

Клинические и микробиологические аспекты хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста

Л. А. МАРЧЕНКО, Г. Е. ЧЕРНУХА, О. В. ЯКУШЕВСКАЯ, Н. А. ГОМБОЛЕВСКАЯ,
В. В. МУРАВЬЕВА, Т. В. ПРИПУТНЕВИЧ, А. С. АНКИРСКАЯ

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова Минздрава России, Москва

Clinical and Microbiological Aspects of Chronic Endometritis in Women of Reproductive Age

L. A. MARCHENKO, G. E. CHERNUKHA, O. V. YAKUSHEVSKAYA, N. A. GOMBOLEVSKAYA,
V. V. MURAVIEVA, T. V. PRIPUTNEVICH, A. S. ANKIRSKAYA

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician Vladimir Kulakov, Moscow

Цель исследования. Оценка состояния микробиоценоза нижнего и верхнего отделов полового тракта при различных морфологических формах хронического эндометрита и полипах эндометрия. **Материал и методы.** Сопоставлены результаты гистологического исследования образцов ткани эндометрия с особенностями микробиоты влагалища и полости матки у 164 женщин репродуктивного возраста с различным характером менструального цикла и репродуктивным анамнезом. **Результаты.** Сравнение частоты выявления условно-патогенной микрофлоры в эндометрии пациенток с вагинальными инфекциями и нормоценозом показало, что риск колонизации эндометрия при нарушении микрофлоры вагинального биотопа в 3,5 раза выше, чем при нормоценозе. **Выводы.** Проведение микробиологической диагностики целесообразно рассматривать, как компонент комплексной диагностики, необходимый для выбора адекватной тактики ведения больных с хроническим эндометритом и полипом эндометрия.

Ключевые слова: хронический эндометрит, полип эндометрия, бесплодие, привычное невынашивание беременности, аномальные маточные кровотечения, нормоценоз, бактериальный вагиноз.

Objective. Estimation of microbiocenosis of lower and upper genital tract in different morphological forms of chronic endometritis and endometrial polyps. **Material and methods.** Histological examination of endometrial aspirates and microview of the lower and upper genital tract in 164 women of reproductive age with different character of menstrual and reproductive history. **Results.** The risk of endometrial colonization in disturbance microecology of the vagina is 3.5 times higher than that in patients with normocenosis ($p < 0.01$, OR=3.5 [95% CI 1.63–8.11]). **Conclusion.** The microbiological diagnosis can be considered as a component of comprehensive diagnostics necessary to choose the appropriate management of patients with CE and PE.

Key words: chronic endometritis, endometrial polyp, infertility, spontaneous preterm birth, abnormal uterine bleeding, normocenosis, bacterial vaginosis.

Введение

Хронический эндометрит (ХЭ) относят к категории недостаточно изученных патологических состояний эндометрия. Это обусловлено отсутствием надёжных клинических признаков заболевания и сложностью лабораторного подтверждения диагноза. Распространённость ХЭ, по данным литературы, варьирует от 0,2 до 66% (в среднем 14%) [1]. ХЭ может манифестировать различными типами аномальных маточных кровотечений (АМК) в сочетании с незначительными болями в нижних отделах живота, но может протекать бессимптомно, являясь причиной бесплодия, привычного невынашивания беременно-

сти (ПНБ), неудачных попыток переносов эмбрионов в полость матки в программе ЭКО [2–4]. Диагностика ХЭ основана на результатах морфологического исследования образцов ткани эндометрия, полученных в фазу пролиферации.

К морфологическим признакам воспаления слизистой оболочки матки относят наличие лимфоплазмноклеточных инфильтратов в строме эндометрия, её фиброзирование, а также склеротические изменения стенок спиральных артерий. Гистероскопическая картина ХЭ характеризуется наличием микрополипов эндометрия с очаговой или диффузной гиперемией слизистой оболочки матки. По мнению некоторых авторов, морфологические изменения при ХЭ и полипах эндометрия (ПЭ) во многом сходны и этиологически взаимосвязаны [5]. Однако чётких доказательств роли воспаления в генезе ПЭ не получено, а антибактериальная терапия, часто проводимая данно-

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова

му контингенту больных с целью профилактики рецидивов ПЭ, носит, как правило, эмпирический характер.

Считается, что причиной ХЭ может стать проникновение в эндометрий условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), реже — абсолютных патогенов. В физиологических условиях микроорганизмы инактивируются системой врождённого и адаптивного иммунитета. На ранних этапах инфицирования этот процесс осуществляется за счёт Toll-Nod и Toll-Rig — подобных рецепторов, находящихся на поверхности клеток иммунной системы (моноцитов, лейкоцитов, дендритных клеток), на эпителиоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах и др. Важная роль в ограничении воспаления принадлежит Toll-like рецепторам (TLRs), которые, взаимодействуя с паттернами микробных агентов (липополисахариды, белки бактериальных жгутиков, вирусная РНК и др.), стимулируют механизмы врождённой противомикробной резистентности. Развитие инфекционного процесса может сдерживаться природными антимикробными пептидами (1-4- β -дефензинами, лизоцимом и лактоферринами), присутствующими в эндометрии. В результате этих механизмов формируется защитная воспалительная реакция, направленная на эрадикацию инфекционного агента [6, 7].

