки, включенные в исследование, выполнили протокол лечения.

С целью повышения эффективности лечения нами разработана комплексная этапная схема терапии женщин с хроническим эндометритом.

Лечение хронического эндометрита у пациенток проводилось по разработанной схеме лечения, включающей несколько этапов:

I этап: Антибактериальная и противовирусная терапия. Тактика определения показаний для назначения антибактериальных лекарственных средств при хроническом эндометрите и дифференцированный выбор антибиотика при наличии показаний.

II этап: Стратегия управления воспалительным процессом при хроническом эндометрите на основании установленных клинико-патогенетических особенностей течения с коррекцией гормональных, иммунологических нарушений и коррекцией дисбиоза матки и влагалища.

III этап: Медицинская реабилитация и прегравидарная подготовка на основании оценки молекулярно-генетических, иммуногистохимических и гормональных показателей.

Целью первого этапа являлась элиминация агента воспаления. Для решения вопроса о проведении антибактериальной терапии и выбора лекарственного средства учитывался метод исследования микробиологического состава эндометрия. Такой подход позволил определить показания

для проведения антибактериальной терапии хронического эндометрита с учетом данных культурального метода, ПЦР, секвенирования 16spРНК.

Учитывая то, что микробиологический состав эндометрия исследовался различными методами, для первого этапа использовались различные подходы.

I этап лечения пациенток, у которых микробиологический состав эндометрия был изучен с помощью культурального метода

Все пациентки с хроническим эндометритом были разделены на группы, в зависимости от результатов микробиологического исследования эндометрия. Бактериологическое исследование материала из полости матки проведено 131 пациентке, рост микроорганизмов получен у 60 (59,41 %) женщин, у 41 (40,59 %) этиологический фактор воспаления не определен, у 4 (3,96 %) определен смешанный фактор воспаления.

Лечение назначалось в зависимости от выявленного микроорганизма и с учетом чувствительности к антибактериальным препаратам.

Терапия пациенток, у которых воспаление вызвано *Enterococcus faecalis* 17 (7,39 %) проводилась препаратами цефалоспоринового ряда.

Так как штамм *Enterococcus faecalis* у пациенток основной группы во всех случаях показал чувствительность к ванкомицину, линезолиду, тайгетциклину, цефалоспорином, для лечения использован препарат цефотаксим (1,0 г 2 раза в сутки каждые 12 часов).

Высокая чувствительность *Escherichia coli* — 12 (92,86 %) у пациенток основной группы получена к амоксициллину/клавулановой кислоте, поэтому 12 (5,33 %) пациенткам основной группы был назначен амоксициллин/клавулановая кислота 875 мг/125 мг 2 раза в сутки. 1 (0,43 %) пациентке с хроническим эндометритом был назначен цефотаксим (1,0 г 2 раза в сутки каждые 12 часов).

Enterococcus faecium в полости матки выделен у 3 (2,97 %) пациенток с хроническим эндометритом, во всех случаях микроорганизм был чувствителен к тетрациклину, поэтому всем пациенткам был назначен доксициклин 100 мг, в первый день 200 мг в 2 приема, со второго дня по 100 мг 1 раз в день внутрь, до 10 дней.

Streptococcus agalactiae выделен в полости матки у 6 (2,61 %) пациенток с хроническим эндометритом, во всех случаях микроорганизм был чувствителен к ципрофлоксацину, поэтому для элиминации возбудителя назначался ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки до 10 дней.

Streptococcus sciuri, выделенный у 3 (1,30 %) пациенток основной группы также был чувствителен к ципрофлоксацину. *Streptococcus warneri*, определенный в полости матки у 2 (0,87 %) пациенток с хроническим эндометритом, во всех случаях был чувствителен к левофлоксацину, поэтому в качестве антибактериальной терапии этим пациенткам назначался левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки до 10 дней.

Воспаление эндометрия, вызванное *Staphylococcus lentus*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hemolyticus*, *Staphylococcus hominis* купировалось назначением ципрофлоксацина.

С учетом чувствительности к антибактериальным средствам, терапия хронического эндометрита, вызванного *Brevudimonas diminuta* и *Klebsiella pneumoniae* проводилась доксициклином.

Терапия хронического эндометрита, ассоциированного с грибами рода *Candida*, у 5 (2,17 %) пациенток проводилась флуконазолом 150 мг 3 дня с интервалом 72 часа (1, 4, 7 день), у 1 (0,43 %) пациентки — натамицином 100 мг внутрь 4 раза в сутки 7 дней. В таблице 41 указаны лекарственные средства, использованные для элиминации этиологического агента воспаления эндометрия.

Таблица 41 — Этиотропная терапия хронического эндометрита на основании микробиологического исследования эндометрия

Этиология	Лекарственное средство	Количество пролеченных пациенток основной группы n (%), N = 230
<i>Enterococcus faecalis</i>	Цефотаксим	17 (7,39 %)
<i>Escherichia coli</i>	Амоксициллин/клавулановая кислота	12 (5,33 %)
	Цефотаксим	1 (0,43 %)
<i>Enterococcus faecium</i>	Доксициклин	3 (2,97 %)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ципрофлоксацин	6 (2,61 %)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Ципрофлоксацин	5 (2,17 %)
<i>Streptococcus sciuri</i>	Ципрофлоксацин	3 (1,30 %)
<i>Streptococcus warneri</i>	Левифлоксацин	2 (0,87 %)
<i>Staphylococcus lentus</i>	Ципрофлоксацин	2 (0,87 %)
<i>Staphylococcus xylosus</i>	Ципрофлоксацин	2 (0,87 %)
<i>Staphylococcus hemolyticus</i>	Ципрофлоксацин	1 (0,43 %)
<i>Staphylococcus hominis</i>	Ципрофлоксацин	2 (0,87 %)
<i>Brevudimonas diminuta</i>	Доксициклин	1 (0,43 %)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Доксициклин	1 (0,43 %)
<i>Candida glabrata</i>	Флуконазол	1 (0,43 %)
<i>Candida albicans</i>	Флуконазол	4 (1,74 %)
	Натамицин	1 (0,43 %)

Следует отметить, что у 26 (86,67 %) пациенток основной группы рост микроорганизмов в полости матки не получен, поэтому антибактериальная терапия не назначалась.

Таким образом, среди пациенток основной группы, у которых этиологический фактор воспаления определен с помощью культурального метода, с учетом чувствительности к антибактериальным средствам, назначалась терапия цефотаксимом у 18 (13,74 %) пациенток, амоксициллином — у 12 (9,16 %), ципрофлоксацином — у 21 (16,03 %), левифлоксацином — у

2 (1,53 %), доксициклином — у 5 (3,82 %). Антимикотическая терапия по результатам культурального исследования назначена 5 (3,82 %) пациенткам.

I этап лечения хронического эндометрита пациенток, у которых микробиологический состав эндометрия был изучен с помощью ПЦР.

В основной группе выявлены микроорганизмы в полости матки методом ПЦР у 17 (44,74 %) пациенток, антибактериальная терапия этим пациенткам назначалась эмпирически с учетом выделенного микроорганизма.

У 13 (5,65 %) пациенток с хроническим эндометритом, вызванным *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.*, антибактериальная терапия проводилась ципрофлоксацином 500 мг 2 раза в сутки до 10 дней. Антибактериальная терапия цефотаксимом назначалась 2 (0,87 %) пациенткам с выделенной ДНК *Enterococcus spp.* в эндометрии. В основной группе 3 (1,30 %) пациенткам, у которых в полости матки была выделена ДНК *C. trachomatis* и *M. genitalium*, в качестве антибактериальной терапии был использован доксициклин 100 мг, в первый день 200 мг в 2 приема, со второго дня по 100 мг 1 раз в день внутрь, до 10 дней.

В основной группе 3 (1,30 %) пациенткам, у которых в полости матки была выделена ДНК цитомегаловируса человека, назначалась терапия валацикловиром 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день внутрь, 5 дней (таблица 42).

Таблица 42 — Этиотропная терапия хронического эндометрита на основании исследования эндометрия методом ПЦР

Этиология	Лекарственное средство	Количество пролеченных пациенток основной группы n (%), N = 230
<i>C. trachomatis</i>	Доксициклин	1 (0,43 %)
CMV	Валацикловир	3 (1,30 %)
<i>Enterococcus spp.</i>	Цефотаксим	2 (0,87 %)
<i>M. genitalium</i>	Доксициклин	2 (0,87 %)
<i>Staphylococcus spp.</i>	Ципрофлоксацин	7 (3,04 %)
<i>Streptococcus spp.</i>	Ципрофлоксацин	6 (2,61 %)

Таким образом, у 85 (36,96 %) пациенток микробиологическое исследование и исследование эндометрия методом ПЦР определило этиологический фактор воспаления, что послужило основанием для назначения этиотропной терапии (таблица 43).

Таблица 43 — Этиотропная терапия хронического эндометрита

Лекарственное средство	Количество пациенток n (%), N = 230
Цефотаксим	20 (8,70 %)
Амоксициллин/клавулановая кислота	12 (5,22 %)
Доксициклин	8 (3,48 %)
Ципрофлоксацин	34 (14,78 %)

Окончание таблицы 43

Лекарственное средство	Количество пациенток n (%), N = 230
Левифлоксацин	2 (0,87 %)
Флуконазол	5 (2,17 %)
Натамицин	1 (0,43 %)
Валацикловир	3 (1,30 %)

В основной группе не выявлены микроорганизмы в полости матки методом ПЦР у 17 (44,74 %) пациенток, антибактериальная терапия не назначалась. Лечение в этой группе пациенток проводили, начиная со второго этапа.

Лечение хронического эндометрита пациенток, у которых микробиологический состав эндометрия был изучен с помощью секвенирования 16spРНК. С использованием молекулярно-генетического исследования с помощью секвенирования 16spРНК обследована 91 (71,09 %) пациентка основной группы и 37 (28,91 %) пациенток группы сравнения. Путем секвенирования участков гена 16S рРНК определен генетический материал микроорганизмов в полости матки у 34 (91,89 %) пациенток без хронического эндометрита и у 83 (91,21 %) пациенток основной группы ($p = 0,722$). Таким образом, у большинства пациенток обеих групп эндометрий не является стерильным. В основной группе отмечено высокое распространение комбинаций бактерий в полости матки, а отсутствие их количественного определения не дает возможности выделить один или несколько микроорганизмов, которым принадлежит ведущая роль в развитии воспаления.

Пациенткам, у которых микробиологический состав эндометрия был изучен с помощью секвенирования 16spРНК, проводилось исследование С-реактивного белка в крови, при его повышении выше 5 мг/мл назначалась антибактериальная терапия. Антибактериальная терапия проведена 17 (18,68 %) пациенткам основной группы, у которых микробиологический состав эндометрия был изучен с помощью секвенирования 16spРНК.

Лечение 74 (81,32 %) пациенток, у которых уровень С-реактивного белка был ниже 5 мг/мл, проводили начиная со второго этапа.

Первый этап терапии хронического эндометрита представлен на рисунке 18.

II этап лечения: Стратегия управления воспалительным процессом при хроническом эндометрите на основании установленных клинкопатогенетических особенностей течения с коррекцией гормональных, иммунологических нарушений и коррекцией дисбиоза матки и влагалища.

II этап лечения: коррекция гормональных нарушений у пациенток с хроническим эндометритом. Выбор тактики лечения осуществлялся дифференцированно, в зависимости от результатов обследования. Среди

пациенток с хроническим эндометритом установлены нарушения уровня половых гормонов.

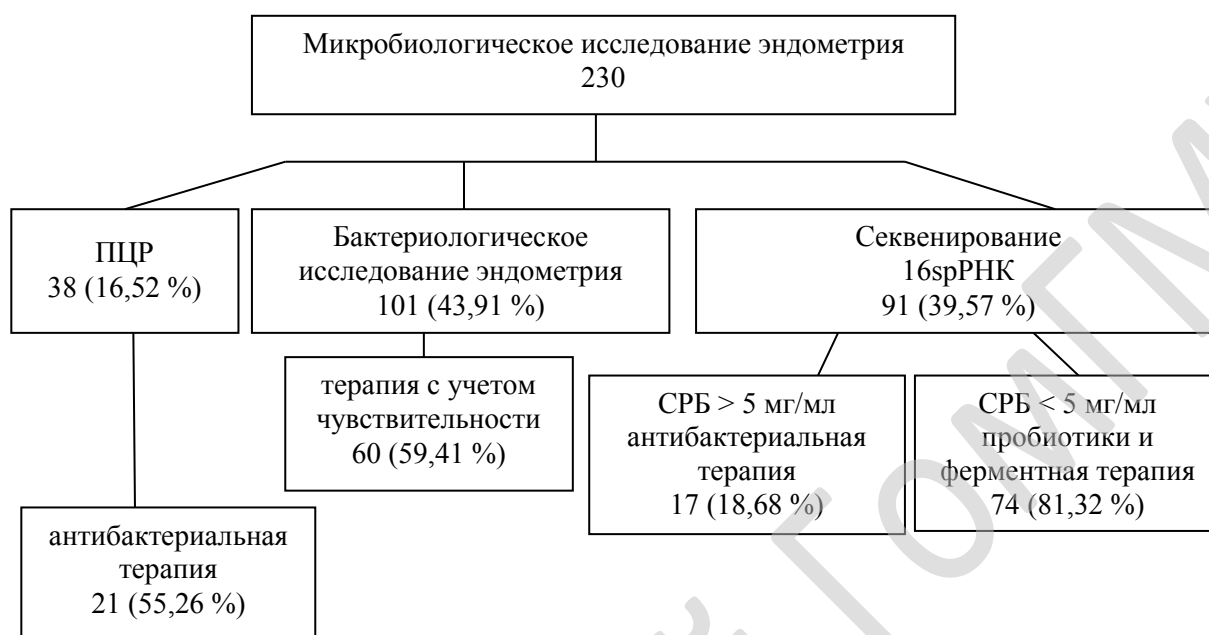


Рисунок 18 — Этиотропное лечение хронического эндометрита

Снижение уровня прогестерона ниже пороговых для лютеиновой фазы значений является показанием для назначения прогестинов. Снижение уровня прогестерона ниже пороговых для лютеиновой фазы значений установлено у 15 (6,52 %) пациенток, им был назначен дидрогестерон 10 мг 2 раза в сутки во вторую фазу менструального цикла.

Установлено, что у пациенток с хроническим эндометритом достаточно часто регистрируется высокий уровень прогестерона в сыворотке крови. Относительный риск развития хронического эндометрита у пациенток с уровнем прогестерона в сыворотке крови $> 2,22$ нмоль/л составляет 1,12 (95 % ДИ 1,048–1,21; $p = 0,001$). Следует отметить, что в группе пациенток с хроническим эндометритом у 24 (10,43 %) женщин было выявлено повышение концентрации прогестерона выше пороговых значений для соответствующей фазы цикла.

На основании полученных данных можно предположить, что перво-степенное значение для развития хронического эндометрита имеет не системный уровень прогестерона, а нарушение механизма его рецепции. При анализе данных экспрессии ER и прогестерона в эндометрии установлено, что у пациенток с хроническим воспалительным процессом в полости матки экспрессия рецептора прогестерона в железах, строме и эпителии достоверно ниже. Таким образом, в гормональной поддержке лютеиновой фазы на основании исследования уровня гормонов в сыворотке крови нуждается 15 (6,52 %) пациенток с хроническим эндометритом.

На основании иммуногистохимического исследования эндометрия установлено, что значимым для развития хронического эндометрита является значение PR в железах и на поверхности эпителия $\leq 76,00\%$, PR в строме $\leq 95,00\%$. Снижение экспрессии рецептора прогестерона в железах, строме и эпителии эндометрия являлось показанием для назначения прогестинов. В основной группе было 147 (63,91 %) пациенток с такими показателями, этим пациенткам назначена гормональная терапия дидрогестероном 10 мг 2 раза в сутки во вторую фазу менструального цикла или прогестероном 100 мг 2 раза в сутки внутрь во вторую фазу менструального цикла в течение 3 месяцев после противовоспалительного лечения.

