

УДК 618.11/15-002.2-008.87

Лызикова Ю.А.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Lyzikova Yu.

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

## Микробиоценоз половых путей у пациенток с хроническим эндометритом

The microbiocenosis of the genital tract in female patients with chronic endometritis

### Резюме

Целью исследования явилось определение видового спектра бактерий половых путей у пациенток с хроническим эндометритом. Обследовано 60 пациенток репродуктивного возраста, в основную группу вошли 45 (75,00%) пациенток с хроническим эндометритом, в контрольную группу – 15 (25,00%) пациенток без хронического эндометрита. Среди патологии репродуктивной функции у пациенток с хроническим воспалительным процессом полости матки лидирует бесплодие, диагностированное у 30 (66,67%) пациенток ( $p < 0,00001$ ). При сравнении числа лактобактерий не выявлено статистически значимых различий между группами. У пациенток с хроническим эндометритом в составе микробиоценоза половых путей преобладают облигатные анаэробные микроорганизмы ( $p = 0,01$ ). Увеличение доли дрожжеподобных грибов *Candida spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* выявлено только у пациенток основной группы ( $p = 0,03$ ,  $p = 0,01$ ). Полученные результаты свидетельствуют о повышении доли анаэробных микроорганизмов в сочетании с условно-патогенными микроорганизмами на фоне нормальных значений общей бактериальной массы и лактобактерий у пациенток с хроническим эндометритом.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, облигатные анаэробные микроорганизмы, *Candida spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*.

### Abstract

The aim of the study was to determine the specific spectrum of genital tract bacteria in patients with chronic endometritis. 60 patients of reproductive age were examined, 45 (75.00%) patients with chronic endometritis were included in the study group, 15 (25.00%) patients without chronic endometritis – in the control group. Infertility diagnosed in 30 (66.67%) patients of the study group ( $p < 0.00001$ ). When compared the number of lactobacilli, there were no statistically significant differences between the groups. Anaerobic microorganisms prevail in the genital tract of patients with chronic endometritis ( $p = 0.01$ ). Increase in the number of *Candida spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* was detected only in patients of the study group ( $p = 0.03$ ,  $p = 0.01$ ). The results obtained indicate an increase in the proportion of anaerobic microorganisms in combination with opportunistic microorganisms against the normal values of total bacterial mass and Lactobacillus in patients with chronic endometritis.

**Keywords:** chronic endometritis, anaerobic microorganisms, *Candida spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

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 [1]. Особое значение изучение микробиоценоза половых путей приобретает при обследовании пациенток с нарушением репродуктивной функции, неблагоприятным исходом беременности. С невынашиванием беременности, неблагоприятными ее исходами ассоциирован воспалительный процесс в полости матки – хронический эндометрит. Нередко указанные репродуктивные нарушения становятся единственными клиническими проявлениями воспаления. Поскольку хронический эндометрит в большинстве случаев сопровождается колонизацией микроорганизмов, актуальным представляется определение роли нарушений микробиоценоза влагалища в развитии воспаления эндометрия.

Как правило, нарушения вагинальной микрофлоры сопровождаются снижением пула лактобацилл. В репродуктивном периоде микрофлора представлена 5–6 видами *Lactobacillus spp.*, что составляет основу биоценоза влагалища. Лактобактерии обеспечивают колонизационную резистентность, обуславливающую способность, кооперативно взаимодействуя с макроорганизмом, защищать экосистему от патогенных бактерий. Однако применение метода ПЦР для исследования вагинального микробиоценоза у женщин с бактериальным вагинозом позволило установить, что у части пациенток при доминировании облигатно-анаэробной микрофлоры сохраняется достаточно высокое количество *Lactobacillus spp.* Таким образом, нормофлора у этих женщин полноценно не выполняет своей протективной функции [2].