Выявление возбудителя как пускового фактора развития ХЭ связано с рядом трудностей. К их числу относят сложность устранения контаминации образцов эндометрия вагинальной микрофлорой, которая уменьшает информативность результатов бактериологического исследования. Вместе с тем, лишь качественно выполненная микробиологическая диагностика может являться основанием для назначения адекватной этиотропной терапии.

Цель настоящего исследования — оценка микробиоценоза нижнего и верхнего отделов полового тракта при хроническом эндометрите и полипах эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы

В исследование включены 164 женщины репродуктивного возраста (средний возраст — $31,8 \pm 2,3$ года), предъявлявшие жалобы на АМК, бесплодие, привычное невынашивание беременности или неэффективность двух и более переносов эмбрионов в программах ЭКО. Все пациентки до манипуляции обследованы на инфекции, передаваемые половым путём, и при наличии таковых, были исключены из исследования.

На 7–11-й день менструального цикла под гистероскопическим контролем производили кюретаж эндометрия ($n=60$) или аспирационную биопсию кюретками Pipelle de Cornier ($n=104$). Полученный материал направляли на гистологическое и микробиологическое исследование. ХЭ диагностировали по общепринятым критериям, включающим выявление в строме эндометрия:

1) воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов с включением макрофагов и эозинофилов, расположенных чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже — диффузно;

2) плазматических клеток в инфильтратах;
3) очагового фиброизирования;
4) склеротических изменений стенок спиральных артерий. Полная морфологическая форма.

ХЭ диагностирована при наличии всех перечисленных признаков, неполная форма — при наличии одного морфологического признака, чаще первого. В соответствии с результатами гистологического исследования эндометрия были сформированы 4 группы: в первую группу включены пациентки с полной формой ХЭ (ПХЭ) ($n=38/23,2\%$), во вторую — с неполной ($n=92/56\%$) (НХЭ), в третью — с полипами эндометрия (ПЭ) ($n=15/9,2\%$), в четвёртую — с эндометрием в стадии пролиферации ($n=19/11,6\%$) (группа сравнения).

Микробиологическое исследование включало оценку микробиоценоза влагалища по результатам микроскопии мазка вагинального отделяемого, окрашенного по Граму, и культурального исследования в соответствии с медицинской технологией «Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища» [8]. В комплекс обследования входила диагностика оппортунистических вагинитов, а также изучение микрофлоры биоптатов эндометрия в аэробных, анаэробных и микроаэрофильных условиях культивирования. Для исключения контаминации биоптата эндометрия микрофлорой нижних отделов гениталий (после взятия на исследование вагинального содержимого) влагалище, шейку матки, цервикальный канал дважды обрабатывали антисептиком (октенисептом), при экспозиции — 5 мин. Вагинальное отделяемое и гомогенат биоптата эндометрия засеивали на стандартные питательные среды.

Для выделения факультативно-анаэробных микроорганизмов использовали: колумбийский агар, маннит-солевой агар (Conda, Испания), среду «Эндо» и агар Сабуро (ФГУН «ГИЦПМ и Б», Оболensk, Россия). Лактобактерии культивировали на среде «Лактобакагар» (ФГУН «ГИЦПМ и Б», Оболensk, Россия), строгие анаэробы — на прeredуцированном агаре Schaedler (Conda, Испания) с необходимыми добавками. Инкубировали посевы в условиях CO_2 инкубатора (Joan, Франция). Строгие анаэробы и лактобациллы культивировали в анаэробном боксе (Joan, Франция) в атмосфере трёхкомпонентной газовой смеси (N_2 — 80%; CO_2 — 10%; H_2 — 10%). Видовую идентификацию микроорганизмов проводили методом времяпролётной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) с помощью масс-спектрометра AutoFlex III с программным обеспечением Maldi BioTyper 3.0 (Bruker Daltoniks, Германия).

Статистическая обработка проведена с применением пакета прикладных программ Statistica 7.0. Использовали непараметрический критерий Манна–Уитни для количественных признаков, метод χ^2 для сравнения дискретных величин, корреляционный анализ. Для всех видов анализа статистически значимым считали $p < 0,05$.

Результаты исследования

Оценка симптомов заболевания включала характеристику менструального цикла с определением типа АМК и анализ репродуктивного анамнеза (рис. 1, 2).

Как видно из данных, представленных на рис. 1, приблизительно у половины больных ХЭ, независимо от его морфологической формы, манифестировал различными типами АМК, при ПЭ их частота составила 66,7%. В структуре АМК как при ХЭ, так и при ПЭ доминировала комбинация обильных менструальных кровотечений (ОМК) и межменструальных мажущих кровотечений (ММК). В каждом пятом случае при ПЭ и в каждом десятом при ХЭ наблюдались ОМК.