Пациенткам с другими нарушениями гормонального профиля терапия по показаниям назначалась согласно действующими клиническим протоколам.

Коррекция гормональных нарушений при хроническом эндометрите представлена на рисунке 19.

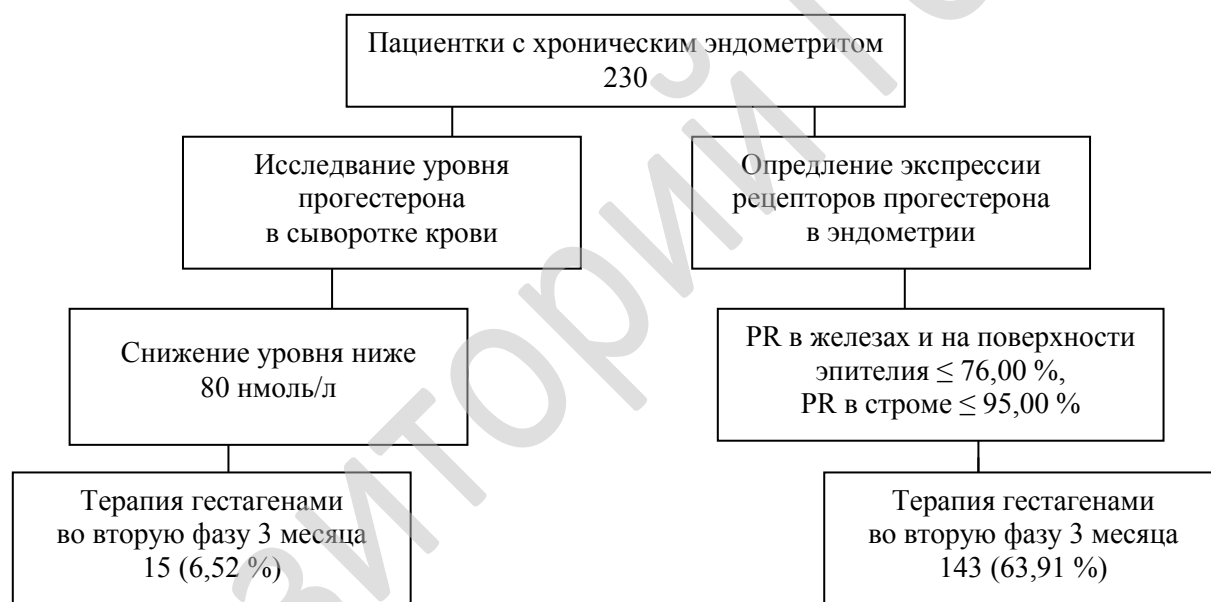


Рисунок 19 — Гормональная терапия хронического эндометрита

Шестидесяти (26,09 %) пациенткам, которым диагностика хронического эндометрита проводилась на основании гистологического исследования, после проведения этиотропной терапии через 1 месяц проводилось исследование уровня АМГФ в сыворотке крови, снижение его уровня $< 9,56$ нг/мл было отмечено у 4 (6,67 %) пациенток. Пациенткам с уровнем АМГФ в сыворотке $< 9,56$ нг/мл назначалась гормональная терапия дидрогестероном 10 мг 2 раза в сутки во вторую фазу менструального цикла в течение 3 месяцев или прогестероном 100 мг 2 раза в такой же промежуток времени.

Простая неатипическая гиперплазия эндометрия выявлена у 15 (6,52 %) пациенток основной группы, всем им назначена терапия гестагенами: 12 (5,22 %) получили гестагены во вторую фазу менструального цикла в течение 6 месяцев, 3 (1,30 %) пациенткам с учетом выполненных репродуктивных планов, была установлена внутриматочная система левоноргестрелом 52 мг. Контроль излеченности проводился через 6 месяцев с помощью аспирационной биопсии эндометрия.

У всех пациенток лечение было эффективным. Полип эндометрия был выявлен у 12 (5,22 %) пациенток, всем им выполнены гистероскопия и полипэктомия.

II этап лечения: противовоспалительная терапия при хроническом эндометрите и отрицательном результате микробиологического исследования эндометрия. У пациенток с хроническим эндометритом отмечена повышенная экспрессия в эндометрии натуральных киллеров и FoxP3 позитивных лимфоцитов — центральных регуляторов иммунного ответа. Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении иммунных механизмов в развитие хронического воспаления. Учитывая, что данные изменения развиваются у пациенток вторично, в ответ на микробный агент, для коррекции нарушений использована ферментная терапия.

Выбор препарата для лечения проводился на основании клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 № 17.

С целью купирования воспаления пациенткам с отрицательными результатами микробиологического исследования эндометрия назначался препарат, содержащий стрептокиназу 15000 МЕ, стрептодорназу 1250 МЕ курс по 1 суппозиторию ректально 3 раза в день 3 дня, по 1 суппозиторию ректально 2 раза в день 3 дня, по 1 суппозиторию ректально 1 раз в день 3 дня (курс лечения 9 дней, 18 суппозиторийев).

Механизм действия препарата основан на том, что стрептокиназа является активатором проэнзима плазминогена, который под влиянием стрептокиназы превращается в плазмин, и способен растворять сгустки крови человека. Стрептодорназа является энзимом, обладающим способностью растворять липкие массы нуклеопротеинов, мертвых клеток или гноя, не влияя при этом на живые клетки и их физиологические функции.

II этап лечения: коррекция нарушений биоценоза у пациенток с хроническим эндометритом. По полученным данным хронический воспалительный процесс в полости матки ассоциирован с различными вариантами дисбиоза влагалища. У пациенток основной группы достоверно чаще определялся выраженный анаэробный дисбиоз ($\chi^2 = 6,65$; $p = 0,009$),

умеренный смешанный дисбиоз ($\chi^2 = 4,52$; $p = 0,033$). У большинства — 72 (65,45 %) пациентки группы сравнения был абсолютный нормоценоз ($\chi^2 = 15,81$; $p = 0,001$). Достоверно чаще у пациенток основной группы в составе микрофлоры влагалища определялись *Megasphaera* spp. + *Veilonella* spp. + *Dialister* spp. и *Candida* spp.

Учитывая, что протективным уровнем лактобактерий, обеспечивающих отсутствие воспаления в эндометрии является уровень $\geq 7,9$ Lg, пациенткам с хроническим эндометритом в составе терапии коррекции дисбиоза влагалища патогенетически обосновано назначение препаратов, содержащих ацидофильные лактобактерии. В предлагаемой нами схеме лечения было использовано лекарственное средство, содержащее *Lactobacillus ghamnosus* и *Lactobacillus reuteri* влагалищного происхождения по 1 капсуле 2 раза в день в течение 10 дней.

Абсолютный нормоценоз у был у 96 (41,74 %) с хроническим эндометритом, коррекция биоценоза влагалища им не проводилась. В основной группе у 91 (39,57 %) пациенток был условный нормоценоз. Учитывая наличие воспаления в эндометрии, пациенткам основной группы назначалась коррекция и условного нормоценоза. Для лечения данных пациенток использовано лекарственное средство хлогексидина биглюконат 16 мг по 1 суппозиторию 2 раза в день 5 дней.

В основной группе у 24 (10,43 %) пациенток диагностирован выраженный анаэробный дисбиоз, лечение проводилось по схеме: клиндамицин, крем 2 % 5,0 интравагинально в течение 7 дней, на втором этапе назначалось лекарственное средство, содержащее лактобактерии ацидофильные по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 10 дней. У 6 (2,61 %) пациенток с хроническим эндометритом был умеренный анаэробный дисбиоз, для лечения пациенток использована двухэтапная схема, на 1 этапе использовалось лекарственное средство хлогексидина биглюконат 16 мг по 1 суппозиторию 2 раза в день 10 дней, на втором этапе — препарат, содержащий лактобактерии ацидофильные по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 10 дней. Умеренный смешанный дисбиоз был у 12 (5,22 %) пациенток основной группы, умеренный аэробный — у 1 (0,43 %) пациентки. Пациенткам, у которых дисбиоз ассоциирован с грибами рода *Candida*, назначался натамицин, вагинальные суппозитории, 100 мг 1 раз в сутки 6 дней. Если дисбиоз не сопровождался превышением нормальной концентрации ДНК *Candida* spp., терапия проводилась препаратом хлогексидина биглюконат 16 мг по 1 суппозиторию 2 раза в день 10 дней. Коррекция нарушений биоценоза влагалища у пациенток с хроническим эндометритом представлена на рисунке 20.

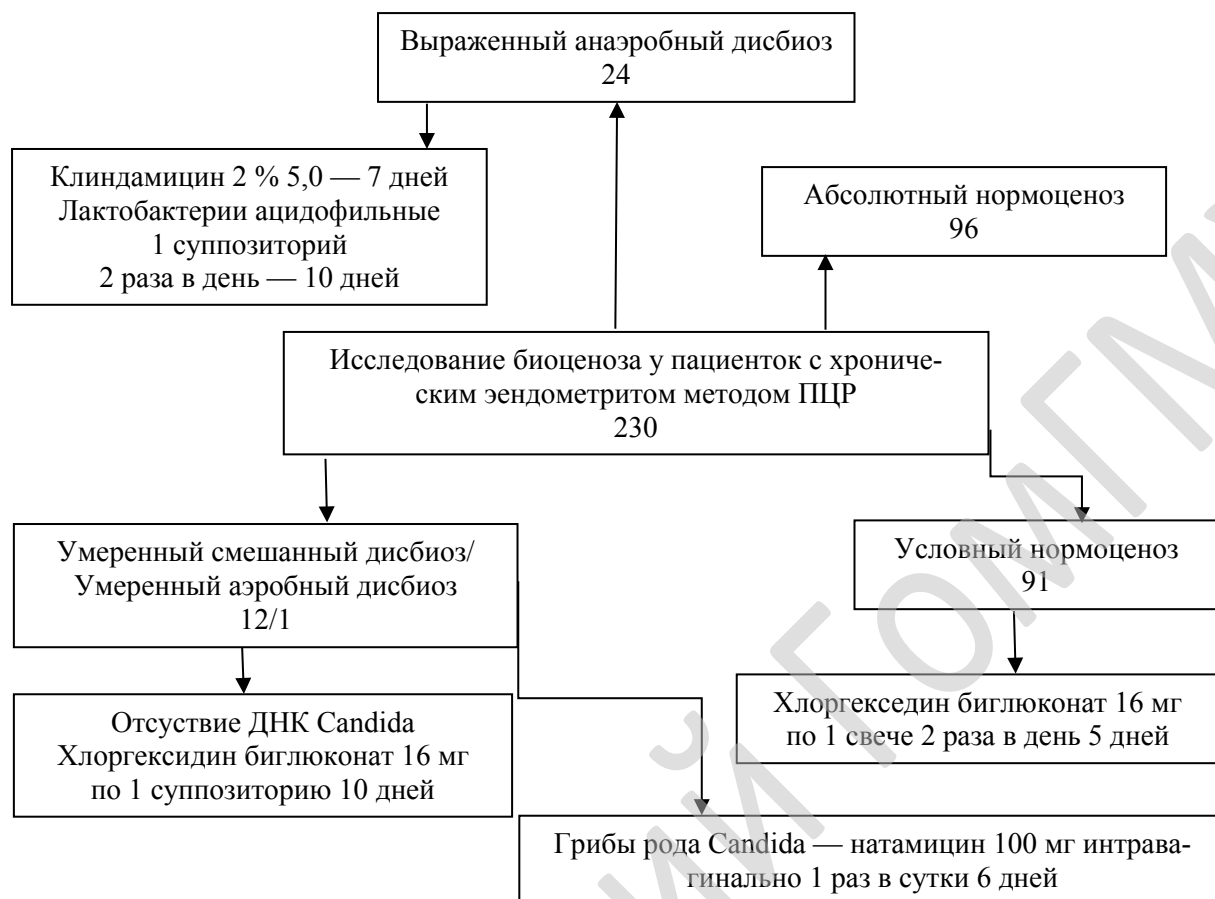


Рисунок 20 — Коррекция нарушений биоценоза влагалища у пациенток основной группы

III этап: реабилитация и прегравидарная подготовка на основании оценки молекулярно-генетических, иммуногистохимических и гормональных показателей.

Физиотерапевтическое лечение

Пациенткам для третьего этапа лечения использовано воздействие переменным низкочастотным магнитным полем (курс лечения 10 процедур).

Контроль излеченности

Контрольное исследование биоценоза влагалища выполнено 165 (71,44 %) пациенткам основной группы, иммуногистохимическое исследование эндометрия в качестве контроля излеченности проведено 27 (11,74 %) пациенткам, морфологическое исследование эндометрия для контроля излеченности выполнено 69 (30,00 %) женщинам. Таким образом, на основании исследования биопсия эндометрия для контроля излеченности проводилась 96 (41,74 %) пациенткам основной группы.

У 67 (29,13 %) пациенток основной группы, которым контроль излеченности проводился с помощью морфологического исследования эндометрия, отмечено отсутствие признаков хронического эндометрита.

Иммуногистохимическое исследование эндометрия для контроля излеченности выполнено 27 (11,74 %) пациенткам. Результаты исследования до и после лечения представлены в таблице (таблица 44).

Таблица 44 — Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия у пациенток основной группы до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения	Достоверность различий между группами
CD56	13,00 (11,00; 18,00)	0,00 (0,00; 6,00)	$Z = 5,389; p < 0,001$
FoxP3	3,00 (1,00; 4,00)	0,00 (0,00; 0,00)	$Z = 4,21; p = 0,001$
ER в железах	56,00 (44,00; 76,00)	32,00 (10,00; 44,00)	$Z = 2,67; p = 0,006$
ER в строме	34,00 (10,00; 45,00)	14,00 (8,00; 45,00)	$Z = -2,77; p = 0,005$
ER на поверхности эпителия	23,00 (10,00; 100,00)	13,00 (11,00; 55,00)	$Z = 1,28; p = 0,190$
PR в железах эндометрия	54,00 (44,00; 78,00)	80,00 (68,00; 93,30)	$Z = 3,24; p = 0,0007$
PR в строме	84,00 (64,00; 96,00)	98,00 (87,00; 98,00)	$Z = -2,24; p = 0,032$
PR на поверхности эпителия	67,00 (46,00; 87,00)	88,00 (70,00; 94,00)	$Z = -2,47; p = 0,011$

Таким образом, комплексное этапное лечение хронического эндометрита приводит к нормализации клинически значимых показателей иммунного и рецепторного статусов эндометрия.

Среди пациенток основной группы 134 (58,26 %) контрольное исследование биоптатов эндометрия не проводилось, им предложено контрольное исследование АМГФ в сыворотке крови. Отказались от контрольного исследования 12 (8,96 %) пациенток, таким образом, контроль гликоделина в крови проведен 122 (53,04 %) женщинам с хроническим эндометритом (таблица 45).

Таблица 45 — Результаты контрольного исследования альфа-2-микроглобулина фертильности в сыворотке крови до и после лечения

Показатель	До лечения N = 230	После лечения N = 122	Достоверность различий между группами
α-2 микроглобулин фертильности (нг/мл)	12,77 (0,00; 24,44)	15,27 (10,71; 24,07)	$Z = -6,01; p < 0,001$

Уровень АМГФ в сыворотке крови у пациенток с хроническим эндометритом составлял 12,77 (0,00; 24,44), после лечения — 15,27 (10,71; 24,07) ($Z = -6,01; p < 0,001$).

Эффективность лечения не отличалась среди пациенток, у которых выявление этиологического фактора воспаления проводилось разными ме-

тодами. Полученные результаты свидетельствуют о том, что диагностический поиск возбудителя может быть выполнен любым из доступных способов диагностики, что позволяет избежать необоснованного назначения антибактериальных средств.