Проблема диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища заключается в том, что около 60% пациенток имеют бессимптомные формы заболеваний, что приводит к хроническим воспалительным заболеваниям [3]. Идентификация возбудителей с помощью микроскопии вагинального мазка в клинической практике теряет свою актуальность. Так, даже во влажном мазке выявляемость микроорганизмов не превышает 62%. Увеличение количества лейкоцитов при микроскопическом исследовании отделяемого мочеполовых органов не позволяет выявить возбудителя и назначить этиотропное лечение. Применение метода ПЦР в режиме реального времени способствует не только определению ДНК возбудителя, но и определению его количественного значения и доли в общей бактериальной массе влагалища [4].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить видовой спектр бактерий половых путей у пациенток с хроническим эндометритом.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 пациенток репродуктивного возраста, основную группу составили 45 (75,00%) пациенток с хроническим эндометритом, 15 (25,00%) женщин без хронического эндометрита составили контрольную группу.

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). Для определения NK-лимфоцитов в эндометрии применяли антитела CD56. Исследование экспрессии изучаемых иммуногистохимических маркеров проводилось в 3 неперекрывающихся полях зрения при увеличении  $\times 400$ . Поля зрения выбирались в участках максимальной экспрессии изучаемых антител.

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. Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Оценка нормальности распределения количественных признаков показала, что распределение показателей отличалось от нормального ( $p < 0,001$ ). 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). Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета Statistica 10.0. Определение статистической значимости различий для анализируемых групп проводили по критерию Манна – Уитни. При анализе качественных признаков в группах сравнения использован непараметрический критерий Фишера. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании оценки экспрессии CD56-позитивных NK-лимфоцитов в эндометрии 60 обследованных пациенток в основную группу вошли 45 (75,00%) женщин, у которых был диагностирован хронический эндометрит, контрольную группу составили 15 (25,00%) пациенток без хронического эндометрита. Среди пациенток с хроническим эндометритом нарушения репродуктивной функции встречались статистически значимо часто: 42 (93,33%), среди пациенток контрольной группы – 3 (13,33%) ( $\chi^2=36,82$ ,  $p < 0,00001$ ).

Среди патологии репродуктивной функции в основной группе преобладает бесплодие, диагностированное у 30 (66,67%) пациенток. В контрольной группе бесплодный брак был у 1 (6,70%) пациентки ( $\chi^2=17,24$ ,  $p < 0,00001$ ). При сравнении других нарушений репродуктивной функции не получено статистически значимых различий между группами.

У пациенток основной группы общая бактериальная масса составила 7,31 (6,15–7,41) Lg г.э., у женщин без хронического эндометрита – 6,8 (5,50–6,95) ( $z=1,32$ ,  $p=0,18$ ). При сравнении числа лактобактерий не выявлено статистически значимых различий между группами: у пациенток обеих групп количество лактобактерий составило 6,21 (5,30–7,31).

На момент обследования пациентки обеих групп не предъявляли жалоб на выделения из половых путей, бактериоскопическое исследование отделяемого из половых путей также не выявило нарушений микрофлоры влагалища.

Увеличение доли факультативно-анаэробных микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae и Staphylococcus spp. выявлено у 4 (8,89%) пациенток с хроническим эндометритом, в контрольной группе предшественники данных семейств не выявлены ( $\chi^2=0,30$ ,  $p=0,41$ ).

Анализ качественного и количественного состава микрофлоры половых путей выявил преобладание облигатных анаэробных микроорганизмов у пациенток с хроническим эндометритом. Так, ДНК Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas spp. выявлена у 13 (17,80%) пациенток основной группы ( $\chi^2=5,50$ ,  $p=0,03$ ), в контрольной группе ДНК данных микроорганизмов не выявлены. Количественный уровень ДНК Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas spp. составил 3,81 (0,00–4,52) (Z=-1,936  $p=0,02$ ) Lg г.э. Относительное соотношение ДНК Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas spp. к общей бактериальной массе более 50% выявлено у 3 (6,70%) пациенток основной группы.

ДНК Atopobium vaginae выделено у 12 (26,70%) пациенток основной группы, количественный уровень Atopobium vaginae у пациенток с хроническим эндометритом составил 2,05 (0,50–5,32) Lg г.э., в контрольной группе ДНК данного микроорганизма не выявлено ( $\chi^2=5,00$ ,  $p=0,03$ ). Относительное соотношение ДНК Atopobium vaginae к общей бактериальной массе не превышало 10%. У 2 (4,44%) пациенток основной группы соотношение составило 10%, у 2 (4,44%) – от 5 до 9%, у 4 (8,90%) – от 2 до 2,5%, у 4 (8,90%) – менее 0,1%.