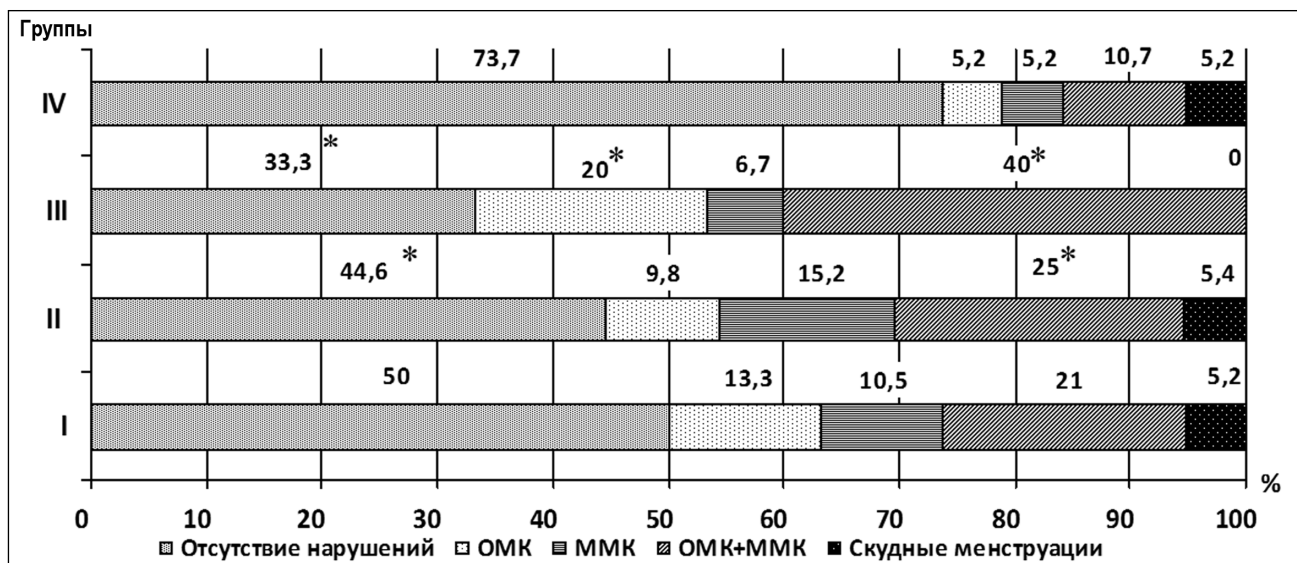


Рис. 1. Характер менструального цикла обследованных женщин (n=164).

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с IV группой.

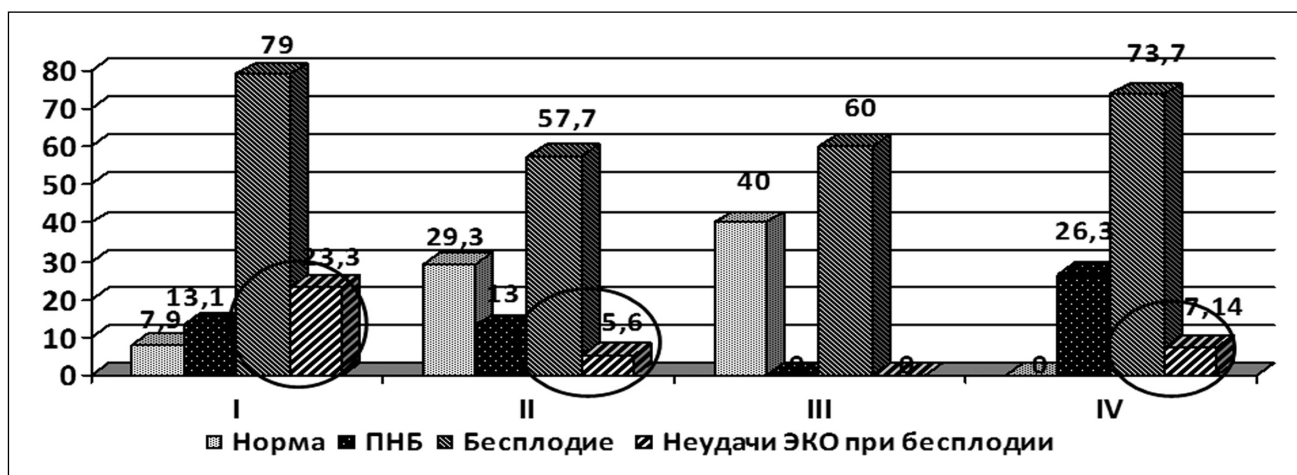


Рис. 2. Некоторые показатели репродуктивного анамнеза обследованных пациенток (в %) при сравнении между группами.

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении I–II; ** – $p < 0,05$ – I–III; *** – $p < 0,05$ – II–IV; **** – $p < 0,05$ – III–IV группой.

Скудные менструации при ХЭ отмечались лишь в 5% случаев, что соответствовало их частоте среди женщин с отсутствием патологии эндометрия. Полученные данные дают основание считать, что клиническая картина полной и неполной морфологических форм ХЭ не является специфичной, АМК более характерны для ПЭ.