Контрольное исследование биоценоза влагалища выполнено 134 (58,26 %) пациенткам основной группы. В основной группе у 96 (41,74 %) женщин был абсолютный нормоценоз, им лечение и контрольное исследование не проводилось. Среди пациенток с хроническим эндометритом у 91 (39,57 %) был условный нормоценоз, контрольное исследование выполнено 86 (37,39 %), после лечения у всех пациенток биоценоз влагалища нормализовался.

В основной группе у 24 (10,43 %) пациенток были такие нарушения биоценоза, как умеренный анаэробный дисбиоз, умеренный смешанный дисбиоз, умеренный аэробный дисбиоз, после лечения у всех пациенток отмечена нормализация биоценоза влагалища.

В основной группе выраженный анаэробный дисбиоз выявлен у 19 (8,26 %) пациенток, при контрольном исследовании после лечения у 18 (7,83 %) пациенток выявлен абсолютный нормоценоз, у 1 (0,43 %) — условный нормоценоз.

Таким образом, предложенная этапная схема лечения позволила осуществить дифференцированный подход с прицельным воздействием на ведущие патогенетические механизмы течения заболевания в каждой конкретной ситуации, за счет чего показала высокую эффективность.

Так у пролеченных женщин во всех случаях удалось добиться нормализации биоценоза влагалища, у 25 (88,89 %) установлена нормализация иммуногистохимических маркеров, у 67 (97,10 %) — нормализация морфологических структур эндометрия, что свидетельствует о преодолении состояния хронического эндометрита.

Нормализация уровня АМГФ в сыворотке крови установлена у 114 (93,40 %) пациенток, что свидетельствует о восстановлении рецептивной функции эндометрия и подтвердилось репродуктивными исходами после завершения лечения.

III этап: прегравидарная подготовка

Всем пациенткам, заинтересованным в наступлении беременности, назначалась прегравидарная подготовка: фолиевая кислота 1 мг 1 раз в сутки, йодид калия 200 мкг в сутки.

Репродуктивные исходы у пациенток с хроническим эндометритом после лечения

В основной группе у 187 (81,30 %) женщин была патология репродуктивной функции. После лечения без применения дополнительных методов беременность в течение 2 лет наступила у 28 (14,97 %) пациен-

ток. В таблице указаны результаты лечения в указанной группе женщин (таблица 46). У 10 (4,35 %) пациенток основной группы и у 9 (8,18 %) контрольной в течение 6 месяцев наступила беременность, у оставшейся части пациенток результаты лечения оценивались в течение 2 лет.

Таблица 46 — Количество беременностей у пациенток с хроническим эндометритом и патологией репродуктивной функции после проведенного лечения

Патология репродукции, количество пациенток	Наступила беременность
Одна замершая беременность (N = 15)	8 (53,33 %)
Две замершие беременности (N = 5)	2 (40,00 %)
Три замершие беременности (N = 3)	—
Аntenатальная гибель плода (N = 3)	2 (40,00 %)
Бесплодие первичное (N = 48)	4 (8,33 %)
Вторичное бесплодие (N = 89)	10 (11,24 %)
Преждевременные роды, ранняя неонатальная гибель плода (N = 1)	—
Преждевременные роды+самопроизвольный выкидыш (N = 2)	—
Самопроизвольный выкидыш (N = 21)	2 (9,51 %)

В лечении патологии репродукции наибольшую эффективность лечение хронического эндометрита имело у пациенток с замершей беременностью в анамнезе, беременность наступила у 10 (43,48 %) пациенток, у всех завершилась срочными родами.

Также лечение хронического эндометрита оказало благоприятный эффект на репродуктивную функцию у пациенток с антенатальной гибелью плода — у 2 (40,00 %) беременность наступила и завершилась срочными родами. Среди пациенток с бесплодием у 14 (10,22 %) наступила беременность, у 12 (8,76 %) беременность завершилась срочными родами. Среди пациенток с вторичным бесплодием и хроническим эндометритом у 2 беременностей был неблагоприятный исход: у 1 (1,12 %) выявлен порок развития плода — трисомия по 21-й хромосоме, беременность прервана, у 1 (1,12 %) пациентки с двумя попытками ЭКО в анамнезе наступила трубная беременность, выполнена лапароскопия, тубэктомия.

Отмечена высокая эффективность лечения хронического эндометрита у пациенток с замершей беременностью в анамнезе.

Клинический пример 1: Пациентка К. 34 года, жительница г. Гомеля, обратилась в апреле 2017 года с диагнозом: Бесплодие вторичное 3 года.

Наследственность: неотягощена.

Анамнез: хронический гастрит.

Гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, регулярные, по 4–6 дней через 28 дней, умеренные, безболезненные.

Беременности: первая в 2000 году, в первом браке, закончилась срочными родами; вторая в 2013 году, замершая беременность в сроке 9 недель, во втором браке.

Гинекологические заболевания: Отрицает. Контрацепция после замершей беременности в течение 6 месяцев с использованием комбинированных оральных контрацептивов.

Жалобы при обращении предъявляет на отсутствие беременности в течение 2,5 лет.

Анамнез заболевания: считает себя больной около 3 лет, когда после медикаментозного прерывания беременности беременность не наступала. Обратилась к врачу 1,5 года назад, проводилось УЗИ органов малого таза, исследование уровня половых гормонов, исследовалась спермограмма мужа. Патологии при исследованиях не выявлено.

Осмотр. Наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу. Шейка матки розового цвета, патологических выделений нет. Матка кпереди, нормальных размеров, придатки не определяются, область их безболезненна.

Клинический диагноз: Бесплодие вторичное 2,5 года. ОАГА (замершая беременность в сроке 9 недель в 2013 году).

Рекомендовано обследование.

Результаты обследования: IL-1 — 0 пг/мл, IL-2 — 0 пг/мл, гамма-ИФН — 17 пг/мл, альфа-ФНО — 0 пг/мл, ЛГ — 3,7097 Мме/мл, ФСГ — 5,9259 Мме/мл, пролактин — 122,73 Мме/мл, тестостерон — 3,2295 нмоль/л, эстрадиол 0,23913 нмоль/л, прогестерон 267,9 нмоль/л, АМГФ в сыворотке крови — 0 нг/мл.

При исследовании биоценоза влагалища диагностирован условный нормоценоз.

Данные иммуногистохимического исследования эндометрия: экспрессия CD56 — 19 клеток в поле зрения, FoxP3 — 1 в поле зрения, PGRCM1 — 0.

ER: в железах 87 %, в строме 54 %, на поверхности эпителия 100 %.

PR: в железах 34 %, в строме 56 %, на поверхности эпителия 76 %.

АМГФ в биоптате эндометрия 0 (нг/мл).

Микробиологическое исследование эндометрия: Staphylococcus epidermidis, массивный рост. Резистентен к пенициллинам.

Гистологическое исследование: эндометрий в стадии секреции с фиброзированием стромы и косвенными признаками хронического эндометрита.

Пациентке назначено этапное лечение: ципрофлоксацин 500 мг 2 раза до 10 дней, хлогексидина биглюконат 16 мг по 1 суппозиторию 2 раза в день 5 дней, переменное низкочастотное магнитное поле, терапия гестагенами 3 месяца.

При контрольном исследовании биоценоза влагалища — абсолютный нормоценоз, уровень АМГФ в сыворотке крови 34,37 нг/мл.

Прегавидарная подготовка: фолиевая кислота 1 мг 1 раз в сутки, йодид калия 200 мкг в сутки.

Беременность наступила в течение 6 месяцев, завершилась срочными родами.

Интерес случая заключается в следующем:

1. У пациентки отмечен повышенный уровень прогестерона 267,9 нмоль/л, при этом в эндометрии отмечено снижение экспрессии рецептора прогестерона и отсутствие PGRСM1.

2. Отсутствие беременности в данном случае было связано с нарушением рецепции прогестерона, которое приводило к нарушению механизмов имплантации.

3. Проведенное микробиологическое исследование показало наличие микробного фактора воспаления, чувствительного к антибактериальным препаратам, не являющегося препаратом первой линии для лечения воспалительных заболеваний органов малого таза.

4. После противовоспалительного лечения назначена гормональная терапия, после проведенного лечения функциональное состояние эндометрия нормализовалось.

Таким образом, разработанный метод лечения показал свою эффективность, в том числе, в репродуктивных исходах пациенток, заинтересованных в наступлении беременности.

Мероприятия по прегавидарной подготовке и профилактике у женщин с хроническим эндометритом

Всем пациенткам, заинтересованным в наступлении беременности, назначалась прегавидарная подготовка: фолиевая кислота 1 мг 1 раз в сутки, йодид калия 200 мкг в сутки.

При наступлении беременности до 12 недель беременности пациентка с хроническим эндометритом в анамнезе должна пройти полное клинико-лабораторное обследование с консультативными заключениями врачей — специалистов.

Пациентка с хроническим эндометритом в анамнезе наблюдается в группе риска по инфицированию и по развитию фетоплацентарной недостаточности. Наблюдение осуществляется на основании клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 № 17.

Пациенткам проводят исследование С-реактивного белка 1 раз в 28 дней. При каждой явке в женскую консультацию определяют высоту стояния дна матки; доплерометрия маточных сосудов при ультразвуко-

вом исследовании проводится в 18–20 недель, УЗИ плода и доплерометрия маточных сосудов — в 26–28 недель. Для профилактики фетоплацентарной недостаточности назначаются: ацетилсалициловая кислота внутрь по 75 мг/сутки с 12 до 36 недель, препараты магния внутрь по 300 мг/сутки курсами с 12 недель, лекарственные средства, улучшающие кровоток в тканях: пентоксифиллин, дипиридамол — курсами по 10 дней каждого месяца с 12 недель.

Экономическая эффективность использования этапной дифференцированной схемы лечения хронического эндометрита

Хронический эндометрит не относится к заболеваниям, которое сопровождается утратой трудоспособности, преждевременной смертностью, при которых общество несет экономические потери. Поэтому экономическую эффективность определяли как уменьшение затрат государства на профилактику, диагностику, амбулаторное, стационарное и санаторно-курортное лечение, а также на реабилитацию.

Затраты на лечение рассчитывались на основании протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 № 17.

Так, при использовании базовой технологии антибактериальная терапия проводится всем пациенткам, при использовании предлагаемой технологии — 98 (42,61 %). Ферментная терапия при использовании базовой технологии назначается всем пациенткам, при использовании предлагаемой технологии — 132 (57,39 %). Экономия в лечении одной пациентки составит 27 рублей 16 копеек.

Выводы:

1. Гетерогенность возбудителей хронического воспаления в слизистой матки диктует необходимость проведения целенаправленной лабораторной диагностики этиологического фактора воспаления и структурных и функциональных изменений эндометрия, ими вызванных. Эмпирическая терапия антибактериальными препаратами не обладает эффективностью при отсутствии индивидуального подхода с применением углубленного обоснованного обследования.

2. Иммуногистохимическое исследование эндометрия позволяет оценить степень нарушения гормональной рецепции и определить показания для гормональной терапии.

3. Разработана этапная схема комбинированного лечения женщин репродуктивного возраста с различными вариантами клинического течения хронического эндометрита, позволяющая сформировать концепцию лече-

ния, учитывающую этиопатогенетический механизм инфекционного процесса. Разработанная схема комбинированного лечения позволяет добиться статистически значимой высокой эффективности лечения и значимо улучшить репродуктивные исходы у данных пациенток.

4. Установлена высокая эффективность лечения и нормализация клинико-лабораторных показателей. После лечения у пациенток с хроническим эндометритом отмечено статистически значимое снижение экспрессии CD56 ($Z = 5,389$; $p < 0,001$), FoxP3 ($Z = 4,21$; $p = 0,001$). Установлена нормализация гормональной рецепции в эндометрии заключающаяся в снижении экспрессии ER в железах (с 56,00 (44,00; 76,00) до 32,00 (10,00; 44,00) ($Z = 2,67$; $p = 0,006$), ER в строме с 34,00 (10,00; 45,00) до 14,00 (8,00; 45,00) ($Z = -2,77$; $p = 0,005$). Установлено повышение экспрессии PR в железах эндометрия с 54,00 (44,00; 78,00) до 80,00 (68,00; 93,30) ($Z = 1,28$; $p = 0,190$), PR в строме с 84,00 (64,00; 96,00) до 98,00 (87,00; 98,00) ($Z = -2,24$; $p = 0,032$), PR на поверхности эпителия с 67,00 (46,00; 87,00) до 88,00 (70,00; 94,00) ($Z = -2,47$; $p = 0,011$). Отмечено статистически значимое повышение уровня АМГФ в сыворотке крови, что свидетельствует о нормализации функционального состояния эндометрия.

5. Наибольшую эффективность в коррекции репродуктивных нарушений разработанный метод лечения продемонстрировал у пациенток с замершей беременностью (43,48 %) в анамнезе и антенатальной гибелью плода (40 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентки с хроническим эндометритом представляют собой сложный контингент больных с высокой частотой соматической патологии — 77,39 % ($p < 0,001$), репродуктивных нарушений — 81,30 % ($p < 0,001$), инфекций, передаваемых половым путем ($p = 0,024$). Статистически значимо чаще у пациенток с хроническим воспалением эндометрия встречается бесплодие — у 137 (59,57 %) пациенток ($p < 0,001$) [234, 235, 236]. Также следует отметить, что пациентки с хроническим эндометритом и бесплодием статистически значимо чаще использовали ВРТ ($p = 0,014$). Особый интерес представляют полученные данные в связи с тем, что биопсия эндометрия не является обязательной процедурой перед ВРТ, вследствие чего не диагностированный воспалительный процесс может приводить к снижению эффекта процедуры [237, 238].

У пациенток с хроническим эндометритом статистически значимо выше экспрессия в эндометрии естественных киллеров и FoxP3 позитивных лимфоцитов, что свидетельствует о нарушении локального иммунитета, которое особенно неблагоприятно для развития эмбриона [239, 240].

Хронический воспалительный процесс в полости матки сопровождается нарушением рецепции гормонов. Так, у пациенток с хроническим эндометритом отмечена статистически значимо более высокая концентрация прогестерона в крови ($p = 0,006$), при этом в эндометрии экспрессия рецепторов прогестерона статистически значимо ниже как в эпителии ($p = 0,001$), так и в строме ($p = 0,02$) и на поверхностном эпителии ($p = 0,001$). У пациенток с хроническим воспалением эндометрия нарушена продукция PGRMC1 ($p < 0,001$), что еще более усугубляет нарушение метаболизма прогестерона. Кроме этого, у пациенток с хроническим эндометритом отмечается локальная гиперэстрогения, которая не только способствует нарушению имплантационной способности слизистой, но и является предрасполагающим фактором для развития гиперпластических процессов эндометрия, которые статистически значимо чаще выявлены у пациенток основной группы ($p < 0,001$). Иммуногистохимическое исследование эндометрия позволяет оценить степень нарушения гормональной рецепции и определить показания для гормональной терапии [241, 242, 243, 244].

Полость матки не является стерильной ни у пациенток основной, ни контрольной группы. С помощью метода секвенирования участков гена 16S рРНК определен генетический материал микроорганизмов в полости матки у 34 (91,89 %) пациенток без хронического эндометрита и у 83 (91,21 %) пациенток основной группы ($p = 0,72$). Однако у большинства — 70,27 % пациенток группы сравнения выделен один вид микроорганизмов ($p < 0,001$), в основной группе у 52,75 % определено сочетание четырех и более микроорганизмов ($p < 0,001$). В составе микробиома эндометрия па-

циенток основной группы, определенного путем секвенирования участков гена 16S рРНК, статистически значимо чаще встречаются *Corynebacterium* spp. ($p = 0,046$), *Dialister* spp., ($p = 0,012$), *Eubacterium* spp. и *Bacteroides* spp. ($p = 0,047$). *Leptotrichia* spp. ($p = 0,008$), *Porphyromonas* spp. ($p = 0,006$). Наиболее часто у пациенток основной группы определялась *Prevotella* spp. — у 23 (25,27 %) пациенток, в группе сравнения данный микроорганизм выделен у 1 (2,70 %) женщины ($p = 0,006$). У пациенток с хроническим эндометритом отмечена статистически значимо более высокая частота несовпадения видов микроорганизмов в цервикальном канале, выявленных методом ПЦР и полости матки, выявленных методом секвенирования участков гена 16S рРНК ($p < 0,001$), что может приводить к неправильному выбору терапии.