В основной группе сочетание ДНК Megasphaera spp. + Veillonella spp. + Dialister spp. выявлено у 11 (24,40%) пациенток ( $\chi^2=4,49$ ,  $p=0,05$ ), количественный уровень микроорганизмов составил 2,30 (0,00–7,30) (Z=-2,39, P=0,01). Относительное соотношение ДНК Megasphaera spp. + Veillonella spp. + Dialister spp. к общей бактериальной массе выше 50% выявлено у 3 (6,70%) пациенток основной группы, у 4 (8,90%) женщин соотношение оставило 15–25%, у 4 (8,90%) – менее 0,1%.

ДНК Candida spp. определена у 15 (33,33%) пациенток основной группы ( $\chi^2=6,67$ ,  $p=0,01$ ), количественный уровень составил 3,40 (0,00–3,50) (Z=-2,46, P=0,01). Сочетание ДНК Ureaplasma urealyticum и Ureaplasma parvum выявлено у 8 (17,78%) пациенток основной группы ( $\chi^2=3,72$ ,  $p=0,08$ ), количественный уровень составил 0,00 (0,00–4,20) (P=0,03, Z=-2,12). Показатели микробиоценоза половых путей обследованных пациенток представлены в таблице.

Анализ качественного и количественного состава микрофлоры влагалища выявил различия в числе отдельных бактериальных видов у пациенток исследуемых групп. У пациенток с хроническим эндометритом наблюдается увеличение доли облигатно-анаэробных микроорганизмов Atopobium vaginae, Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp.

Массивная колонизация Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp. отмечена у пациенток с хроническим эндометритом. Относительное соотношение ДНК данных микроорганизмов к общей бактериальной массе составило более 50% у 6 (13,33%) пациенток основной группы. У пациенток основной группы также выявлено увеличение доли Candida spp., Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum. У всех пациенток

## Показатели микробиоценоза половых путей

ДНК микроорганизмов, Lg г.э.	Основная группа Me (25–75)	Контрольная группа Me (25–75)	P
Общая бактериальная масса	7,31 (6,15–7,41)	6,8 (5,50–6,95)	0,2
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,21 (5,30–7,31)	6,21 (5,30–7,31)	1,0
Enterobacteriaceae	3,25 (0,00–3,30)	0,00 (0,00–0,00)	1,0
<i>Streptococcus</i> spp.	0,00 (0,00–0,00)	0,00 (0,00–0,00)	1,0
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,00 (0,00–3,45)	0,00 (0,00–0,00)	1,0
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp.	3,81 (0,00–4,52)	0,00 (0,00–0,00)	0,021
<i>Eubacterium</i> spp.	0,00 (0,00–5,70)	0,00 (0,00–0,00)	0,07
<i>Sneathia</i> spp. + <i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp.	0,00 (0,00–0,00)	0,00 (0,00–0,00)	1,0
<i>Megasphaera</i> spp. + <i>Veillonella</i> spp. + <i>Dialister</i> spp.	2,30 (0,00–7,30)	0,00 (0,00–0,00)	0,01
<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp.	4,25 (2,85–5,25)	0,00 (0,00–0,82)	0,35
<i>Mobiluncus</i> spp. + <i>Corynebacterium</i> spp.	1,60 (0,00–4,17)	0,00 (0,00–0,00)	0,14
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	3,10 (0,00–4,10)	0,00 (0,00–0,00)	0,10
<i>Atopobium</i> vaginae	2,05 (0,50–5,32)	0,00 (0,00–0,00)	0,02
<i>Candida</i> spp.	3,40 (0,00–3,50)	0,00 (0,00–0,00)	0,01
<i>Mycoplasma hominis</i>	0,00 (0,00–0,00)	0,00 (0,00–0,00)	1,0
<i>Ureaplasma</i> ( <i>urealyticum</i> + <i>parvum</i> )	0,00 (0,00–0,00)	0,00 (0,00–4,20)	0,03
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0,00 (0,00–0,00)	0,00 (0,00–0,00)	1,0