Исходя из данных рис. 2, можно сделать вывод о том, что подавляющее большинство больных с ПХЭ и каждая вторая с НХЭ предъявляли жалобы на бесплодие, примерно каждая десятая — на ПНБ. Неудачи программы ЭКО чаще наблюдали у пациенток с ПХЭ (в 23,3% случаев), по сравнению с НХЭ и группой пациенток без признаков патологии эндометрия, у которых часто-

та данного показателя составила 5,6 и 7,14%, соответственно. Для больных с ПЭ ПНБ не характерно, однако в каждом втором случае отмечалось бесплодие. Схожая с ХЭ структура нарушений репродуктивной функции у больных с отсутствием патологии эндометрия подтверждает факт взаимосвязи ПНБ и бесплодия с воспалительными изменениями эндометрия. Согласно полученным данным, нет достаточных оснований считать, что ПНБ и бесплодие даже при наличии АМК являются достоверными клиническими признаками ХЭ.

Микробиологическое исследование проводили последовательно: изучали микрофлору по биотопам влагалища и полости матки (эндометрий).

Таблица 1. Частота различных вариантов вагинального микробиоценоза у обследуемых женщин (в %)

Состояние микробиоценоза	Группы женщин							
	I (n=38)		II (n=92)		III (n=15)		IV (n=19)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормоценоз (Н)	15	39,5	50	54,3	8	53,3	12	63,2
Бактериальный вагиноз (БВ)	1	2,6	1	1,1	1	6,7	—	—
Мезоценоз (М)	10	26,3	11	11,9	2	13,3	3	15,8
Аэробный вагинит (АВ)	11	29,0	22	23,9	3	20,0	3	15,8
Кандидозный вагинит (КВ)	1	2,6	3	3,3	1	6,7	1	5,2
АВ+КВ	—	—	4	4,4	—	—	—	—
«Стерильный биотоп»	—	—	1	1,1	—	—	—	—
Вагинальные инфекции (суммарно)	23	60,5	41	44,6	7	46,7	7	36,8

Примечание. АВ+КВ — сочетание аэробного и кандидозного вагинита.

Таблица 2. Состав микроорганизмов, выделенных из биоптата эндометрия у обследуемых женщин

Микроорганизмы	Частота выделения микроорганизмов из биоптата эндометрия по группам							
	I (n=38)		II (n=92)		III (n=15)		IV (n=19)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Энтеробактерии	5	13,2	9	9,8	1	6,7	0	0
Стафилококки	2	5,3	3	3,3	3	20,0	2	10,5
Энтерококки	5	13,2	6	6,5	1	6,7	3	15,8
Стрептококки	9	23,8	14	15,2	4	26,6	5	26,3
Коринебактерии	1	2,6	1	1,1	0	0	0	0
Дрожжевые грибы	0	0	3	3,3	0	0	1	5,2
Актиномицеты	2	5,2	1	1,1	2	13,3	0	0
Облигатные анаэробы	4	10,5	14	15,2	1	6,7	7	36,8
Гарднереллы	6	15,8	9	9,8	0	0	3	15,8
Лактобациллы	12	31,6	43	46,7	6	40,0	6	31,6
Роста нет	8	21,1	10	10,9	4	26,7	1	5,3

Особенности микробиоценоза влагалища представлены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что в группе больных с ПХЭ нормоценоз влагалища наблюдался реже, чем у больных с НХЭ, ПЭ и у женщин с эндометрием в стадии пролиферации (39,5%). Нарушение микробиоценоза влагалища при полной форме ХЭ выявлялось чаще, особенно по сравнению с эндометрием в стадии пролиферации (60,5 и 36,8%, соответственно). При этом доминировали состояния, ассоциированные со строгими анаэробами, гарднереллой (БВ и М) и факультативными анаэробами (АВ), встречавшиеся в 1,8 раз чаще при ПХЭ.

Результаты оценки видового состава УПМ и представителей нормофлоры в биоптатах эндометрия обследованных женщин представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, частота стерильных образцов эндометрия в I—IV группах составила 21,1; 10,9; 26,7 и 5,3%, соответственно. Независимо от морфологического состояния эндометрия нормофлора (лактобациллы) обнаружена в каждом втором—третьем случае. Колонизация эндометрия УПМ в I—IV группах составила: 56,7; 45,1; 40,0 и 50,0% соответственно. При ПХЭ и НХЭ (группы I и II) УПМ, без сопутствующей нормофлоры, высевали в 16,7 и 10,9% случаев, т.е. в 2—3 раза чаще, чем в контрольной группе (5,5%). Однако достоверность межгруппо-

вых различий доказать не удалось, вероятно, из-за малого объема выборок.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при ПХЭ доминировали микроорганизмы факультативно-анаэробного происхождения. Чаще выделяли стрептококки (23,7%), преимущественно *Streptococcus agalactiae* и *S. anginosus*. С одинаковой частотой колонизировали эндометрий энтеробактерии (в основном *Escherichia coli*) и *Enterococcus faecalis* (в 13% случаев). Стафилококки (*S. aureus* и CONS — коагулазонегативные стафилококки) встречались редко (в 5,3% случаев). Существенное место занимала *Gardnerella vaginalis* (15,8%), реже обнаруживали строгие анаэробы и актиномицеты (10,5 и 5,2%, соответственно).