При использовании микробиологического метода исследования, микроорганизмы в полости матки статистически значимо чаще выявлялись у пациенток с хроническим эндометритом ($p < 0,001$), при этом у пациенток с воспалением эндометрия характерен массивный рост микроорганизмов, у пациенток группы сравнения — скудный ($p < 0,001$). Различия в частоте обнаружения микроорганизмов с помощью микробиологического метода и аппликонного секветрования можно объяснить наличием в составе микробиома полости матки труднокультивируемых микроорганизмов.

Методом ПЦР в основной группе выявлены микроорганизмы в полости матки у 21 (55,26 %) пациенток, в группе сравнения — у 7 (16,28 %) ($p = 0,001$).

Полученные результаты указывают на то, что полость матки является нестерильной у пациенток обеих групп [246, 247, 248].

Хронический воспалительный процесс в полости матки ассоциирован с дисбиотическими процессами во влагалище: снижением концентрации ДНК лактобактерий ($p = 0,002$), статистически значимо более высокой общей бактериальной обсемененностью влагалища ($p = 0,001$), значимо более высокой концентрацией *Megasphaera* spp. + *Veilonella* spp. + *Dialister* spp. ($p = 0,007$), *Candida* spp. ($p = 0,048$). В целом, у пациенток основной группы достоверно чаще определялся выраженный анаэробный дисбиоз ($p = 0,009$), умеренный смешанный дисбиоз ($p = 0,033$). У большинства пациенток группы сравнения был абсолютный нормоценоз ($p = 0,001$) [249, 250].

Концентрация цитокинов в сыворотке крови достоверно не отличается у пациенток обеих групп, что может свидетельствовать о том, что нарушения иммунного ответа при хроническом эндометрите носят локальный характер и не отражаются на системном уровне цитокинов [243].

Гетерогенность возбудителей хронического воспаления в слизистой матки диктует необходимость проведения целенаправленной лабораторной диагностики этиологического фактора воспаления и структурных и функциональных изменений эндометрия, ими вызванных. Эмпирическая тера-

пия антибактериальными препаратами не обладает эффективностью при отсутствии индивидуального подхода с применением углубленного обоснованного обследования.

Разработана этапная схема комбинированного лечения женщин репродуктивного возраста с различными вариантами клинического течения хронического эндометрита, позволяющая сформировать концепцию лечения, учитывающую этиопатогенетический механизм инфекционного процесса. Этапное комбинированное лечение позволяет добиться статистически значимой высокой эффективности лечения и значимо улучшить репродуктивные исходы у данных пациенток [251, 252].

Наибольшую эффективность в коррекции репродуктивных нарушений разработанный метод лечения продемонстрировал у пациенток с замершей беременностью (43,48 %) в анамнезе и антенатальной гибелью плода (40 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Цаллагова, Л. В. Роль хронического эндометрита в генезе бесплодия / Л. В. Цаллагова, И. В. Кабулова, И. А. Золоева // Кубанский научный вестник. — 2014. — 4 (146). — С. 131–135.

2. The reability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J. C. Kaisus [et al.] // Human Reproduction. — 2012. — Vol. 27. — P. 153–158.

3. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotictherapy / E. Cicinelli [et al.] // Human Reproduction. — 2015. — Vol. 30, № 2. — P. 323–330.

4. Овчарук, Э. А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции (обзор литературы) / Э. А. Овчарук // Вестник новых медицинских технологий. — 2013. — № 1. — С. 1–11.

5. Moffett, A. First do no harm: uterine NK cells in assisted reproduction / A. Moffett, N. Shreeve // Human Reproduction. — 2015. — Vol. 30. — P. 1519–1525.

6. Moffett, A. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface / A. Moffett, F. Colucci // The Journal of Clinical Investigation. — 2014. — Vol. 124. — P. 1872–1879.

7. Omenetti, S. The Treg/Th17 axis: a dynamic balance regulated by the gut microbiome / S. Omenetti, T. T. Pizarro // Frontiers in Immunology. — 2015. — Vol. 6. — P. 639.

8. Исследование роли альфа2-микроглобулина фертильности (гликоделина) в репродукции человека / Н. А. Старосветская [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2012. — № 1. — С. 8–13.

9. Kurman, R. J. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Seventh Edition / R. J. Kurman, L. H. E. Brigitte, M. Ronnett. — Springer Nature Switzerland: Springer, 2019. — 1512 p.

10. Подготовка к лечению бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения при сниженном овариальном резерве — PRE- IVF TIDOR / Э. В. Вартамян [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 8. — С. 134–142.

11. Yayla, A. C. Association of basal serum androgen levels with ovarian response and ICSI cycle outcome / A. C. Yayla // International Journal of Medical Sciences. — 2018. — № 187(2). — P. 409–415.

12. The effect of dehydroepiandrosterone supplementation on ovarian response is associated with androgen receptor in diminished ovarian reserve women / Q. Hu [et al.] // Journal of Ovarian Research. — 2017. — № 10 (1). — P. 32.

13. Бурдули, А. Г. Андрогеновый статус у пациенток в программах ЭКО / А. Г. Бурдули // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 3. — С. 10–17.

14. Progesterone inhibits in-vitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblastin women with recurrent pregnancy loss / B. C. Choi [et al.] // *Human Reproduction*. — 2000. — Vol. 15, suppl 1. — P. 46–59.

15. Effect on endometrial histology and pharmacokinetics of different dose regimens of progesterone vaginal pessaries, in comparison with progesterone vaginal gel and placebo / I. J. M. Duijkers [et al.] // *Human Reproduction*. — 2018. — Vol. 33, № 11. — P. 2131–2140.

16. The slow growing embryo and premature progesterone elevation: compounding factors for embryo-endometrial asynchrony / M. W. Healy [et al.] // *Human Reproduction*. — 2016. — Vol. 6. — P. 1–6.

17. Basal serum progesterone and history of elevated progesterone on the day of hCG administration are significant predictors of late follicular progesterone elevation in GnRH antagonist IVF cycles / C. A. Venetis [et al.] // *Human Reproduction*. — 2016. — Vol. 31, № 8. — P. 1859–1865.

18. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60000 cycles / C. A. Venetis [et al.] // *Human Reproduction Update*. — 2013. — Vol. 19, № 5. — P. 433–457.

19. The high concentration of progesterone is harmful for endometrial receptivity and decidualization / Y. X. Liang [et al.] *Scientific Reports*. — 2018. — Vol. 8. — P. 712.

20. Regulatory mechanisms of endometrial decidualization and pregnancy-related diseases / Y. Sang [et al.] // *Acta Biochim Biophys Sin*. — 2020. — Vol. 52(2). — P. 105–115.

21. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology / B. Patel [et al.] // *Human Reproduction Update*. — 2015. — Vol. 21, № 2. — P. 155–173.

22. Progesterone stimulates mitochondrial activity with subsequent inhibition of apoptosis in MCF-10A benign breast epithelial cells / M. A. Behera [et al.] // *The American Journal of Physiology: Endocrinology & Metabolism*. — 2009. — Vol. 297. — P. E1089–E1096.

23. Modulation of ATP-induced calcium signaling by progesterone in T47D-Y breast cancer cells / K. L. Lee [et al.] // *Molecular Cell Endocrinology*. — 2010. — Vol. 319. — P. 109–115.

24. Human homologs of the putative G protein-coupled membrane progesterin receptors localize to the endoplasmic reticulum and are not activated by progesterone / T. Krietsch [et al.] // *Molecular Endocrinology*. — 2006. — Vol. 20. — P. 3146–3164.

25. Associations of pregnancy-related factors and birth characteristics with risk of endometrial cancer: A Nordic population-based case-control study / B. Trabert [et al.] // *International Journal of Cancer*. — 2019. — Vol. 146. — P. 1523–1531.

26. A mouse model to dissect progesterone signaling in the female reproductive tract and mammary gland / R. Fernandez-Valdivia [et al.] // *Genesis*. — 2010. — Vol. 48. — P. 106–113.

27. Human labor is associated with reduced decidual cell expression of progesterone, but not glucocorticoid, receptors // C. J. Lockwood [et al.] / Journal of Clinical Endocrinology Metabolism. — 2010. — Vol. 95. — P. 2271–2275.

28. Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform / B. Mulac-Jericevic [et al.] // Science — 2000. — Vol. 289. — P. 1751–1754.

29. The PRB-dependent FOXO1/IGFBP-1axis essential for progesterin to inhibit endometrial epithelial growth / M. Nakamura [et al.] // Cancer Letters. — 2013. — Vol. 336. — P. 68–75.

30. Haas, D. M. Progesterone for preventing miscarriage / D. M. Haas, P. S. Ramsey // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2013. — Issue 10.

31. Progesterone for treating threatened miscarriage / H. A. Wahabi [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2018. — Issue 8.

32. Altered b1,6-GlcNAc and bisecting GlcNAc-branched N-glycanon integrin b1 are associated with early spontaneous miscarriage in humans / M. Zhang [et al.] // Human Reproduction. — 2015. — Vol. 30, № 9. — P. 2064.

33. Oral and intrauterine progestogens for atypical endometrial hyperplasia (Review) / L. Luo [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2018, Issue 12.

34. Hormone receptor loss in endometrial carcinoma curettage predicts lymph node metastasis and poor outcome in prospective multicentre trial / J. Trovik [et al.] // European Journal of Cancer. — 2013. — Vol. 49. — P. 3431–3441.

35. Progesterin therapy for endometrial cancer: the potential of fourth-generation progesterin (review) / K. Banno [et al.] // International Journal of Oncology. — 2012. — Vol. 40. — P. 1755–1762.

36. Восстановление рецептивности эндометрия у женщин после несостоявшегося выкидыша / М. И. Омапаршаева [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 1. — С. 109–116.

37. Микробиота полости матки и ее влияние на репродуктивные исходы / Л. К. Кебурия [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 2. — С. 22–27.

38. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием / Ю. Э. Доброохотова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 5. — С. 125–132.

39. Сальникова, И. А. Обоснование эффективности применения аминодигидрофталазиндиона натрия в комплексном лечении хронического эндометрита у девушек раннего репродуктивного возраста с рецидивом маточного кровотечения / И. А. Сальникова, Е. В. Уварова // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 3. — С. 127–134.

40. Моделирование воспалительного процесса в репродуктивных органах самок мышей инбредных линий C57BL/6 и I/ST при аэрозольном

инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* / С. И. Каюкова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 9. — С. 118–125.

41. Доронина, О. К. Применение аутоплазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, при проведении программ экстракорпорального оплодотворения пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом / О. К. Доронина, Э. Н. Дейлидко // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 7 — С. 72–76.

42. Эфендиева, З. Н. Тонкий эндометрий в аспекте репродуктивных неудач: современная проблема или гипердиагностика? / З. Н. Эфендиева, И. А. Аполихина, Е. А. Калинина // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 9. — С. 32–29.

43. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis / V. A. Kushnir [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. — 2016. — Vol. 75. — P. 672–677.

44. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies / E. Cicinelli [et al.] // Fertility & Sterility. — 2008. — Vol. 89. — P. 677–684.

45. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link / E. Cicinelli [et al.] // Fertility&Sterility. — 2017. — Vol. 108(2). — P. 289–295.

46. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception / E. Cicinelli [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. — 2018. — Vol. 79. — P. 12782.

47. Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in IVF-ET after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone / Y. Zhang [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. — 2019. — Vol. 82. — P. 13177.

48. Клинико-anamнестические, иммунологические, эхографические и гистероскопические особенности хронического эндометрита, ассоциированного с нарушением репродуктивной функции / А. И. Ищенко [и др.] // Вестник РАМН. — 2018. — № 73 (1). — С. 5–15.

49. Гистероскопическая и морфологическая оценка внутриматочной патологии в разные возрастные периоды / А. Н. Сулима [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2020. — Т. 69. — № 2. — С. 51–58.

50. Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО / Е. В. Дюжева [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 7. — С. 39–45.

51. Inflammatory responses to induced infectious endometritis in mares resistant or susceptible to persistent endometritis / M. Christoffersen [et al.] // BMC Veterinary Research. — 2012. — Vol. 8. — P. 41.

52. *Moreuill, C.* Hydroxychloroquine may be beneficial in preeclampsia and recurrent miscarriage / C. D. Moreuill, Z. Alavi, E. Pasquier // *British Journal of Clinical Pharmacology*. — 2020. — Vol. 86. — P. 39–49.

53. *Мелкозерова, О. А.* Проблемы коммуникации эмбриона и эндометрия: маркеры нарушений и механизмы влияния / О. А. Мелкозерова, Н. В. Башмакова, А. В. Есарева // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2016. — № 5. — С. 29–36.

54. The role of selectins in the first trimester pregnancy loss / F. Eskicioglu [et al.] // *Ginekology Polska*. — 2014. — № 85 (4). — P. 287–293.

55. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and meta-analysis / A. D. S. Sardo [et al.] // *Human Reproduction Update*. — 2016. — Vol. 22, № 4. — P. 479–496.

56. Endometrial immune markers are potential predictors of normal fertility and pregnancy after in vitro fertilization / L. Kofod [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2017. — Vol. 78. — P. 12684.

57. Prevalence and impact of chronic endometritis in patients with intrauterine adhesions: a prospective cohort study / Y. Chen [et al.] // *Journal of Minimal Invasive Gynecology*. — 2017. — № 24. — P. 74–79.

58. MiR27a-3p and miR 124-3p, upregulated in endometrium and serum from women affected by chronic endometritis, are new potential molecular markers of endometrial receptivity / C. Di-Pietro [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2018. — Vol. 80. — P. 12858.

59. Associations of cervicovaginal lactobacilli with high-risk human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia, and cancer: a systematic review and meta-analysis / H. Wang [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2019. — Vol. 21(1). — P. 222.

60. Преждевременные роды: как управлять токолизом / В. С. Белоусова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 6. — С. 102–109.

61. *Santamaria, X.* Asherman's Syndrome: it may not be all our fault / X. Santamaria, K. Isaacson, C. Simón // *Human Reproduction*. — 2018. — Vol. 33, № 8. — P. 1374–1380.

62. Хронический эндометрит и несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения. Отдаленные результаты метропластики / Е. Ю. Глухов [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 2. — С. 126–134.

63. *Дикке, Г. Б.* Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии / Г. Б. Дикке, В. В. Остроменский // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 9. — С. 139–146.

64. Effect of alpha-lipoic acid and myoinositol on endometrial inflammation from recurrent pregnancy loss women / F. Di Nicuolo [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2019. — Vol. 82. — P. 13153.

65. MiR-643 inhibits lipopolysaccharide-induced endometritis progression by targeting TRAF6 / R. Zhao [et al.] // Cell Biology International. — 2020. — Vol. 44. — P. 1059–1067.

66. Endometrial TGF- β , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis / W. J. Wang [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. — 2019. — Vol. 17. — № 2. — P. 1–9.

67. Role of selectins and their ligands in human implantation stage / F. Ying [et al.] // Glycobiology. — 2017. — Vol. 27, № 5. — P. 385–391.

68. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure / K. Kitaya [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. — 2017. — Vol. 78. — P. 12719.

69. Differential proteomic analysis of endometrial fluid suggests increased inflammation and impaired glucose metabolism in non-implantative IVF cycles and pinpoints PYGB as a putative implantation marker / M. Azkargorta [et al.] // Human Reproduction. — 2018. — Vol. 33, № 10. — P. 1898–1906.

70. Singh, M. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors / M. Singh, P. Chaudhry, E. Asselin // Journal of Endocrinology. — 2011. — Vol. 210. — P. 5–14.