количественный уровень указанных микроорганизмов был в пределах пороговых значений, однако ни у одной пациентки контрольной группы ДНК данных микроорганизмов выявлена не была. Уреаплазмы считаются частью естественной микрофлоры здоровых женщин, имея низкую положительную прогностическую значимость в отношении заболевания. По этой причине не рекомендуется включение этих патогенов в клинические протоколы рутинного скрининга инфекций, передаваемых половым путем, бессимптомным пациентам. Однако колонизация половых путей *Ureaplasma* spp. ассоциирована с гистологически подтвержденным хориоамнионитом, преждевременными родами, неонатальной заболеваемостью и перинатальной смертностью [5]. Таким образом, целесообразно выявлять ДНК *Ureaplasma* spp. в период планирования беременности и пациентам с неблагоприятным исходом предыдущей беременности.

Полученные результаты свидетельствуют о повышении содержания анаэробных микроорганизмов на фоне нормальных значений общей бактериальной массы и лактобактерий у пациенток с хроническим эндометритом. Также обращает на себя внимание тот факт, что у большинства пациенток количественный уровень условно-патогенных микроорганизмов не превышал пороговых значений, но по сравнению с контрольной группой был достоверно выше. Это говорит о промежуточном состоянии биоценоза влагалища у пациенток с хроническим эндометритом.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Частота нарушений репродуктивной функции среди пациенток с хроническим эндометритом составляет 93,33%, у пациенток контрольной группы – 13,33% ( $\chi^2=36,82$ ,  $p<0,00001$ ). Бесплодие диагностировано у 66,67% пациенток с хроническим эндометритом, в контрольной группе данная патология встречалась в 10 раз реже – 6,70% ( $\chi^2=17,24$ ,  $p<0,00001$ ).
2. С применением метода количественной ПЦР в реальном времени показано, что у пациенток с хроническим эндометритом отмечается увеличение доли облигатно-анаэробных микроорганизмов: *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. ( $z=-1,93$ ,  $p=0,021$ ), *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. ( $z=-2,39$ ,  $p=0,01$ ), *Atopobium vaginae* ( $z=-2,26$ ,  $p=0,02$ ).
3. ДНК *Candida* spp. и *Ureaplasma* spp. у пациенток основной группы были выявлены в пределах пороговых значений, однако их количественный уровень был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $z=-2,12$ ,  $p=0,03$ ;  $z=-2,46$ ,  $p=0,01$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациенток с хроническим эндометритом, несмотря на отсутствие клинических проявлений и нормальное содержание лактобактерий, наблюдается рост анаэробных микроорганизмов и развитие бактериально-грибковых ассоциаций. Сочетание высокой частоты патологии репродукции с хроническим эндометритом обуславливает необходимость использования высокочувствительного и специфичного метода молекулярной диагностики для определения микробиоценоза половых путей у данного контингента пациенток.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Pustotina O. (2018) Bacterialni vaginos: patogenez, diagnostica, lechenie i profilaktika [Bacterial vaginosis pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention]. *Obstetrics and Gynecology*, no 3, pp. 150–153.
2. Voroshilina E. (2011) Sovremennye vosmozhnosti diagnostici bacterialnogo vaginosa [Modern possibilities of diagnosis of bacterial vaginosis]. *Ural medical journal*, no 13, pp. 70–73.
3. Dikke G. (2017) Polimicrobye associacii v etiolgii vospalitelnykh zabolevanii polovih organov u zhenshin [Polymicrobial associations in the etiology of inflammatory diseases of the genital organs in women]. *Obstetrics and Gynecology*, no 6, pp. 151–155.
4. Kirillova E., Pavlukova S., Koleda V. (2018) Sovremennye podhody k diagnostike vylvovaginalnyh infekcii [Modern approaches to the diagnosis of vulvovaginal infections]. *Reproductive health. Eastern Europe*, vol. 8, no 2, pp. 175–181.
5. Pyder A., Haldre M. (2017) Urogenitalnyi mycoplasmos i beremennost [Urogenital mycoplasmosis and pregnancy]. *Obstetrics and Gynecology*, no 12, pp. 1–5.