При НХЭ так же, как при ПХЭ, в биоптатах эндометрия доминировали факультативные анаэробы, хотя частота их выделения была ниже: стрептококки (15,2%), энтеробактерии (9,8%), энтерококки (6,5%). Еще реже выделяли *G. vaginalis* (9,8%), строгие анаэробы (7,7%), дрожжевые грибы рода *Candida* (3,3%).

Среди УПМ в группе сравнения, как и в основных группах, чаще высевали стрептококки (26,3%). Однако *S. anginosus* выявляли в 2,5 раза реже, чем при полной форме ХЭ (5,2% против 13,2%). С одинаковой частотой определяли *G. vaginalis* и *E. faecalis* (15,8%). Достоверно чаще, в сравнении с полной формой ХЭ ($p=0,05$), выде-

Таблица 3. Частота колонизации биоптатов эндометрия УПМ у женщин с нормоценозом влагалища и различными вариантами вагинальных инфекций

Группы	Число женщин												
	УПМ (+), n=68						УПМ (-), n=96						
	Н	М	БВ	КВ	АВ	АВ+КВ	Н	М	КВ	АВ	БВ	АВ+КВ	СБ
I (n=38)	1 1 (5,9%)	7	1	1	7	—	14 14 (66,7%)	3	—	4	—	—	—
II (n=92)	10 10 (27,8%)	8	1	1	13	3	40 40 (71,4%)	3	2	9	—	1	1
III (n=15)	3 3 (50%)	1	—	1	1	—	5 5	1	—	2	1	—	—
IV (n=19)	2 2 (22,2%)	3	—	1	3	—	10 10 (100%)	—	—	—	—	—	—
Всего: n=164	16 16 (23,5%)	19	2	4	24	3	69 69 (71,9%)	7	2	15	1	1	1
				52 (76,5%)						26 (27,1%)		1%	

Примечание. Н — нормоценоз; М — мезоценоз; БВ — бактериальный вагиноз; КВ — кандидозный вагинит; АВ — аэробный вагинит; АВ+КВ — аэробный вагинит в сочетании с кандидозным вагинитом; СБ — стерильный биотоп.

ляли CONS (10,5%). В группе сравнения не обнаружены энтеробактерии и актиномицеты.

Видовой состав лактобацилл по группам практически не отличался. Достоверных различий встречаемости лактобацилл (*L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*) в биоптатах эндометрия не выявлено. Бифидобактерии колонизировали эндометрий в 7,8% и 7,6% случаев при ПХЭ и НХЭ, соответственно, в группе сравнения этот показатель составил 10,4%.

Анализ степени обсемененности эндометрия показал, что в группе сравнения в 100% случаев все УПМ высевали в низком титре (≤ 3 lg КОЕ/мл). Схожие данные получены при ПЭ: 91,7% штаммов УПМ выделены в титре ≤ 3 lg КОЕ/мл. Среди больных с полной и неполной формами ХЭ напротив, в 75,0 и 39,6% случаев, штаммы УПМ выделялись в концентрации 4–6 lg КОЕ/мл гомогената эндометрия. При ПХЭ от 80 до 100% УПМ колонизировали эндометрий в умеренном или высоком титре. Стрептококки, выделенные в высоком титре, относились к двум видам: *S. agalactiae* и *S. anginosus*. При НХЭ высокая обсемененность эндометрия УПМ отмечена в 39,6% случаев. Это почти в 2 раза реже, чем при полной форме ХЭ. Степень обсемененности > 4 lg КОЕ/мл выявлена среди изолятов *G. vaginalis* (55,6%), стрептококков (42,9%), энтеробактерий (44,4%), энтерококка (33,3%) и строгих анаэробов (28,6%).

Актиномицеты обнаруживали редко и только при патологических состояниях эндометрия. Стафилококки и коринебактерии во всех группах высевали лишь в низкой концентрации. Что касается представителей нормофлоры, то в I–IV группах лактобактерии в умеренных титрах высевались с частотой 72,9; 64,7; 56,2 и 65,3%, соответственно.

Частота колонизации образцов эндометрия УПМ у женщин различных групп представлена в табл. 3.