71. The role of the osteopontin-integrin α v β 3 interaction at implantation: functional analysis using three different in vitro models / Y. J. Kang [et al.] // Hum Reproduction. — 2014. — Vol. 29. — P. 739–749.

72. Пономаренко, И. В. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов / И. В. Пономаренко, А. В. Полонников, М. И. Чурносков // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 1. — С. 13–18.

73. Yarbrough, V. L. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications / V. L. Yarbrough, S. Winkle, M. M. Herbst-Kralovetz // Human Reproduction Update. — 2015. — Vol. 21, № 3. — P. 353–377.

74. Endocannabinoids as biomarkers of human reproduction / C. Rapino [et al.] // Human Reproduction Update. — 2014. — Vol. 20, № 4. — P. 501–516.

75. Cha, J. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy / J. Cha, X. Sun, S. K. Dey // Nature Medicine. — 2012. — № 18. — P. 1754–1767.

76. Preeclampsia: pathophysiology and clinical implications / C. J. Bordon [et al.] // British Medical Journal. — 2019. — Vol. 366. — L. 123821.

77. Conrad, K. P. Emerging role for dysregulated decidualization in the genesis of preeclampsia / K. P. Conrad, M. B. Rabaglino, E. D. Post Uiterweer // Placenta. — 2017. — Vol. 60. — P. 119–129.

78. Burton, G. J. The influence of the intrauterine environment on human placental development / G. J. Burton, E. Jauniaux, D. S. Charnock-Jones. // The International Journal of Developmental Biology. — 2010. — Vol. 54. — P. 303–312.

79. Структурные особенности плодных оболочек при преждевременных родах / Н. В. Низяева [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 8. — С. 63–69.

80. *Mahajan, N.* Endometrial receptivity array: clinical application / N. Mahajan // Journal of Human Reproductive Sciences. — 2015. — Vol. 8(3). — P. 121–129.

81. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis / L. Craciunas [et al.] // Human Reproduction Update. — 2019. — Vol. 25, № 2. — P. 202–223.

82. *Yoshinaga, K.* A historical review of blastocyst implantation research / K. Yoshinaga // Biology of Reproduction. — 2018. — Vol. 99 (1). — P.175–195.

83. The estrogen–macrophage interplay in the homeostasis of the female reproductive tract / G. Pepe [et al.] // Human Reproduction Update. — 2018. — Vol. 24, № 6. — P. 652–672.

84. Effect of endometrial injury during menstruation on clinical outcomes in frozen–thawed embryo transfer cycles: A randomized control trial / Z. Tang [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. — 2020. — Vol. 46, № 3. — P. 451–458.

85. Влияние на эффективность ЭКО эндометриального скрининга, назначаемого пациентками с ультразвуковыми признаками экстремально «тонкого» эндометрия / К. В. Краснопольская [и др.] // Медицинский алфавит. — 2016. — № 3(27). — С. 39–43.

86. New models of lipopolysaccharide-induced implantation loss reveal insights into the inflammatory response / S. Moustafa [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. — 2019. — Vol. 81. — P. 13082.

87. Role of dilatation and curettage performed for spontaneous or induced abortion in the etiology of endometrial thinning / A. Azumaguchi [et al.] // The journal of Obstetrics & Gynecology Research. — 2017. — Vol. 43, № 3. — P. 523–629.

88. Follicular and luteal phase endometrial thickness echogenic pattern and pregnancy outcome in oocyte donation cycles / M. A. Baker [et al.] // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. — 2009. — Vol. 26. — P. 243–249.

89. Ovarian response is a better predictor of clinical pregnancy rate following embryo transfer than is thin endometrium or presence of endometrioma / M. A. Coelho Neto [et al.] // Ultrasound Obstetrics and Gynecology. — 2015. — Vol. 46. — P. 501–505.

90. Very thin endometrial in the late proliferative phase is more associated with poor pregnancy rates following controlled ovarian hyperstimulation than graduated estradiol regimens used for embryo transfer cycles / J. H. Check [et al.] // Fertility & Sterility. — 2014. — Vol. 101. — P. 21.

91. *Palmer, S. S.* Biomarkers in reproductive medicine: the promise, and can it be fulfilled? / S. S. Palmer, K. T. Barnhart // Fertility & Sterility. — 2013. — Vol. 99. — P. 954–962.

92. Glycodelin-A stimulates the conversion of human peripheral blood CD16⁺CD56^{bright} NK cell to a decidual NK cell-like phenotype / C. L. Lee [et al.] // *Human Reproduction*. — 2019. — Vol. 34, № 4. — P. 689–701.

93. *Soni, C.* Glycodelin-A interferes with IL-2/IL-2R signalling to induce cell growth arrest, loss of effector functions and apoptosis in T-lymphocytes / C. Soni, A. A. Karande // *Human Reproduction*. — 2012. — Vol. 27, № 4. — P. 1005–1015.

94. The pleiotropic effect of Glycodelin-A in early pregnancy / C. L. Lee [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2016. — Vol. 75. — P. 290–297.

95. Angiogenic role for glycodelin in tumorigenesis / M. Song [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. — 2001. — Vol. 98. — P. 9265–9270.

96. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis / A. Vodolazkaia [et al.] // *Human Reproduction*. — 2012. — Vol. 27, № 9. — P. 2698–2711.

97. The association between endometriosis and chronic endometritis / A. Takebayashi [et al.] // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9 (2). — P. 88354.

98. NICE. Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. National Institute for Health and Clinical Excellence [Electronic resource]. — Mode of access: <http://guidance.nice.org.uk/CG156>. — Date of access: 24.06.2019.

99. *Tinelli, A.* Hysteroscopy / A. Tinelli, L. A. Pacheco, S. Haimovich. — Springer International Publishing AG, 2018. — 727 p.

100. Готовность эндометрия к экстракорпоральному оплодотворению: прогноз по данным ультразвукового и морфологического исследований / Ю. А. Руденко [и др.] // *Гены&Клетки*. — 2019. — № 3. — С. 142–146.

101. *Du, Y.* Platelets impair natural killer cell reactivity and function in endometriosis through multiple mechanisms / Y. Du, X. Liu, S.-W. Guo // *Human Reproduction*. — 2017. — Vol. 32, № 4. — P. 794–810.

102. *Le Bouteiller, P.* Human NK cells in pregnant uterus: why there? / P. Le Bouteiller, M. P. Piccinni // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2008. — Vol. 59. — P. 401–406.

103. Endometrial natural killer (NK) cells reveal at issue-specific receptor repertoire / D. Feyaerts [et al.] // *Human Reproduction*. — 2018. — Vol. 33, № 3. — P. 441–451.

104. *Hanna, J.* When killers become helpers / J. Hanna, O. Mandelboim // *Trends of Immunology*. — 2007. — Vol. 28. — P. 201–206.

105. *Sacks, G.* Enough! Stop the arguments and get on with the science of natural killer cell testing / G. Sacks // *Human Reproduction*. — 2015. — Vol. 30, № 7. — P. 1526–1531.

106. A comparison of uterine natural killer cell density in the peri-implantation period between natural cycles and hormone replacement therapy cycles / W.-J. Yang [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2019. — Vol. 82. — P. 13156.

107. The impact of previous live birth on peripheral and uterine natural killer cells in patients with recurrent miscarriage / B. Toth [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2019. — Vol. 17. — P. 1–8.

108. Peripheral CD56+CD16+NK Cell populations in the early follicular phase are associated with successful clinical outcomes of intravenous immunoglobulin treatment in women with repeated implantation failure / Y. K. Ho [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. — 2020. — Vol. 10, Article 937. — P. 1–10.

109. Interventions to improve reproductive outcomes in women with elevated natural killer cells undergoing assisted reproduction techniques: a systematic review of literature / L. T. Polanski [et al.] // *Human Reproduction*. — 2014. — Vol. 29. — P. 65–67.

110. Prednisolone improves implantation in ICSI patients with high peripheral CD69+NK Cells / M. Alhalabi [et al.] // *Human Reproduction*. — 2011. — Vol. 26. — P. 219.

111. Differential microRNA expression between decidual and peripheral blood natural killer cells in early pregnancy / C. Carlino [et al.] // *Human Reproduction*. — 2018. — Vol. 33, № 12. — P. 2184–2195.

112. Progesterone as an immunomodulatory molecule / J. Szekeres-Bartho [et al.] // *International Immunopharmacology*. — 2001. — Vol. 1. — P. 1037–1048.

113. *Yie, S. M.* Progesterone regulates HLA-G gene expression through a novel progesterone response element / S. M. Yie, R. L. Xiao, C. L. Librach // *Human Reproduction*. — 2006. — Vol. 21. — P. 2538–2544.

114. Peri-conceptual cytokines-setting the trajectory for embryo implantation, pregnancy and beyond / S. A. Robertson [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2011. — Vol. 66. — P. 2–10.

115. *Figueiredo, A. S.* The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy / A. S. Figueiredo, A. Schumacher // *Immunology*. — 2016. — Vol. 148. — P. 13–21

116. *Saito, S.* Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy / S. Saito, A. Nakashima, T. Shima // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2010. — Vol. 63. — P. 601–610.

117. *Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings. A Practical Approach Third Edition* / T. A. Murdock [et al.] // Springer Nature Switzerland. — 2019. — Vol. 3. — P. 383.

118. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium / M. Benner [et al.] // *Human Reproduction Update*. — 2018. — Vol. 24, №. 4. — P. 393–415.

119. Endometrium and steroids / F. Plaza-Parrochia [et al.] // *Steroids*. — 2017. — № 126. — P. 85–91.

120. N-cadherin identifies human endometrial epithelial progenitor cells by in vitro stem cell assays / P. T. H. Nguyen [et al.] // *Human Reproduction*. — 2017. — Vol. 32, № 11. — P. 2254–2268.

121. Refaiea, M. M. M. The role of interleukin-1b and its antagonist (diclofenac) in estradiol benzoate-induced endometrial hyperplasia and atypia in female rats / M. M. M. Refaiea, M. El-Hussieny // *Fundamental & Clinical Pharmacology*. — 2017. — Vol. 31(4). — P. 438–446.

122. Gene Promoter Methylation in Endometrial Carcinogenesis / K. M. C. Cornel [et al.] // *Pathology & Oncology Research*. — 2019. — Vol. 25. — P. 659–667.

123. Li, Z. The incidence and predictors of gynecologic malignancies among postmenopausal patients with endometrial fluid collection / Z. Li, L. Li // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. — 2019. — Vol. 299. — P. 1071–1076.

124. Особенности пролиферативной и антипролиферативной активности клеток эндометрия при его гиперплазии в сочетании с хроническим эндометритом / Е. Л. Казачков [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 8. — С. 100–106.

125. Tumor-associated macrophages correlate with progesterone receptor loss in endometrial endometrioid adenocarcinoma / X-F. Jiang [et al.] // *The Journal of Obstetrics & Gynecology Research*. — 2013. — Vol. 39, № 4. — P. 855–863.

126. Клинико-морфологические особенности полипов эндометрия и механизмы возникновения аномальных маточных кровотечений / А. В. Асатурова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 17. — С. 64–70.

127. MicroRNA let-7c Improves LPS-Induced Outcomes of Endometritis by Suppressing NF- κ B Signaling / G. Zhao [et al.] // *Inflammation*. — 2019. — Vol. 42, № 2. — P. 650–657.

128. Macrophages in patients with recurrent endometrial polyps could exacerbate Th17 responses / Y. Zhu [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. — 2018. — Vol. 45. — P. 1128–1134.

129. Иммунные механизмы регуляции роста миомы матки / А. И. Мальшикина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — № 2. — С. 111–115.

130. Conditional abrogation of transforming growth factor — β receptor in PTEN-inactivated endometrium promotes endometrial cancer progression in mice / Y. Gao [et al.] // *Journal of Pathology*. — 2017. — Vol. 247. — P. 89–99.

131. Носенко, Е. Н. Особенности формирования пиноподий у бесплодных женщин с комплексной неатипической гиперплазией эндометрия в период предполагаемого окна имплантации / Е. Н. Носенко, В. Э. Доро-

шенко, О. И. Парницкая // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 6, № 2: Ч. 1 (62). — С. 164–167.

132. Кириченко, А. К. Сосудистая сеть эндометрия у женщин с гидросальпинксом / А. К. Кириченко, В. А. Хоржевский // Архив патологии. — 2014. — № 3. — С. 59–64.

133. Демченко, Н. С. Патогенез невынашивания беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) / Н. С. Демченко, Н. В. Башмакова, Т. Б. Третьякова // Уральский медицинский журнал. — 2012. — № 11(103). — С. 6.

134. Пустотина, О. А. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика / О. А. Пустотина // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 3. — С. 150–154.

135. Bordenstein, S. R. Host biology in light of the microbiome: ten principles of holobionts and hologenomes / S. R. Bordenstein, K. R. Theis // PLoS Biol. — 2015 — Vol. 13.

136. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts / R. Koedooder [et al.] // Human Reproduction Update. — 2019. — Vol. 25, № 3. — P. 298–325.

137. Belkaid, Y. Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals / Y. Belkaid [et al.] // Nature Immunology. — 2013. — Vol. 14. — P. 646–653.

138. Heerema-Mckenney, A. Defense and infection of the human placenta / A. Heerema-Mckenney // APMIS. — 2018. — Vol. 126. — P. 570–588.

139. Postler, T. S. Understanding the holobiont: how microbial metabolites affect human health and shape the immune system / T. S. Postler, S. Ghosh // Cell Metabolism. — 2017. — Vol. 26. — P. 110–130.

140. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / C. M. Mitchell [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. — 2015. — Vol. 212. — P. 611–619.

141. Women and their microbes: the unexpected friendship / J. A. Younes [et al.] // Trends in Microbiology. — 2017. — Vol. 26. — P. 16–32.

142. Современные представления о микробиоте в гинекологии / Г. И. Табеева [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2020. — № 2. — С. 38–44.

143. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps / R. L. Fang [et al.] // American Journal of Translational Research. — 2016. — Vol. 8. — P. 1581–1592.

144. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit / J. M. Franasiak [et al.] // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. — 2016. — Vol. 33. — P. 129–136.

145. Characterizing the endometrial microbiome by analyzing the ultra-low bacteria from embryo transfer catheter tips in IVF cycles: next generation sequencing (NSG) analysis of 16S ribosomal gene / X. Tao [et al.] // Human Microbiology Journal. — 2017. — № 3. — P. 15–20.

146. *Jakobsson, T.* Changes in the predominant human *Lactobacillus* flora during in vitro fertilization / T. Jakobsson, U. Forsum // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. — 2008. — Vol. 7. — P. 14.

147. Evidence that endometrial microbiota has an effect on implantation success and failure / I. Moreno [et al.] // *Journal of Obstetrics&Gynecology*. — 2016. — № 215 (6). — P. 684–703.

148. *Miles, S. M.* Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingoopherectomy / S. M. Miles, B. L. Hardy, D. S. Merrell // *Fertility&Sterility* — 2017. — Vol. 107. — P. 813–820.

149. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis / K. N. Khan [et al.] // *Reproductive Medicine & Biology*. — 2018. — Vol. 17. — P. 125–130.

150. Characterizing the endometrial microbiome by analyzing the ultra-low bacteria from embryo transfer catheter tips in IVF cycles: next generation sequencing (NGS) analysis of the 16S ribosomal gene / X. Tao [et al.] // *Human Microbiome Journal*. — 2017. — Vol. 3. — P. 15–21.

151. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium / K. Kyono [et al.] // *Reproductive Medicine & Biology*. — 2019. — Vol. 18. — P. 72–82.

152. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health / G. Tachedjian [et al.] // *Research in Microbiology*. — 2017. — Vol. 168. — P. 782–792.

153. Systematic comparison of bacterial colonization of endometrial tissue and fluid samples in recurrent miscarriage patients: implications for future endometrial microbiome studies / Y. Liu [et al.] // *Clinical Chemistry*. — 2018. — Vol. 64(12). — P. 1743–1752.

154. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene / H. Verstraelen [et al.] // *PeerJ*. — 2016. — Vol. 4. — P. 1602.

155. *Kliman, H. J.* Comment on «The placenta harbors a unique microbiome» // H. J. Kliman / *Science Translational Medicine*. — 2014. — Vol. 6. — P. 254–254.

156. Sterile paper points as a bacterial DNA-contamination source in microbiome profiles of clinical samples / J. Van der Horst [et al.] // *Journal of Dentistry*. — 2013. — Vol. 41. — P. 1297–1301.

157. *Laurence, M.* Common contaminants in next-generation sequencing that hinder discovery of low-abundance microbes / M. Laurence, C. Hatzis, D. E. Brash // *PLOS One*. — 2014. — Vol. 9.

158. Quantitative microbiome profiling links gut community variation to microbial load / D. Vandeputte [et al.] // *Nature*. — 2017. — Vol. 551. — P. 507–511.

159. Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota / A. P. Lauder [et al.] // *Microbiome*. — 2016. — Vol. 4. — P. 29.

160. The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain / K. M. Antony [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. — 2015. — Vol. 212. — P. 616–651.

161. Микробиом верхних отделов женской репродуктивной системы / В. В. Барина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — № 3. — С. 12–17.

162. *Macpherson, A. J.* How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system / A. J. Macpherson, M. G. de Agüero, S. C. Ganal-Vonarburg // *Nature Reviews Immunology*. — 2017. — Vol. 10. — P. 508–517.

163. A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome / M. E. Perez-Munoz [et al.] // *Microbiome*. — 2017. — Vol. 5. — P. 48.

164. Преждевременные роды: прошлые ограничения и новые возможности / К. А. Горина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — № 1. — С. 12–19.

165. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy / R. M. Brotman [et al.] // *Menopause*. — 2014. — Vol. 21. — P. 450–458.

166. *Yarbrough, M. L.* The ABCs of STIs: an update on sexually transmitted infections / M. L. Yarbrough, C. A. D. Burnham // *Clinical Chemistry*. — 2016. — Vol. 62 (6). — P. 811–823.

167. *Ma, D.* Vaginal microbiota transplantation for the treatment of bacterial vaginosis: a conceptual analysis / D. Ma, Y. Chen, T. Chen. // *FEMS Microbiology Letters*. — 2019. — Vol. 366. — P. 25.

168. The placenta harbors a unique microbiome / K. Aagaard [et al.] // *Science Translational Medicine*. — 2014. — Vol. 6. — P. 237–265.

169. Влияние пробиотиков на внутриутробное программирование микробиоты ребенка / Е. Ю. Плотникова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 9. — С. 174–180.

170. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine / L. V. Hooper [et al.] // *Science*. — 2001. — Vol. 291. — P. 881–884.

171. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E. B. Johnston-MacAnanny [et al.] // *Fertility & Sterility*. — 2010. — Vol. 93. — P. 437–441.

172. Prevalence of HHV-6 in endometrium from women with recurrent implantation failure / C. B. Coulam [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2018. — Vol. 80. — P. 12862.

173. Frigueiredo, A. S. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy / A. S. Frigueiredo, A. Schumacher // *Immunology*. — 2016. — Vol. 148. — P. 13–21.

174. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses / V. Gaboriau-Routhiau [et al.] // *Immunity*. — 2009. — Vol. 31. — P. 677–689.

175. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine / I. I. Ivanov [et al.] // *Cell Host Microbe*. — 2008. — Vol. 4. — P. 337–349.

176. *Johnson, J. L.* Polysaccharide A from the capsule of *Bacteroides fragilis* induces clonal CD4+ T cell expansion / J. L. Johnson, M. B. Jones, B. A. Cobb // *Journal of Biological Chemistry*. — 2015. — Vol. 290. — P. 5007–5014.

177. *Spurbeck, R. R.* Inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* epithelial cell interactions by vaginal *Lactobacillus* species / R. R. Spurbeck, C. G. Arvidson // *Infection and Immunity*. — 2008. — Vol. 76. — P. 3124–3130.

178. *Cario, E.* Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function / E. Cario, G. Gerken, D. K. Podolsky // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132. — P. 1359–1374.

179. Cervicovaginal levels of proinflammatory cytokines are increased during chlamydial infection in bacterial vaginosis but not in lactobacilli-dominated flora / C. Marconi [et al.] // *Journal of Lower Genital Tract Disease*. — 2014. — Vol. 18. — P. 261–265.

180. A systems biology approach investigating the effect of probiotics on the vaginal microbiome and host responses in a double blind, placebo-controlled clinical trial of post-menopausal women / J. E. Bisanz [et al.] // *PLOS One*. — 2014. — Vol. 9.

181. Redistribution of adhering junctions in human endometrial epithelial cells during the implantation window of the menstrual cycle / V. U. Buck [et al.] // *Histochemistry and Cell Biology*. — 2012. — Vol. 137. — P. 777–790.

182. *Romero, R.* Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? / R. Romero, J. Espinoza, M. Mazor // *Fertility & Sterility*. — 2004. — Vol. 82. — P. 799–804.

183. *Ren, H.* Role of maternal periodontitis in preterm birth / H. Ren, M. Du // *Frontiers in Immunology*. — 2017. — Vol. 8. — P. 13.

184. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity / J. A. Aas [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. — 2005. — Vol. 43. — P. 5721–5732.

185. Acquiring and maintaining a normal oral microbiome: current perspective / E. Zaura [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. — 2014. — Vol. 4. — P. 85.

186. Fertility factors affect the vaginal microbiome in women of reproductive age / J. Xu [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2020. — Vol. 83.

187. Роль бактериальной контаминации в развитии эндометриоза / Т. Ю. Смольнова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — № 1. — С. 47–53.

188. Особенности микробиоты цервикального канала при дородовом излитии околоплодных вод и доношенной беременности / М. А. Каганова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 5. — С. 77–84.

189. Дикке, Г. Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин / Г. Б. Дикке // *Акушерство и гинекология*. — 2017. — № 6. — С. 151–154.

190. Дубровина, О. А. Актуальные вопросы хламидийной инфекции / О. А. Дубровина, Л. В. Рубаник, О. А. Адринцева // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 5. — С. 36–42.

191. Nonoptimal vaginal microbiota after azithromycin treatment for chlamydia trachomatis infection / J. Tamarelle [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2020. — Vol. 221. — P. 627–635.

192. Specific vaginal bacteria are associated with an increased risk of trichomonas vaginalis acquisition in women / O. D. Jarrett [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2019. — 220. — P. 1503–1510.

193. Microdroplet co-cultivation and interaction characterization of human vaginal bacteria / C.M. Jackman [et al.] // *Integrative Biology*. — 2019. — Vol. 11 (3). — P. 69–78.

194. Impact of Herpes Simplex Virus Type 2 and Human Immunodeficiency virus dual infection on female genital tract mucosal immunity and the vaginal microbiome / M. J. Keller [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2019. — Vol. 220. — P. 852–861.

195. The vaginal microbiome of transgender men / G. W. McPherson [et al.] // *Clinical Chemistry*. — 2019. — Vol. 65 (1). — P. 199–207.

196. Clinical chorioamnionitis at term VI: acute chorioamnionitis and funisitis according to the presence or absence of microorganisms and inflammation in the amniotic cavity / R. Romero [et al.] // *Journal of Perinatal Medicine*. — 2016. — № 44 (1). — P. 33–51.

197. Уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и интерферонов у беременных с вагинальными инфекциями на фоне терапии препаратами витамина D / М. П. Костинов [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 9. — С. 75–81.

198. Рыбальченко, О. В. Экспериментальная модель коррекции микробиоты в условиях воспалительного процесса / О. В. Рыбальченко, О. Г. Орлова, В. В. Капустина // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 6. — С. 115–125.

199. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review / W. Mendling [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. — 2019. — Vol. 300. — P. 1–6.

200. Андреева, Е. Н. Эндокринные аспекты ведения пациенток с вагинальными инфекциями / Е. Н. Андреева, Ю. С. Абсатарова // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 3. — С. 141–146.

201. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis / J. Ravel [et al.] // *Microbiome* — 2013. — Vol. 1. — P. 29.

202. *Randis, T. M.* Gardnerella and Prevotella: co-conspirators in the pathogenesis of bacterial vaginosis / T. M. Randis, A. J. Ratne // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2019. — Vol. 220. — P. 1085–1088.

203. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes / J. L. Patterson [et al.] // *Microbiology*. — 2010. — Vol. 156. — P. 392–399.

204. *Припутневич, Т. В.* Молекулярно-генетические и фенотипические особенности синантропных и патогенных штаммов Gardnerella vaginalis / Т. В. Припутневич, В. В. Муравьева, А. Б. Гордеев // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 3. — С. 10–17.

205. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis / C. A. Muzny [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2019. — Vol. 220. — P. 1399–1405.

206. Gardnerella and vaginal health: the truth is out there / A. S. Rosca [et al.] // *FEMS Microbiology Reviews*. — 2019. — Vol. 27. — P. 1–3.

207. *Mitchell, C. M.* Bacterial vaginosis and the cervicovaginal immune response / C. M. Mitchell, J. Marrazzo // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2014. — Vol. 71. — P. 555–563.

208. Vaginal epithelial cells discriminate between yeast and hyphae of candida albicans in women who are colonized or have vaginal candidiasis / E. Rossetti [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2019. — Vol. 220. — P. 1645–1654.

209. *Щеголев, А. И.* Клиническая значимость поражений плаценты / А. И. Щеголев, В. Н. Серов // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 3. — С. 54–62.

210. *Гусейнова, Г. Э.* Роль микробиоты влагалища при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек / Г. Э. Гусейнова, З. С. Ходжаева, В. В. Муравьева // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — № 1. — С. 20–25.

211. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study / P. H. M. Savelkoul [et al.] // *Human Reproduction*. — 2019. — Vol. 34. — № 6. — P. 1042–1054.

212. Trichomonas vaginalis infection in southern Ghana: clinical signs associated with the infection / D. S. Squirea [et al.] // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. — 2019. — Vol. 113. — P. 359–369.

213. Microbial colonization of follicular fluid: alterations in cytokine expression and adverse assisted reproduction technology outcomes / E. S. Pelzer [et al.] // *Human Reproduction*. — 2011. — Vol. 26. — P. 1799–1812.

214. Effective of metronidazole to bacterial flora in vagina and the impact of microbes on live birth rate during intracytoplasmic sperm injection (ICSI) / S. A. Selim [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. — 2011. — Vol. 284. — P. 1449–1453.

215. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients / T. Haahr [et al.] // Human Reproduction. — 2016. — Vol. 31, № 4. — P. 795–803.

216. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure / I. Moreno [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. — 2016. — Vol. 215. — P. 684–703.

217. Molecular diagnosis of bacterial vaginosis: impact on IVF outcome / J. Mangot-Bertrand [et al.] // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. — 2013. — Vol. 32. — P. 535–541.

218. Comparative study on the vaginal flora and incidence of asymptomatic vaginosis among healthy women and in women with infertility problems of reproductive age / G. Babu [et al.] // Journal of Clinical and Diagnostic Research. — 2017. — Vol. 1. — P. 18–22.

219. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis / T. Haahr [et al.] // British Journal of Obstetrics and Gynaecology. — 2018. — Vol. 126. — P. 200–207.

220. *Witkin, S. S.* Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota / S. S. Witkin, I. M. Linares // British Journal of Obstetrics and Gynaecology — 2017. — Vol. 124. — P. 606–611.

221. Maternal health and the placental microbiome / E. Pelzer [et al.] // Placenta. — 2016. — Vol. 54. — P. 30–37.

222. Intraamniotic inflammation and child neurodevelopment: a systematic review protocol / L. Soucy-Giguere [et al.] // Systematic Review. — 2018. — № 7 (1). — P. 12.

223. Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика / В. С. Белоусова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2020. — № 2. — С. 82–87.

224. Interleukin-36 γ is elevated in cervicovaginal epithelial cells in women with bacterial vaginosis and in vitro after infection with microbes associated with bacterial vaginosis / A. K. Gardner [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. — 2020. — Vol. 221(6). — P. 983–988.

225. Endometrial microbes and microbiome: Recent insights on the inflammatory and immune «players» of the human endometrium / S. D. Ippolito [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. — 2018. — Vol. 80. — P. 13065.

226. Intra-uterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis / K. N. Khan [et al.] // Human Reproduction. — 2014. — Vol. 29, № 11. — P. 2446–2456.

227. *Медведев, Б. И.* Клинико-иммунологическое обоснование терапии больных хроническим эндометритом / Б. И. Медведев, С. Н. Теплова,

Л. Ф. Зайнетдинова // Известия Челябинского научного центра. — 2005. — № 1 (27). — С. 135–138.

228. Унанян, А. Л. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии / А. Л. Унанян, Ю. М. Коссович // Лечащий врач. — 2012. — № 11. — С. 35.

229. Калинина, Н. С. Хронический эндометрит: современные принципы лечения, направленные на снижение репродуктивных потерь / Н. С. Калинина, Ю. А. Петров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2019. — № 9. — С. 51–55.

230. Ткаченко, Л. В. Современный подход к лечению гиперплазии эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом в перименопаузе / Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова // Гинекология. Эндокринология. — 2016. — № 7 (124). — С. 15–20.

231. Оценка влияния клинических факторов на результативность программ экстракорпорального оплодотворения / В. В. Лихачева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2018. — № 17 (2). — С. 49–59.

232. Демографический ежегодник Республики Беларусь: статистический сборник / Национальный статистический комитет Республики Беларусь; ред. коллегия И. В. Медведева (отв. редактор) [и др.]. — Минск, 2019. — С. 429.

233. Чегекова, Ш. Б. Экономическая эффективность от внедрения вспомогательных репродуктивных технологий в социальном контексте / Ш. Б. Чегекова, З. А. Хисметова, К. Иноуе // Science & Healthcare. — 2019. — Vol. 21(2). — С. 108–115.

234. Лызикова, Ю. А. Хронический эндометрит как причина нарушения репродуктивной функции у женщин / Ю. А. Лызикова // Проблемы здоровья и экологии. — 2015. — № 3. — С. 9–16.

235. Лызикова, Ю. А. Хронический эндометрит как причина невынашивания беременности / Ю. А. Лызикова // Проблемы здоровья и экологии. — 2019. — № 3 (61). — С. 29–32.

236. Лызикова, Ю. А. Хронический эндометрит у пациенток репродуктивного возраста: клинико-микробиологические особенности / Ю. А. Лызикова, Е. И. Рублевская // Охрана материнства и детства. — № 2 (30). — 2017. — С. 5–7.

237. Лызикова, Ю. А. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия / Ю. А. Лызикова // Охрана материнства и детства. — 2010. — № 2 (16). — С. 80–83.

238. Лызикова, Ю. А. Особенности диагностики внутриутробных инфекций // Проблемы здоровья и экологии. — 2011. — № 1 (27). — С. 66–69.

239. Лызикова, Ю. А. Клиническая характеристика пациенток с бесплодием и иммуногистохимическая оценка экспрессии FoxP3 и CD56 в эндометрии / Ю. А. Лызикова, Д. А. Зиновкин // Проблемы здоровья и экологии. — 2019. — № 1 (59). — С. 35–40.

240. Lyzikova, Yu. A. Increase in FoxP3, CD56 immune cells and decrease in glands PGRMC1 expression in the endometrium are associated with recurrent

miscarriages / Y. A. Lyzikova, D. A. Zinovkin, Md Z. I. Pranjoi // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. — 2020. — Vol. 245. — P. 121–126.

241. *Лызикова, Ю. А.* Определение антимюллерова гормона в норме и при различных гинекологических заболеваниях / Ю. А. Лызикова // Проблемы здоровья и экологии. — 2014. — № 3 (41). — С. 67–71.

242. *Лызикова, Ю. А.* Оценка уровня альфа-2 микроглобулина фертильности на системном и тканевом уровнях как показатель функционального состояния эндометрия / Ю. А. Лызикова, Н. М. Голубых, А. Е. Козлов // Проблемы здоровья и экологии. — 2018. — № 3 (57). — С. 26–30.

243. Показатели гормонального фона и цитокинового статуса у пациенток репродуктивного возраста / Ю. А. Лызикова [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2017. — № 1 (51). — С. 36–39.

244. *Лызикова, Ю. А.* Локальный и системный гормональный дисбаланс у пациенток с хроническим эндометритом / Ю. А. Лызикова, Д. А. Зиновкин // Проблемы здоровья и экологии. — 2018. — № 2 (56). — С. 24–28.

245. *Лызикова, Ю. А.* Клинико-морфологические особенности эндометрия при бесплодии: оценка экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов / Ю. А. Лызикова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2019. — № 2. — С. 173–178.

246. Микробиологический состав половых путей и эндометрия: значение в развитии патологии репродукции / Ю. А. Лызикова [и др.] // Охрана материнства и детства. — 2017. — № 1 (29). — С. 19–22.

247. Результаты идентификации микроорганизмов в полости матки с помощью метода секвенирования фрагмента гена 16pРНК / Ю. А. Лызикова [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2018. — № 4 (58). — С. 24–30.

248. Определение видового состава микробных сообществ в образцах различных тканей человека с использованием технологии фрагментного анализа ДНК / Е. В. Воропаев [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2018. — № 4 (7). — С. 488–496.

249. *Лызикова, Ю. А.* Клинико-микробиологические особенности бактериального вагиноза / Ю. А. Лызикова // Проблемы здоровья и экологии. — 2017. — № 3 (53). — С. 15–18.

250. *Лызикова, Ю. А.* Микробиоценоз половых путей у пациенток с хроническим эндометритом / Ю. А. Лызикова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2018. — № 4. — С. 545–548.

251. *Лызикова, Ю. А.* Выбор тактики лечения хронического эндометрита на основании иммуногистохимического и микробиологического исследований эндометрия / Ю. А. Лызикова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2019. — Т. 18, № 2. — С. 122–127.

252. *Лызикова, Ю. А.* Определение микробиологического состава эндометрия методом секвенирования 16pРНК у пациенток с хроническим эндометритом / Вятский медицинский вестник. — 2020. — № 2 (66). — С. 24–29.

Приложение 1

Инструкция по применению

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ: к.м.н., доцент Лызикова Ю. А., к.м.н.,
доцент Воропаев Е. В., к.м.н. Рублевская Е. И., Осипкина О. В.,
Зиновкин Д. А., Бонда Н. А.

Гомель, 2018

УДК 618.14-002-036.12-07(083.133)

ББК 57.154:53.05

М 54

Авторы-разработчики:
Юлия Анатольевна Лызикова,
Евгений Викторович Воропаев,
Екатерина Ивановна Рублевская,
Ольга Викторовна Осипкина,
Дмитрий Александрович Зиновкин,
Надежда Александровна Бонда

Рецензенты:

кандидат медицинских наук,
главный специалист по акушерству и гинекологии,
отдела лечебно-профилактической помощи населению
ГУЗ «БОИК»
Ольга Анатольевна Будюхина;

доктор медицинских наук, доцент,
декан лечебного факультета
УО «ВГМУ»
Марина Петровна Фомина;

кандидат медицинских наук,
заведующий патологоанатомическим отделением
У «ГОКОД»
Сергей Леонидович Ачинович

М 54 **Метод диагностики хронического эндометрита / авт.-разраб. —**
Ю. А. Лызикова, Е. В. Воропаев, Е. И. Рублевская, О. В. Осипкина,
Д. А. Зиновкин, Н. А. Бонда. — Гомель: Учреждение образования «Го-
мельский государственный медицинский университет», 2019. — С. 13.

В настоящей инструкции по применению изложен метод диагностики хронического эндометрита. Метод основан на определении маркеров воспаления, возбудителя, локального гормонального статуса.

Инструкция предназначена для врачей акушеров-гинекологов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь в стационарных и амбулаторных условиях пациенткам репродуктивного возраста.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА
инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ: к.м.н., доцент Лызикова Ю. А., к.м.н.,
доцент Воропаев Е. В., к.м.н. Рублевская Е. И., Осипкина О. В.,
Зиновкин Д. А., Бонда Н. А.

Гомель, 2018

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод диагностики хронического эндометрита. Метод основан на определении маркеров воспаления, возбудителя, локального гормонального статуса.

1. Область применения. Метод диагностики хронического эндометрита может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на установление диагноза хронический эндометрит. Инструкция предназначена для врачей акушеров-гинекологов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь в стационарных и амбулаторных условиях пациенткам репродуктивного возраста.

2. Показания к применению: Заболевания и патологические состояния, характеризующиеся нарушением репродуктивной функции: воспалительная болезнь матки неуточненная (N71.9), хроническая воспалительная болезнь матки (N71.1), привычный выкидыш (N96), дефект имплантации эмбрионов (N97.2), женское бесплодие неуточненное (N97.9), инфекция, связанная с искусственным оплодотворением (N98.0).

3. Противопоказания к применению: Нарушение свертывающей системы крови, беременность, вагинит.

4. Перечень необходимых изделий медицинской техники и изделий медицинского назначения

<i>Проведение аспирационной биопсии эндометрия</i>
Набор хирургических инструментов для аспирационной биопсии эндометрия
Аспирационный зонд
10 % раствор забуференного формалина
<i>Проведение иммуногистохимического исследования</i>
Первичные антитела к антигену CD56
Первичные антитела к антигену FoxP3
Первичные антитела к антигену Progesterone Receptor
Система визуализации включающая вторичные антитела и хромоген
Буферные растворы для промывки стекол
Буферный раствор для демаскировки антигенов
Микроскоп
Микротом
Предметные стекла с силанизированным покрытием.
Покровные стекла
Ксилол
Спирт этиловый 70 %, 80 %, 90 %, 96 %, спирт этиловый абсолютизированный.
Парафин
<i>Проведение бактериологического исследования</i>
Автоматический анализатор для идентификации микроорганизмов и определения их чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам
Тест карты для выполнения микробиологических исследований
Тест-карты для определения чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам
Транспортная система со средой (консервантом) и зонд-тампоном

Также необходимы следующие изделия медицинского назначения: пробирки с питательной средой, халаты, резиновые перчатки, штативы для пробирок и др.

5. Технология осуществления метода

Проведение аспирационной биопсии эндометрия осуществляется на 20–21 день менструального цикла, либо на 7–8 день после овуляции. После извлечения аспирационного зонда из матки полученный материал помещается во флакон с 10 % забуференным формалином. Флакон маркируется и направляется для проведения иммуногистохимического исследования.

Зонд-тампон вводится в полость матки, после извлечения помещается в пробирку с транспортной средой. Пробирка маркируется и направляется для бактериологического исследования.

Полученный для иммуногистохимического исследования материал фиксируется в 10 % забуференном формалине в течение 24 часов, затем проводится гистологическая вырезка и помещение в гистологические кассеты. Иммуногистохимическая реакция проводится с использованием первичных моноклональных мышинных антител к CD 56, FoxP3, рецептору прогестерона. Исследование экспрессии изучаемых иммуногистохимических маркеров проводится в пяти неперекрывающихся полях зрения, при увеличении $\times 400$. Поля зрения выбираются в участках максимальной экспрессии изучаемых антител. При выявлении CD56-позитивных НК-лимфоцитов и FoxP3-позитивных Т-лимфоцитов производится их подсчет в пяти выше описанных неперекрывающихся полях зрения и расчет среднего арифметического значения. Экспрессия рецепторов прогестерона определяется отдельно в поверхностном эпителии, железах и строме эндометрия как процент позитивных клеток ко всем клеткам и выражается в среднем арифметическом значении для пяти неперекрывающихся полях зрения.

Видовую идентификацию возбудителя в материале и чувствительность к антибактериальным лекарственным средствам проводят с помощью автоматического микробиологического анализатора с использованием диагностических карт для обнаружения грамположительных и грамотрицательных бактерий, анаэробных и микроаэробных бактерий. При обнаружении клинически значимых бактерий в результате исследования указывается характер роста на первичных питательных средах (на среде обогащения), вид выделенных микроорганизмов и результаты полученной антибиотикограммы. Интерпретация полученных результатов проводится с учетом всех определенных показателей (таблица 1).

Таблица 1 — Интерпретация результатов

Иммуногистохимический маркер	Результат микробиологического исследования	Интерпретация результата
CD56 и(или) FoxP3 более 10 в поле зрения, экспрессия рецептора прогестерона более 75 %	Отрицательный	Хронический эндометрит есть, нарушений рецепции прогестерона нет
CD56 и(или) FoxP3 более 10 в поле зрения, экспрессия рецептора прогестерона более 75 %	Положительный	Хронический эндометрит есть, определен возбудитель, нарушений рецепции прогестерона нет
CD56 и(или) FoxP3 менее 10 в поле зрения, экспрессия рецептора прогестерона более 75 %	Отрицательный	Хронического эндометрита нет
CD56 и(или) FoxP3 более 10 в поле зрения, экспрессия рецептора прогестерона менее 75 %	Положительный	Хронический эндометрит есть, определен возбудитель, есть нарушения рецепции прогестерона
CD56 и(или) FoxP3 более 10 в поле зрения, экспрессия рецептора прогестерона менее 75 %	Отрицательный	Хронический эндометрит есть, есть нарушения рецепции прогестерона

Выбор тактики ведения пациентки, в зависимости от результатов иммуногистохимического и бактериологического исследований, представлен на рисунке 1.

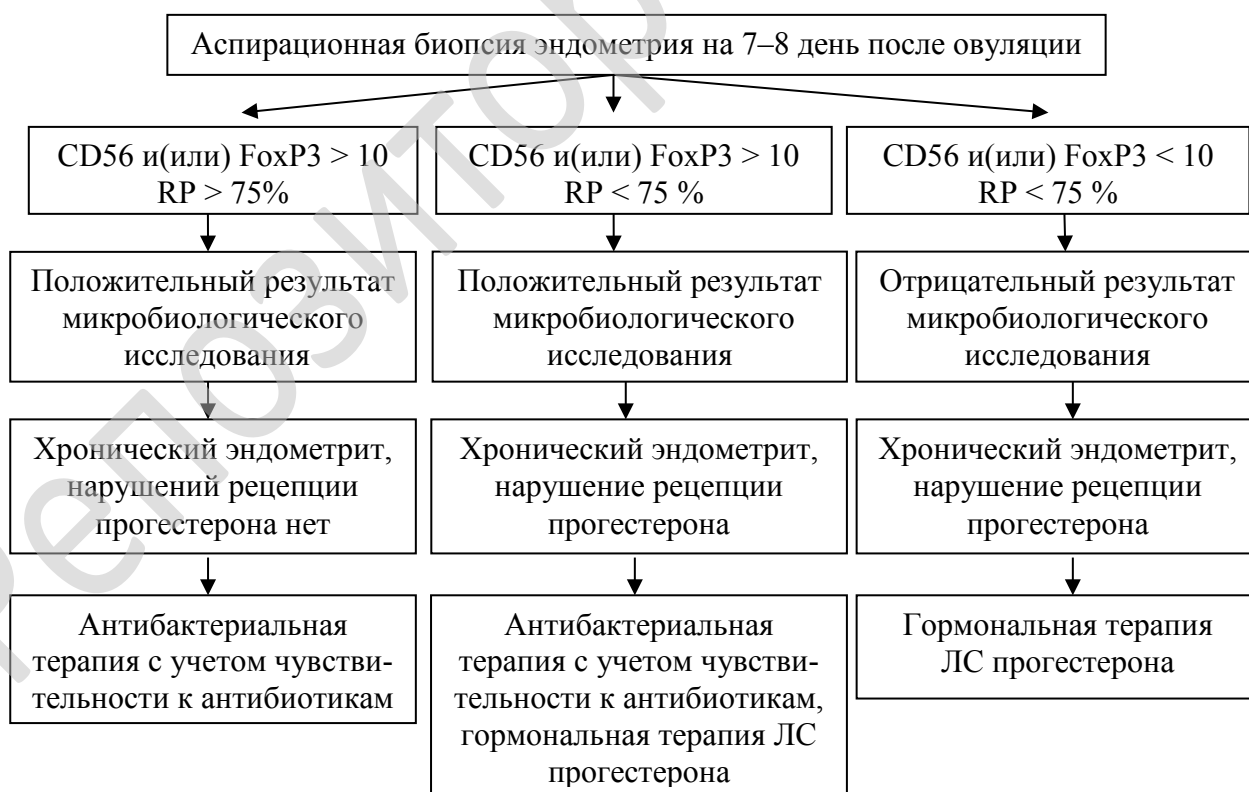


Рисунок 1 — Выбор тактики ведения пациентки

6. Заключение

Метод диагностики хронического эндометрита может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на установление диагноза хронический эндометрит, например: воспалительная болезнь матки неуточненная (N71.9), хроническая воспалительная болезнь матки (N71.1), привычный выкидыш (N96), дефект имплантации эмбрионов (N97.2), женское бесплодие неуточненное (N97.9), инфекция, связанная с искусственным оплодотворением (N98.0). Референтный диапазон экспрессии CD56-позитивных НК-лимфоцитов и FoxP3-позитивных Т-лимфоцитов составляет 0-10 в поле зрения. Референтный диапазон экспрессии рецептора прогестерона в секреторную фазу составляет 75 %–100 %.

7. Перечень возможных осложнений или ошибок при выполнении и пути их устранения

Для правильной организации высококачественного исследования необходимо строгое соблюдение правил на всех этапах работы: взятие биоматериала, транспортировка, хранение и пробоподготовка. Нарушение этих правил — причина неверной интерпретации полученных результатов и диагностики.

В первую очередь, на ход исследования влияет техника взятия материала. На дальнейший анализ влияет техника окрашивания биопсийного материала, ошибки на этом этапе приведут к неверной интерпретации результатов окрашивания. Для предотвращения ошибок для окрашивания применяются стандартные растворы и протоколы фиксации.

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

В настоящее время отсутствует единый подход к диагностике хронического воспалительного процесса в эндометрии. В то же время, отмечается высокая частота хронического эндометрита, достигающая 70 % среди пациенток с нарушением репродуктивной функции [1, 2]. Диагностика хронического эндометрита основана на ультразвуковых критериях и проведении гистологического исследования материала, полученного из полости матки [3]. При проведении гистологического исследования диагностика основывается на определении лимфоидной инфильтрации, что не является специфическими признаками хронического эндометрита [4]. Для определения локального воспалительного процесса целесообразно определять активность CD56-позитивных NK-лимфоцитов, так как они обладают киллерной и цитотоксической активностью, и поэтому ассоциированы с нарушениями репродуктивной функции. Исследование экспрессии FoxP3-позитивных T-лимфоцитов необходимо, так как они относятся к Treg и подавляют активность других T-лимфоцитов. Большинство исследований посвящены изучению роли прогестерона в развитии патологии репродукции, в то время как отсутствуют данные об экспрессии рецепторов к нему в органах-мишенях. Антибактериальная терапия для лечения хронического эндометрита подбирается эмпирически, что ведет к формированию антибиотикорезистентности, прогрессированию воспалительного процесса.

Таким образом, целесообразна разработка метода диагностики хронического эндометрита. Применение предложенного метода позволяет определить наличие воспалительного процесса полости матки с идентификацией возбудителя и локального гормонального дисбаланса.