Для установления возможной корреляции между частотой выявления УПМ в эндометрии и состоянием вагинального микробиоценоза сравнили эти показатели у пациенток с нормоценозом и нарушением микрофлоры влагалища. Из 164 обследованных женщин УПМ в биоптате эндометрия обнаружены у 68 (41,5%), у 23,5% — состояние микробиоты влагалища оценено как нормоценоз, у 76,5% — диагностированы различные вагинальные инфекции. Напротив, при отсутствии УПМ в биоптате эндометрия у 71,9% женщин состояние вагинального микробиоценоза соответствовало норме, только у 27,1% выявлены инфекционные нарушения. Сравнение частоты выявления УПМ в эндометрии пациенток с вагинальными инфекциями и нормоценозом показало, что риск колонизации эндометрия при нарушении микрофлоры вагинального биотопа в 3,5 раза выше, чем при нормоценозе ($p < 0,01$, OR=3,5 [95% ДИ 2,2–5,6]). Частота колонизации эндометрия УПМ на фоне вагинальных инфекций у женщин в I–IV группах составила 94,1; 72,2; 50,0 и 77,8%, соответственно. Обращает на себя внимание, что при ПХЭ в 94,1% случаев колонизация эндометрия УПМ сочеталась с нарушением вагинальной микроэкологии. Только у одной пациентки (5,9%) УПМ выявлены на фоне нормоценоза влагалища. Однако у 33,3% пациенток с ХЭ и нарушением вагинального микробиоценоза УПМ в эндометрии обнаружены не были. Относительные риски заселения полости матки УПМ при инфекционной патологии влагалища в сравнении с нормоценозом в I–IV группах соответственно составили: 10,4 [95% ДИ 1,5–70,6]; 3,8 [95% ДИ 2,0–7,0]; 1,2 [95% ДИ 0,3–3,9] и 5,9 [95% ДИ 1,6–21,2]. Максимальный относительный риск восходящей инфекции отмечен у женщин с ХЭ при нарушении микробиоценоза влагалища. При анализе вариантов вагинальных инфекций, с которыми чаще ассоциируется ко-

лонизация эндометрия УПМ, установлена их связь преимущественно с М, БВ и АВ.

Обсуждение результатов

Клинические симптомы ХЭ неспецифичны и характерны для многих заболеваний органов малого таза [9, 10]. Согласно экспертному мнению American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), изложенному в рекомендациях по ведению больных ХЭ (2015 г.), он выявляется у 20–40% женщин с бесплодием и приблизительно у 30% с неудачами переноса эмбрионов в программе ЭКО [11]. По полученным нами данным, бесплодие у пациенток с ХЭ и ПЭ встречалось с одинаковой частотой — в 60–80% случаев. Причём, у каждой четвёртой пациентки с ХЭ попытки проведения программы ЭКО заканчивались неудачами. ПНБ было отмечено почти у каждой десятой пациентки с ХЭ и ни в одном случае среди пациенток с ПЭ. Результаты проведённого исследования показали, что АМК в виде ОМК и ММК характерны для каждой второй пациентки с ХЭ, независимо от его формы, в группе сравнения они встречались в 2 раза реже. Нарушения менструального цикла по типу ММК встречались во всех группах с равной частотой, ОМК чаще регистрировали в группе пациенток с ПЭ ($p=0,013$). Таким образом, АМК могут манифестировать различные морфоструктурные нарушения эндометрия, как воспалительные, так и пролиферативные. Поэтому диагностика ХЭ не может основываться только на клинических данных, а должна включать морфологическое исследование и определение микробного пейзажа эндометрия.

Согласно данным литературы, у пациенток репродуктивного возраста в 60% случаев ХЭ сочетается с ПЭ, в 52,7% случаев отмечается колонизация эндометрия микрофлорой [12]. Хронический воспалительный процесс в слизистой оболочке матки усиливает межклеточные и стромально-паренхиматозные нарушения, что приводит к активации неоангиогенеза, пролиферации клеток эндометрия. Эти процессы предположительно составляют патогенетическую основу для формирования ПЭ [13]. По мнению некоторых авторов, морфофункциональные изменения при ХЭ могут предшествовать формированию полипов эндометрия [11].

До настоящего времени не сформирована единая концепция патогенеза ХЭ, на основе которой можно было бы чётко представить все этапы хронизации процесса. Для современных женщин свойственна высокая частота патологической колонизации микроорганизмами нижних отделов полового тракта. Это, по-видимому, является основным источником инфицирования слизистой оболочки полости матки [14]. Ежемесячное циклическое отторжение эндометрия рассматривает-

ся в качестве одного из механизмов физиологической защиты от колонизации микроорганизмами верхнего отдела полового тракта. Однако данный механизм не всегда оказывается достаточным для осуществления самоэлиминации патогенов [1].

Данные литературы о частоте выявления различных возбудителей в эндометрии больных ХЭ весьма противоречивы. Дискуссионным является вопрос о роли УПМ и абсолютных патогенов в генезе ХЭ. Есть точка зрения, что пусковым механизмом развития воспалительного процесса в эндометрии может быть колонизация УПМ, которая при морфологически верифицированном ХЭ определяется в 58–78% случаев [14]. Согласно рекомендациям ACOG (2015), уреоплазма, наравне с абсолютными патогенами, рассматривается как возбудитель ХЭ. Однако в литературе представлены и другие данные: присутствие УПМ в полости матки не всегда свидетельствует об их этиологической роли при ХЭ. По мнению ряда исследователей, слизистая оболочка матки не может быть стерильной, так как непрерывно подвергается риску восходящего инфицирования из нижних отделов полового тракта. Эту точку зрения подтверждает исследование микробиома полости матки у женщин с меноррагиями и дисменореей, проведённое E. S. Pelzer и соавт. [15], которые показали, что в 50% образцов эндометрия при отсутствии признаков воспаления, обнаруживались *Lactobacillus* spp., а у нерожавших женщин наиболее распространёнными УПМ были *Prevotella*, *Fusobacterium* и *Jonquetella*.

Одна из задач настоящего исследования была посвящена уточнению роли УПМ в этиологии ХЭ и ПЭ. В группе женщин с ПХЭ нарушение вагинального микроценоза наблюдалось в 1,6 раза чаще, чем в образцах эндометрия в стадии пролиферации. Наиболее часто ПХЭ ассоциировалась с вагинальными инфекциями, обусловленными УПМ. При ПХЭ почти в 2 раза чаще диагностировали БВ, М и АВ. Полученные результаты согласуются с данными зарубежной литературы [9, 14]. Так, по мнению экспертов ACOG, при I–II степени частоты влагалищных мазков риск развития ХЭ составляет всего 5% [16].

Согласно полученным данным, выявление УПМ в эндометрии больных ПХЭ составило 56,7%. Среди них заметное место занимали стрептококки (23,7%), *G.vaginalis* (15,8%), энтеробактерии и *E.faecalis* (по 13%). В 16,7% случаев в эндометрии были выделены только УПМ. От 80 до 100% УПМ колонизировали эндометрий в высоком титре. Это даёт основание относить их к вероятным этиологическим агентам воспаления.

При полной форме ХЭ частота стерильных посевов эндометрия составила 21,1%, в 43,3% случаев, выделены только представители нормофлоры. Можно предположить, что у части пациенток воз-

будителями ХЭ могли быть патогены, не рассмотренные в настоящем исследовании. Возможна роль генитальных микоплазм, хламидий, вирусов и прочих микроорганизмов. Этот вывод согласуется с результатами исследования Cicinelli E. и соавт., в котором при гистологически подтвержденном ХЭ в эндометрии были выделены *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* (25,3%), *Chlamydia trachomatis* (12,7%) [2].

При НХЭ частота стерильных образцов эндометрия составила 10,9%, что в 2 раза реже, чем при полной форме. УПМ выявляли в 45,1% случаев. Среди них, как и при полной форме ХЭ, ведущими были факультативные анаэробы: стрептококки (15,2%), энтеробактерии (9,8%), *Enterococcus faecalis* (6,5%), дрожжевые грибы (3,3%). Реже выделялись *G.vaginalis* (9,8%) и строгие анаэробы (7,7%). Однако в этой группе высокая степень обсеменённости эндометрия УПМ отмечена у 39,6% изолятов, что почти в 2 раза реже, чем при полной форме ХЭ. Схожие данные представлены другими авторами. Так, Cicinelli E. и соавт. при ХЭ обнаружили стрептококки у 26% женщин (в том числе *S.agalactiae* — у 14%); *E.faecalis* и *E.coli* суммарно — у 31% [2]. Andrews W. и соавт. [9] установлена взаимосвязь между БВ и частотой колонизации эндометрия БВ-ассоциированными микроорганизмами [17].

В последнее время появились сообщения о формировании структурированных биопленок на клетках эндометрия бактериями, вызывающими БВ. Так, Swidsinski A. и соавт., исследовав образцы эндометрия и фаллопиевых труб после гистерэктомии, показали, что у женщин с БВ риск образования биопленки *G.vaginalis* на поверхности эндометрия и фаллопиевых труб составил 50,0%. Авторы сделали предположение, что «хранение» УПМ в биопленках может быть важным факто-

ром развития ХЭ [18]. Можно полагать, что *G.vaginalis*, выделенная в настоящем исследовании в высоком титре (в 83,3% случаев при полной форме ХЭ и в 55,6% — при неполной), играет существенную роль в этиологии разных форм ХЭ. Это заключение представляется важным для разработки лечебной тактики и подбора адекватной антибактериальной терапии.

Сравнение частоты выявления УПМ в эндометрии женщин с вагинальными инфекциями и нормоценозом показало, что риск колонизации эндометрия при нарушении микроэкологии влагалища в 3,5 раза выше, чем у пациенток с нормоценозом ($p < 0,01$, ОР=3,5 [95% ДИ 1,63—8,11]). Более высокий риск восходящей инфекции отмечен при ХЭ.

Таким образом, проведение микробиологического исследования нужно рассматривать как компонент комплексной диагностики, необходимый для выбора адекватной тактики ведения больных с ХЭ и ПЭ. Точность идентификации возбудителя и оценка чувствительности его к антибактериальным препаратам определяют эффективность этиотропной терапии. Неадекватное назначение противомикробных средств может приводить к патологическим изменениям микробиоценоза различных отделов полового тракта и трансформации заболевания в латентную форму.

Работа выполнена в рамках соглашения Минобрнауки России № 14.607.21.0019 от 05.06.2014 «Разработка молекулярно-генетических тест-систем для оценки патогенности и резистентности возбудителей нозокомиальных и оппортунистических инфекций у матери и новорождённого» (шифр 2014-14-579-0001-065).

ЛИТЕРАТУРА

1. Шуришалина А.В. Роль хронического эндометрита в развитии патологии репродуктивной функции. Росс мед журн 2007; 4: 25—27. / Shurshalina A.V. Rol' hronicheskogo jendometrita v razvitii patologii reproduktivnoj funkcii. Ross med zhurn 2007; 4: 25—27. [in Russian]
2. Cicinelli E., Mateo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraccolo U., Marroccella S., Greco P., Resta L. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. Hum Reprod 2014 Nov 10. pii: deu292.
3. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L., Nulsen J.C., Sanders M.M., Benadiva C.A. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after *in vitro* fertilization. Fertil Steril 2010; 93: 2: 437—441.
4. McQueen D.B., Bernardi L.A., Stephenson M.D. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. Fertil Steril. 2014 Apr; 101: 4: 1026—1030.
5. Carvalho F.M., Aguiar F.N., Tomioka R., Oliveira R.M., Frantz N., Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. Eur J Obst Gynecol Reprod Biol 2013; 170: 152—156.
6. Ju J., Li L., Xie J., Wu Y., Wu X., Li W. Toll-like receptor-4 pathway is required for the pathogenesis of human chronic endometritis. Exp Ther Med 2014 Dec; 8: 6: 1896—1900.
7. Matteo M., Cicinelli E., Greco P., Massenzio F., Baldini D., Falagario T. et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. Am J Reprod Immunol 2009; 61: 5: 322—329.
8. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов (медицинская технология). М.: 2011; 10—13. / Ankirskaja A.S., Murav'eva V.V. Integral'naja ocenka sostojanija mikrobioty vlagalishha. Diagnostika opportunisticheskikh vaginitov (medicinskaja tehnologija). M.: 2011; 10—13. [in Russian]
9. Andrews W.W., Hauth J.C., Cliver S.P., Conner M.G., Goldenberg R.L., Goepfert A.R. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis in non-pregnant women. Am J Obstet Gynecol 2006; 195: 6: 1611—1616.
10. Polissen F., Bambirra E.A., Camargos A.F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. Gynecol Obstet Invest 2003; 55: 4: 205—210.
11. Rivlin M.E. Endometritis treatment and management. Jan. 2015. Overview. www.Medscape.com
12. Клинышкова Т.В., Фролова Н.Б., Мозговой С.И. Клиническое значение комплексной оценки рецепторного статуса эндометрия при эндометриальных полипах. Журн акушер гинекол 2003; 3. / Klinyschkova T.V., Frolova N.B., Mozgovoj S.I. Klinicheskoe znachenie kompleksnoj ocenki receptornogo statusa jendometrija pri jendometrial'nyh polipah. Zhurn akusher ginekolog 2003; 3. [in Russian]
13. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Овсянникова Т.В. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом. Акушер гинекол репрод 2011; 3: 10—15. / Sheshukova N.A., Makarov I.O., Ovsjannikova T.V. Giperplasticheskie processy jendometrija: osobennosti proliferativnoj aktivnosti pri sochetanii s hronicheskim jendometritom. Akusher ginekolog reprod 2011; 3: 10—15. [in Russian]

14. Haggerty C.L., Hillier S.L., Bass D.C., Ness R.B.; PID Evaluation and Clinical Health study investigators. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. Clin Infect Dis 2004; 39: 7: 990—995.
15. Pelzer E.S., Dana L.W., Buttini M., Huygens F. A role for the endometrial microbiome in dysfunctional menstrual bleeding. <http://esa-srb-2013.m.asnevents.com.au/schedule/abstract/7389>.
16. Rivlin M.E., Former M.D. Endometritis Treatment & Management. 2015. www.medscape.com.
17. Andrews W.W., Goldenberg R.L., Hauth J.C., Cliver S.P., Copper R., Conner M. Interconceptional antibiotics to prevent spontaneous preterm birth: a randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 3: 617—623.
18. Swidsinski A.I., Verstraeten H., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Mendling W., Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. PLoS One. 2013; 8: 1: e53997.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Марченко Л. А. — д.м.н., профессор, отделение гинекологической эндокринологии, ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова Минздрава России, Москва

Чернуха Г. Е. — д.м.н., профессор, отделение гинекологической эндокринологии, ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова Минздрава России, Москва

Якушевская О. В. — к.м.н., н.с., отделение гинекологической эндокринологии, ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова Минздрава России, Москва

Гомболевская Н. А. — аспирант, отделение гинекологической эндокринологии, ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова Минздрава России, Москва

Муравьева В. В. — к.б.н., отделение микробиологической и клинической фармакологии, ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова Минздрава России, Москва

Припутневич Т. В. — д.м.н., отделение микробиологической и клинической фармакологии, ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова Минздрава России, Москва

Ан кирская А. С. — д.м.н., профессор, отделение микробиологической и клинической фармакологии, ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова Минздрава России, Москва