Литература:

1. Цаллагова, Л. В. Роль хронического эндометрита в генезе бесплодия / Л. В. Цаллагова, И. В. Кабулова, И. А. Золоева // Кубанский научный медицинский вестник. — 2014. — № 4. — С. 131–136.
2. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J. C. Kasius [et al.] // Human Reproduction. — 2012. — Vol. 27, № 1. — P. 153–158.
3. Buckley, C. H. Biopsy pathology of the endometrium / C. H. Buckley, H. Fox // NY: Arnold. — 2002. — 264 p.
4. Толибова, Г. Х. Сравнительная оценка морфологических критериев эндометриальной дисфункции у пациенток с первичным бесплодием, ассоциированным с воспалительными заболеваниями малого таза, наружным генитальным эндометриозом и миомой матки / Г. Х. Толибова // Журнал акушерства и женских болезней. — 2016. — № 6. — С. 52–60.
5. Клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» // Приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018. — №. 17. — Минск: 2018.

УТВЕРЖДАЮ

(инициалы, фамилия)

_____ 20__ г.

АКТ

о практическом использовании результатов исследования

в _____
практическое здравоохранение

(сфера, в которой нашли практическое применение результаты исследования)

Комиссия в составе _____

_____ настоящим подтверждает,

что _____

(название структурного подразделения организации)

Осуществлено внедрение в _____

_____ материалов инструкции по применению «Метод диагностики хронического
эндометрита»

(указываются конкретные научные результаты, которые нашли применение)

полученных _____

Ю. А. Лызиковой, Е. В. Воропаевым, О. В. Осипкиной, Е. И. Рублевской, Д. А. Зиновкиным, Н. А. Бонда

при выполнении темы «Разработать и внедрить алгоритм диагностики
и лечения хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста»

ГР №20164462 от 05.12.2016г.

для _____

(указываются решаемые практические задачи)

на основании чего _____

материалы инструкции «Метод диагностики

хронического эндометрита» № 223–1218 утв. МЗ РБ от 28.12.2018 г.

используются для _____

Члены комиссии:

(подпись)

(инициалы, фамилия)

(дата)

Микрофотографии

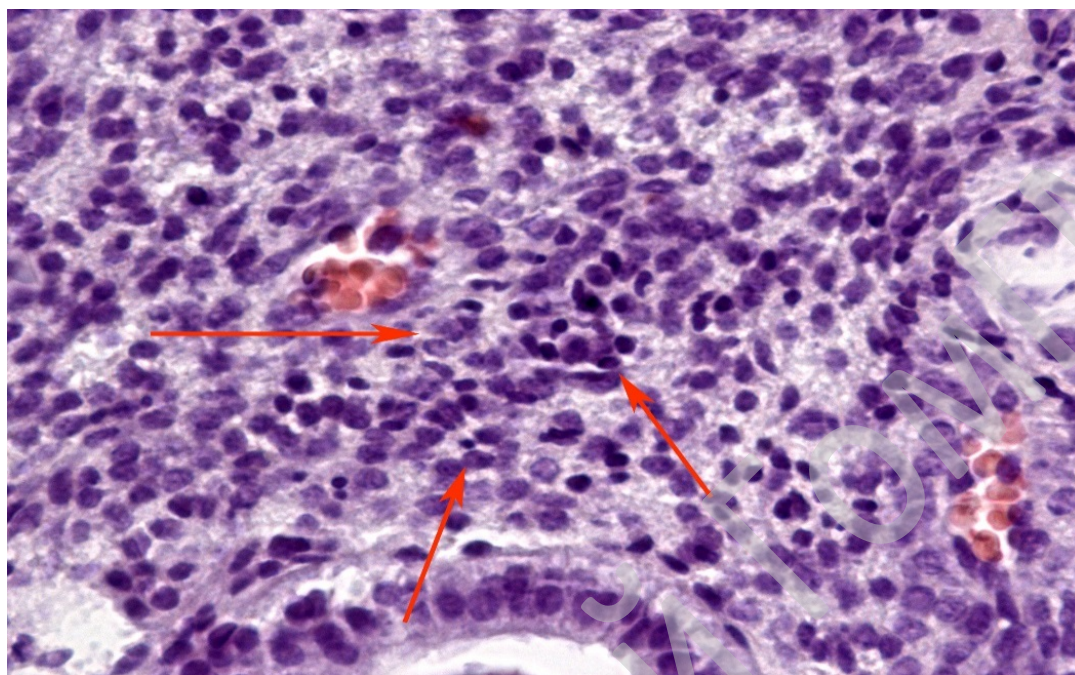


Рисунок 1 — Инфильтрат, представленный лимфоцитами (указан стрелками) располагающимися вблизи от сосудов и базальной мембраны железы. Окраска: Гематоксин-эозин

Увеличение: $\times 400$

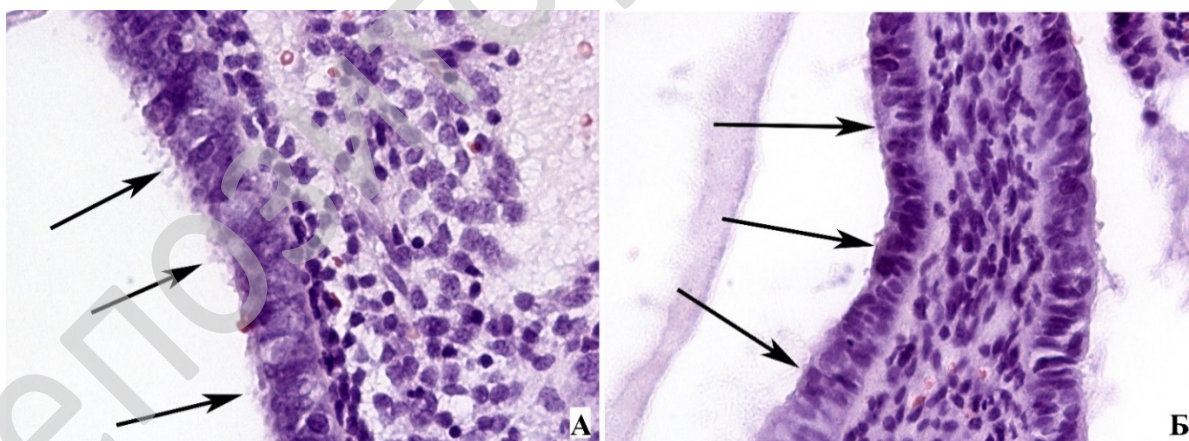
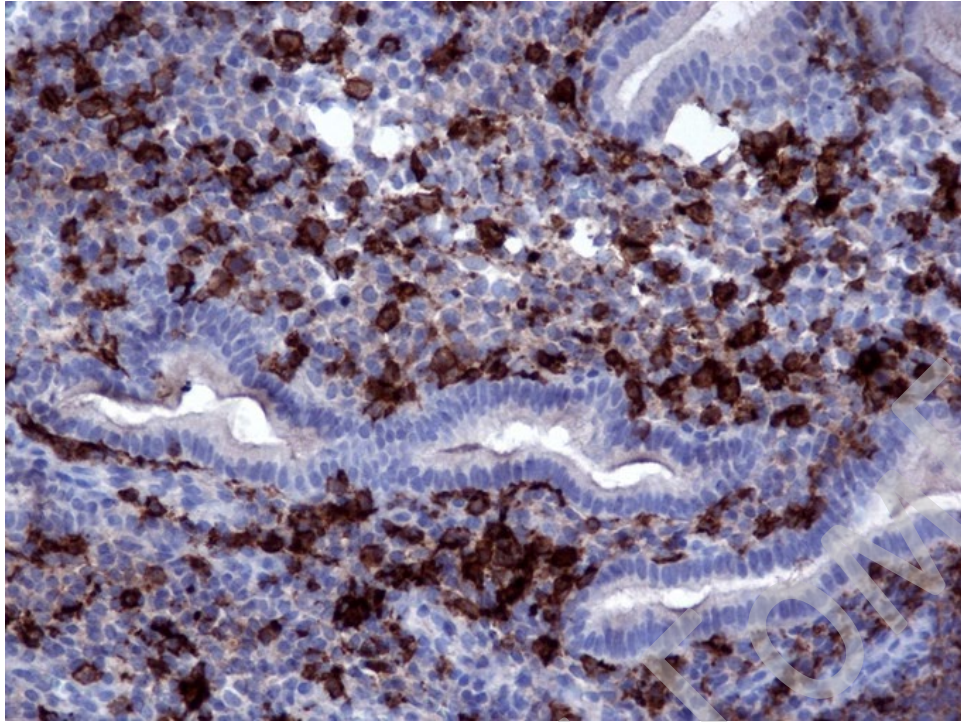


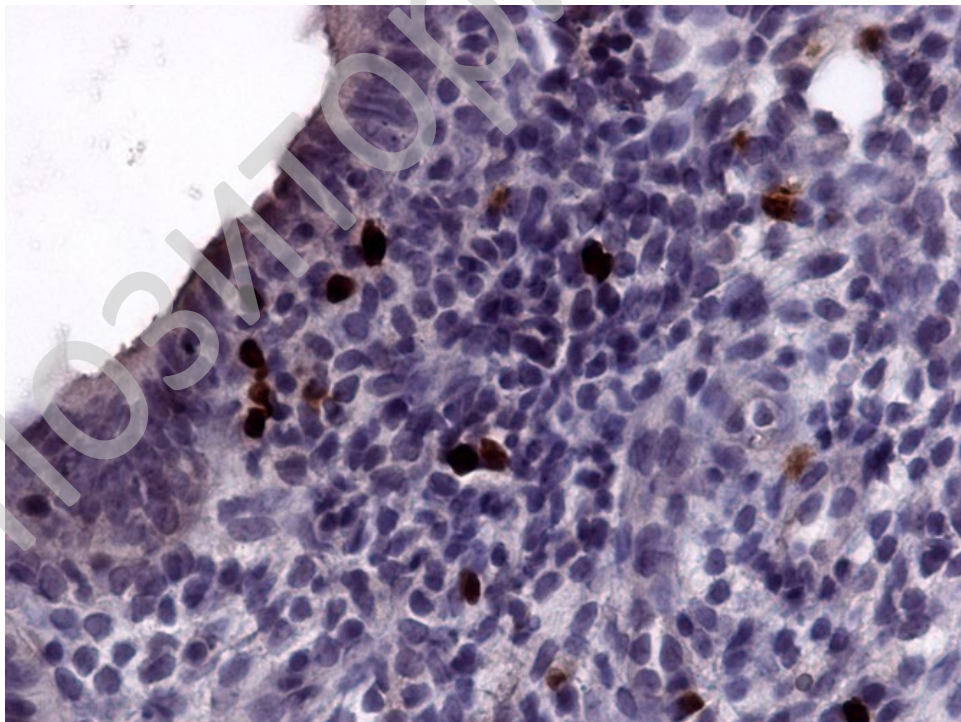
Рисунок 2 — А: поверхностный эпителий эндометрия с пиноподиями (указано стрелками); Б: поверхностный эпителий эндометрия без выпячивания цитоплазмы (указано стрелками)
Окраска: Гематоксин-эозин

Увеличение: $\times 400$



**Рисунок 3 — Экспрессия CD56 NK-лимфоцитами. Определяется выраженная инфильтрация стромы эндометрия данными клетками.
Контр-окрашивание: гематоксилин-эозин**

Увеличение: × 200



**Рисунок 4 — Экспрессия FoxP3 в регуляторных T-лимфоцитах эндометрия.
Контр-окрашивание: гематоксилин-эозин**

Увеличение: × 400

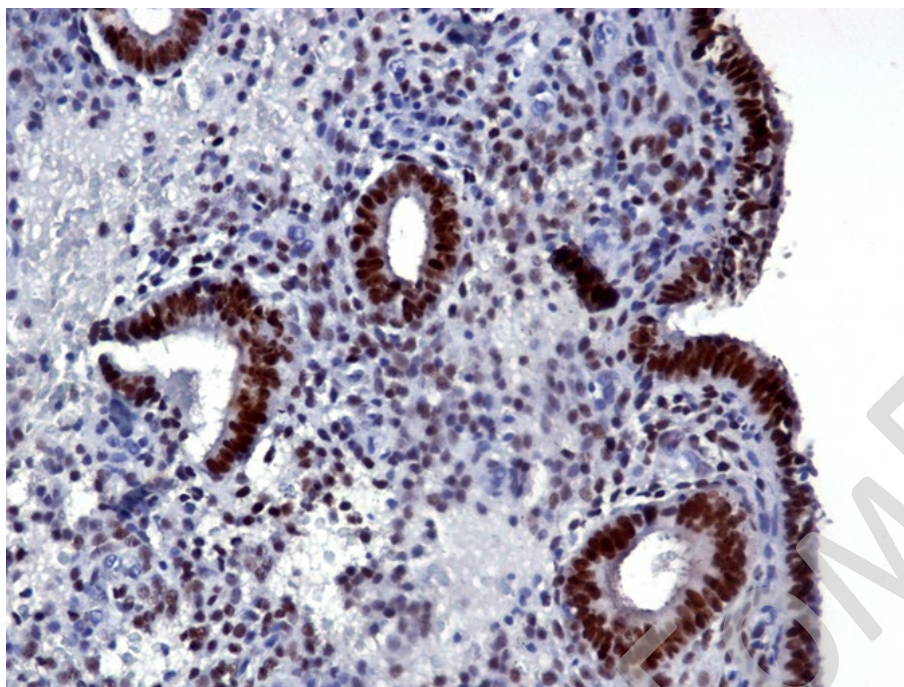


Рисунок 5 — Интенсивная экспрессия ER в железах и очаговая умеренная в строме эндометрия. Контр-окрашивание: гематоксилин-эозин

Увеличение: × 100

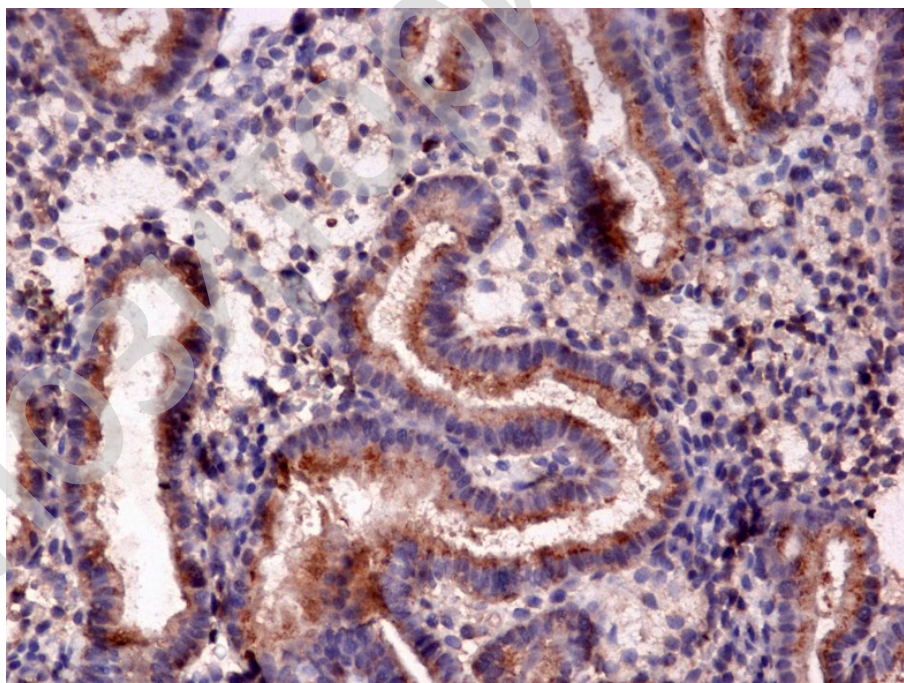


Рисунок 6 — Умеренная экспрессия мембранного рецепторного компонента 1 цитоплазмы желез эндометрия. Контр-окрашивание: гематоксилин-эозин

Увеличение: × 100

Научное издание

Лызикова Юлия Анатольевна
Семенов Дмитрий Михайлович
Зиновкин Дмитрий Александрович

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ

Монография

Редактор *Т. М. Кожемякина*
Компьютерная верстка *Ж. И. Цырыкова*

Подписано в печать 29.10.2020.
Формат 60×84^{1/16}. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура «Гаймс».
Усл. печ. л. 11,28. Уч.-изд. л. 12,33. Тираж 100 экз. Заказ № 357.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель