



СОСТАВ МИКРОБИОТЫ ЭНДОМЕТРИЯ И СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ПАЦИЕНТОК С НЕЭФФЕКТИВНЫМИ ПРОТОКОЛАМИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ. ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

© Н.Д. Цыпурдеева¹, Е.В. Шипицына^{1,2}, А.М. Савичева^{1,2}, А.М. Гзгзян^{1,3}, И.Ю. Коган¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

³ ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Цыпурдеева Н.Д., Шипицына Е.В., Савичева А.М., и др. Состав микробиоты эндометрия и степень выраженности хронического эндометрита у пациенток с неэффективными протоколами экстракорпорального оплодотворения. Есть ли связь? // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 2. — С. 5–15. doi: 10.17816/JOWD6725-15

Поступила в редакцию: 01.03.2018

Принята к печати: 04.04.2018

■ **Введение.** Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), в том числе хронический эндометрит (ХЭ), являются фактором нарушения рецептивности эндометрия и неэффективных протоколов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Роль микроорганизмов эндометрия в патогенезе хронического воспаления и ассоциированной с ним инфертильности до сих пор не определена.

Цель: определение таксономического профиля микробиоты эндометрия при ХЭ разной степени выраженности у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе.

Методы. В исследование были включены 107 пациенток с одной и более неэффективными попытками ЭКО в анамнезе. В зависимости от степени выраженности ХЭ, определенной по данным морфологического исследования биоптата эндометрия, все пациентки были разделены на три группы: группа I ($n = 14$) — пациентки без признаков ХЭ; группа II ($n = 20$) — с признаками слабовыраженного ХЭ; группа III ($n = 73$) — с признаками умеренного и выраженного ХЭ. Всем пациенткам проводилась пайпель-биопсия эндометрия с 18-го по 23-й день менструального цикла. Видовой и количественный состав микробиоты эндометрия анализировали с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Результаты. В эндометрии пациенток группы I значительно чаще, по сравнению с группами II и III, определялись *Lactobacillus* spp. (85,7 % против 50 и 46,6 % соответственно) и *Eubacterium* spp. (78,6 % против 25 и 35,6 % соответственно). В то же время в группах II и III значительно чаще, по сравнению с группой I, выявлялись бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (50 и 64,4 % против 35,7 % соответственно) и *Streptococcus* spp. (55 и 56,2 % против 7,1 % соответственно). Количественное содержание лактобацилл и бактерий рода *Eubacterium* было также значительно выше в образцах эндометрия у женщин группы I, чем у женщин групп II и III, в то время как содержание энтеробактерий и стрептококков было значительно выше у женщин с ХЭ, чем у женщин без ХЭ.

Заключение. Преобладающей микрофлорой полости матки у женщин без ХЭ являются *Lactobacillus* spp. и *Eubacterium* spp. Развитие хронического воспаления ассоциировано с увеличением частоты и количественного содержания *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и бактерий семейства *Enterobacteriaceae*.

■ **Ключевые слова:** хронический эндометрит; микробиота эндометрия; бесплодие; экстракорпоральное оплодотворение.

COMPOSITION OF ENDOMETRIAL MICROBIOTA AND CHRONIC ENDOMETRITIS SEVERITY IN PATIENTS WITH *IN VITRO* FERTILIZATION FAILURES. IS THERE ANY CONNECTION?

© N.D. Tsyurdeeva¹, E.V. Shipitsyna^{1,2}, A.M. Savicheva^{1,2}, A.M. Gzgzyan^{1,3}, I.Yu. Kogan¹

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

For citation: Tsyurdeeva ND, Shipitsyna EV, Savicheva AM. Composition of endometrial microbiota and chronic endometritis severity in patients with *in vitro* fertilization failures. Is there any connection? *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(2):5-15. doi: 10.17816/JOWD6725-15

Received: 01.03.2018

Accepted: 04.04.2018

▪ **Background.** Pelvic inflammatory disease (PID), including chronic endometritis (CE), is a factor leading to endometrial receptivity disorder and *in vitro* fertilization (IVF) failures. The role of microorganisms in colonizing the endometrium, the pathogenesis of chronic inflammation, and associated infertility require further study.

Aims: To determine the taxonomic profile of the endometrial microbiota in different grades of CE in patients with a history of IVF failure.

Materials and methods. This study included 107 patients with ≥ 1 IVF failures. Depending on the severity of CE, and according to the morphological analysis of endometrial biopsy, the patients were categorized into three groups: group I ($n = 14$), patients without signs of CE; group II ($n = 20$); patients with signs of mild CE; and group III ($n = 73$), patients with signs of moderate and severe CE. All the patients underwent Pipelle biopsy of the endometrium according to our modified technique on days 18–23 of the menstrual cycle. Species and quantitative composition of the endometrial microbiota were investigated using real-time polymerase chain reaction (PCR).

Results. Compared to groups II and III, *Lactobacillus* spp. (50% and 46.6% versus 85.7%) and *Eubacterium* spp. (25% and 35.6% versus 78.6%) were detected significantly more frequently in the endometrial microflora of group I patients, respectively. Simultaneously, significantly more bacteria of the families *Enterobacteriaceae* (50% and 64.4% versus 35.7%, respectively) and *Streptococcus* spp. (55% and 56.2% versus 7.1%, respectively) were found in the patients of groups II and III compared to group I. The abundance of lactobacilli and *Eubacterium* spp. have also been shown to be significantly higher in the endometrial samples of women in group I than in those of the women in groups II and III, whereas the abundance of enterobacteria and streptococci are significantly higher in women with CE than in women without CE.

Conclusions. In patients without signs of CE, *Lactobacillus* spp. and *Eubacterium* spp. prevail in the endometrial microbiota. Chronic inflammation in the endometrium is associated with an increase in the frequency and abundance of *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., and bacteria of the family *Enterobacteriaceae*.

▪ **Keywords:** chronic endometritis; endometrial microbiota; infertility; *in vitro* fertilization.

Актуальность

Микрофлора человека представляет собой неотъемлемую часть его организма и имеет огромное значение для поддержания и регулирования оптимального уровня метаболических процессов [1]. Полноценное лечение заболеваний, связанных с нарушениями в составе микробиоты репродуктивной системы человека, невозможно без детального понимания взаимоотношений разных микроорганизмов между собой [2].

Длительный период времени вопрос о стерильности верхних отделов генитального тракта не ставился под сомнение [3, 4]. В последующих исследованиях были получены

данные о составе микробиоты эндометрия гистерэктомизированной матки [5], при воспалительных заболеваниях органов малого таза (ВЗОМТ) и хроническом эндометрите (ХЭ) [6–8], бесплодии [9], повторных неудачах имплантации [10], неразвивающейся беременности [11], а также у условно здоровых пациенток [7, 10, 12].

Новое десятилетие меняет существующую парадигму, постулатом которой является идея о том, что полость матки стерильна. Эта точка зрения в последние годы пересматривается, и специалисты в области репродуктивной медицины активно исследуют видовой состав микроорганизмов, колонизирующих полость

матки, и изучают их роль в нарушении гомеостаза этого органа [1].

Успех программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) во многом зависит от состояния эндометрия в момент «окна имплантации» — короткого периода, во время которого происходят анатомические и молекулярные изменения, необходимые для nidации эмбриона [13, 14]. Две трети неудач ЭКО связано с неадекватной рецептивностью эндометрия и только одна треть — с патологией эмбриона [11, 15–17]. Одной из причин нарушения рецептивных свойств эндометрия служат ВЗОМТ, в том числе ХЭ [18, 19]. Распространенность ХЭ при бесплодии, по данным ряда авторов, варьирует от 0,2 до 46 % [9, 20–23]. Однако на сегодняшний день вопрос о неблагоприятном влиянии ХЭ на репродуктивную функцию остается дискуссионным, что подтверждается наличием противоположного мнения, отрицающего связь между ХЭ и бесплодием [24–26]. Так, J.C. Kasius et al. (2011) обнаружили ХЭ лишь в 2 % случаев при бесплодии неясного генеза [27].

До сих пор не определена роль микроорганизмов, выявленных в эндометрии, в генезе хронического воспаления и ассоциированной с ним инфертильности. Остается непонятным, оказывают ли выделенные в эндометрии микроорганизмы негативное влияние на имплантацию, или они обладают качествами комменсалов.

Целью нашего исследования явилось определение таксономического профиля микробиоты эндометрия при ХЭ разной степени активности и без хронического эндометрита у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 107 пациенток, которые обратились в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» с жалобами на бесплодие и имеющие в анамнезе одну или более попыток ЭКО. Критериями включения в исследование служили возраст от 20 до 43 лет, одна и более попыток ЭКО с переносом эмбрионов хорошего качества в анамнезе, отсутствие антибактериальной терапии в течение 6 месяцев до включения в исследование. Из исследования были исключены женщины с ИМТ > 35 кг/м², с миомой матки (диаметр более 3 см и/или деформирующая полость), аденомиозом, гиперплазией эндометрия, азооспермией у партнера.

Биопсию эндометрия осуществляли во вторую фазу менструального цикла (18–23-й день) модифицированным нами методом, который включал в себя несколько этапов:

1-й этап — обработка влагалища и влагалищной части шейки матки антисептическим раствором;

2-й этап — для исключения контаминации биоптата эндометрия микрофлорой влагалища и цервикального канала в последний под визуальным контролем вводили прозрачный проводник из поливинилхлоридного материала диаметром 3 мм;

3-й этап — через проводник атравматической аспирационной кюреткой Pipelle de Cornier (Франция) получали клинический материал из полости матки.

Биоптат эндометрия анализировали при помощи морфологического и микробиологического исследований.

В зависимости от выраженности морфологических изменений в эндометрии все пациентки, включенные в исследование, были разделены на три группы сравнения. Группу I составили пациентки, не имеющие признаков ХЭ ($n = 14$), группу II — пациентки, имеющие признаки слабовыраженного ХЭ ($n = 20$), группу III — пациентки с ХЭ умеренной и выраженной степенью тяжести ($n = 73$). В качестве основы для выделения групп пациенток была использована классификация степени выраженности хронического эндометрита путем подсчета иммунокомпетентных клеток при иммуногистохимическом исследовании, разработанная в НИИ АГиР им. Д.О. Отта (табл. 1) [28].

Для исследования микрофлоры методом ПЦР в реальном времени применяли набор реагентов «Фемофлор-16» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). Клинический материал помещали в пробирку с физиологическим раствором (1,0 мл). ДНК выделяли из 100 мкл пробы с использованием набора реагентов «Проба-ГС» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва) согласно инструкции производителя. Набор реагентов «Фемофлор» включает: смесь для ПЦР-амплификации, специфичную для всех бактерий (для определения общей бактериальной массы), смесь, специфичную для лактобацилл (*Lactobacillus* spp.), и смеси, специфичные для условно-патогенных микроорганизмов. ПЦР в реальном времени проводили согласно инструкции производителя в амплификаторе с детекцией результатов в режиме реального времени детектирующим амплифи-

Таблица 1 / Table 1

Степень выраженности хронического эндометрита при иммуногистохимическом исследовании (количество иммунокомпетентных клеток)

The severity of chronic endometritis in immunohistochemical studies (the number of immunocompetent cells)

Маркеры	Норма (кол-во клеток в п/зр)	Хронический эндометрит		
		слабо выраженный	умеренно выраженный	выраженный
CD8 ⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты)	до 10	> в 2 раза	> в 3 раза	> в 5 раз
CD 20 ⁺ (В-лимфоциты)	до 3	> в 2 раза	> в 3 раза	> в 4–5 раз
CD 138 ⁺ (плазмоциты)	0	единичные клетки	> в 2–3 раза	> 5 раз

катором ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). Значимость различий между частотными переменными оценивали с помощью критерия Фишера, между количественными переменными — критерия Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты микробиологического исследования были положительными в 100 % случаев. В группе без признаков ХЭ (группа I) наиболее часто обнаруживались (более 50 % случаев) *Lactobacillus* spp. (85,7 %) и *Eubacterium* spp. (78,6 %) (рис. 1). У пациенток со слабыми признаками ХЭ (группа II) рейтинг частот выявления микроорганизмов был иным: в 80 % случаев определялись *Staphylococcus* spp., в 55 % случаев — *Streptococcus* spp. (рис. 2). В группе III чаще других микроорганизмов выявлялись *Staphylococcus* spp. (67,1 %), бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (64,4 %), *Streptococcus* spp. (56,2 %) (рис. 3).

В эндометрии пациенток группы I достоверно чаще, по сравнению с группами II и III,

определялись *Lactobacillus* spp. (85,7 % против 50 и 46,6 % соответственно) и *Eubacterium* spp. (78,6 % против 25 и 35,6 % соответственно) (табл. 2). В то же время в группах II и III значительно чаще, по сравнению с группой I, выявлялись бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (50 и 64,4 % против 35,7 % соответственно) и *Streptococcus* spp. (55 и 56,2 % против 7,1 % соответственно). Кроме этого, *A. vaginae* определялся чаще у пациенток с хроническим эндометритом, чем у пациенток без признаков воспалительной реакции в эндометрии. Однако различия не были достоверными ($p > 0,05$).

Результаты анализа количественного содержания микроорганизмов в эндометрии женщин трех групп представлены в табл. 3. Содержание лактобацилл и бактерий рода *Eubacterium* было значительно выше в образцах эндометрия у женщин группы I, чем у женщин групп II и III, в то время как содержание энтеробактерий и стрептококков было значительно выше у женщин с ХЭ, чем у женщин без ХЭ.

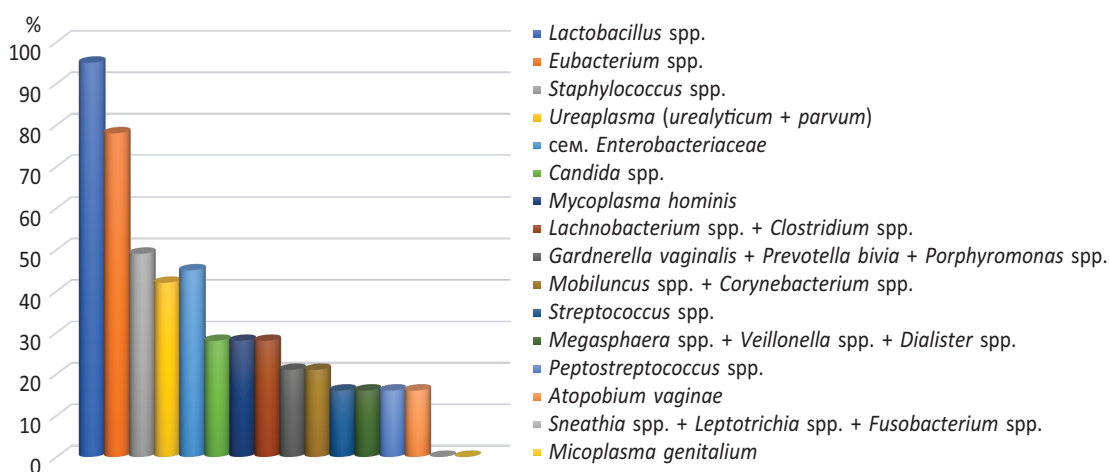


Рис. 1. Рейтинг частоты выявления микроорганизмов в образцах эндометрия у женщин группы I

Fig. 1. Distribution of endometrial microbiota in women of group I

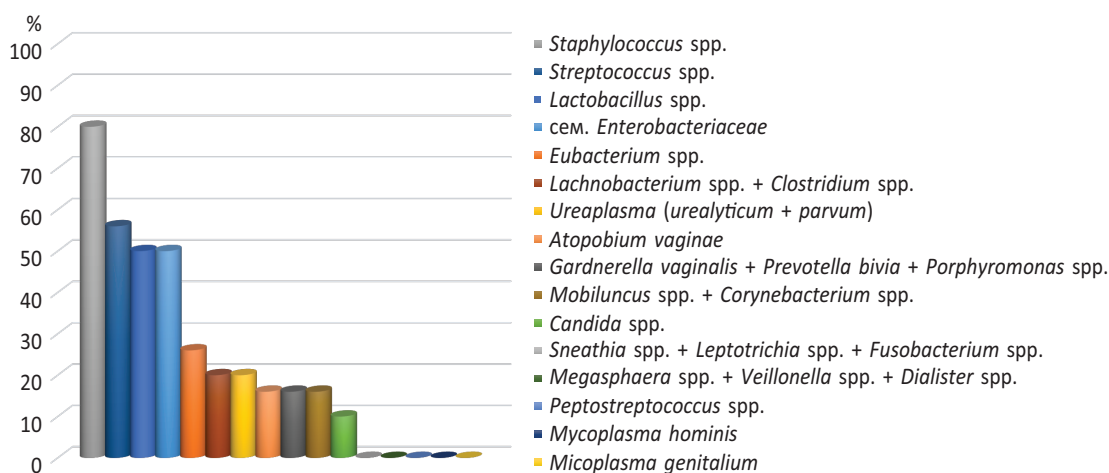


Рис. 2. Рейтинг частоты выявления микроорганизмов в образцах эндометрия у женщин группы II

Fig. 2. Distribution of endometrial microbiota in women of group II

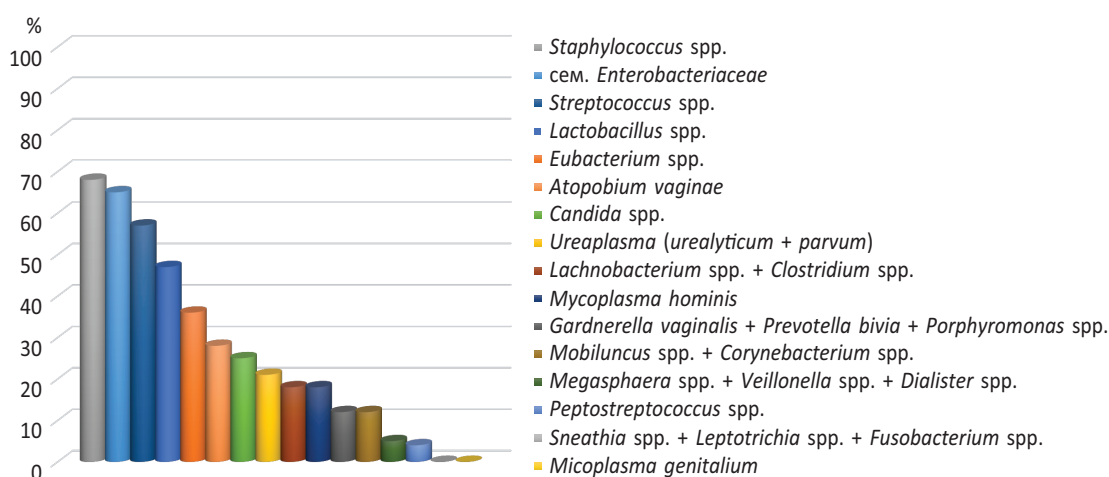


Рис. 3. Рейтинг частоты выявления микроорганизмов в образцах эндометрия у женщин группы III

Fig. 3. Distribution of endometrial microbiota in women of group III

Обсуждение

Результаты нашего исследования подтверждают тот факт, что полость матки не является стерильной. В этом плане они совпадают с данными С.Л. Haggerty [24], Е. Cicinelli [7, 10, 20, 29], J. Espinoza [30].

Высокая частота детекции *Lactobacillus* spp. отмечена в работах Н.А. Гомболевской и др. (2016) как у пациенток с гистологически подтвержденным ХЭ (38 %), так и в группе контроля (48 %) [31]. Зарубежные коллеги С. Mitchell et al. (2015) также сообщают о наличии *L. iners* (45 %) и *L. crispatus* (33 %) в эндометрии у пациенток, подвергшихся гистерэктомии [5]. Авторы предположили, что лактобациллы являются представителями нормальной вагинальной микрофлоры и могут контаминиро-

вать слизистую оболочку матки, не вызывая развития воспалительного процесса, то есть их наличие клинически незначимо.

I. Moreno et al. (2016) оценивали влияние микробиоты эндометрия на имплантацию. Было выявлено, что группа пациенток со снижением количества лактобацилл (менее 90 %) и преобладанием условно-патогенной микрофлоры (более 10 %) в эндометрии, по сравнению с группой с преобладанием лактобацилл (более 90 %), имела достоверно более низкую частоту имплантации (60,7 против 23,1 %, $p = 0,02$), наступления беременности (70,6 против 33,3 %, $p = 0,03$), прогрессирующей беременности (58,8 против 13,3 %, $p = 0,02$) и частоту родов (58,8 против 6,7 %, $p = 0,002$). Авторы проводили исследование рН полости

Таблица 2 / Table 2

Частота выявления микроорганизмов в образцах эндометрия
Frequency of detection of microorganisms in endometrial specimens

Микроорганизмы	Группы обследованных пациенток						p-уровень значимости, точный критерий Фишера		
	I (n = 14)		II (n = 20)		III (n = 73)		I-II	I-III	II-III
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
<i>Lactobacillus</i> spp.	12	85,7	10	50	34	46,6	0,03	0,006	>0,05
<i>Enterobacteriaceae</i>	5	35,7	10	50	47	64,4	>0,05	0,04	>0,05
<i>Streptococcus</i> spp.	1	7,1	11	55	41	56,2	0,004	0,006	>0,05
<i>Staphylococcus</i> spp.	7	50	16	80	49	67,1	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp.	3	21,4	3	15	8	10,9	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Eubacterium</i> spp.	11	78,6	5	25	26	35,6	0,002	0,003	>0,05
<i>Sneathia</i> spp. + <i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp.	0	0	0	0	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Megasphaera</i> spp. + <i>Veillonella</i> spp. + <i>Dialister</i> spp.	1	7,1	0	0	3	4,1	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp.	4	28,6	4	20	13	17,8	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Mobiluncus</i> spp. + <i>Corynebacterium</i> spp.	3	21,4	3	15	8	10,9	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	1	7,1	0	0	2	2,7	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Atopobium vaginae</i>	1	7,1	3	15	20	27,4	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Candida</i> spp.	4	28,6	2	10	18	24,6	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Mycoplasma hominis</i>	4	28,6	0	0	13	17,8	0,02	>0,05	0,03
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	6	42,9	4	20	15	20,5	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	0	0	0	0	0	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 3 / Table 3

Концентрация выявленных в образцах эндометрия микроорганизмов (lg ГЭ/мл)
Concentration of microorganisms detected in endometrial samples (lg GE/ml)

Микроорганизмы	Группы обследованных пациенток						p-уровень значимости, критерий Манна – Уитни		
	I (n = 14)		II (n = 20)		III (n = 73)		I-II	I-III	II-III
	M	± m	M	± m	M	± m			
<i>Lactobacillus</i> spp.	3,5	0,46	1,9	0,44	1,9	0,26	0,043	0,044	>0,05
<i>Enterobacteriaceae</i>	1,2	0,43	1,7	0,38	2,1	0,18	>0,05	0,043	>0,05
<i>Streptococcus</i> spp.	0,3	0,28	2,0	0,41	2,0	0,21	0,030	0,004	>0,05
<i>Staphylococcus</i> spp.	1,6	0,45	2,6	0,30	2,2	0,18	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp.	0,8	0,45	0,5	0,27	0,5	0,16	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Eubacterium</i> spp.	2,7	0,40	0,8	0,32	1,2	0,19	0,002	0,000	>0,05
<i>Sneathia</i> spp. + <i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp.	0	0	0	0	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Megasphaera</i> spp. + <i>Veillonella</i> spp. + <i>Dialister</i> spp.	0,3	0,26	0	0	0,1	0,08	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp.	0,9	0,39	0,6	0,28	0,6	0,14	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Mobiluncus</i> spp. + <i>Corynebacterium</i> spp.	0,7	0,39	0,5	0,26	0,4	0,12	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,2	0,22	0	0	0,1	0,06	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Atopobium vaginae</i>	0,2	0,19	0,2	0,12	0,6	0,11	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Candida</i> spp.	1,0	0,45	0,3	0,23	0,8	0,17	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Mycoplasma hominis</i>	0,6	0,27	0	0	0,4	0,09	>0,05	>0,05	0,044
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	1,3	0,45	0,5	0,23	0,5	0,13	>0,05	0,046	>0,05
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	0	0	0	0	0	>0,05	>0,05	>0,05

матки и не обнаружили взаимосвязи между выделенными микроорганизмами и его значениями, а также его влияния на репродуктивные исходы [32].

Известно, что средняя стадия фазы секреции является наилучшим периодом для имплантации бластоцисты, так как в этот период путем апокриновой секреции в полость матки выделяется «питательная среда», необходимая для трофики бластоцисты, которая состоит из гликогена, мукополисахаридов, глюкозы [33]. Таким образом, мы предполагаем, что гликоген, в необходимом количестве присутствующий в эндометрии, служит субстратом для размножения лактобацилл, которые, в свою очередь, создают неблагоприятные условия для размножения условно-патогенных микроорганизмов и тем самым оказывают благотворное влияние на имплантацию.

Eubacterium spp. — грамположительные бактерии семейства *Eubacteriaceae* порядка *Clostridiales*. Род *Eubacterium* отличается исключительной гетерогенностью и включает целый ряд видов с различающимися фенотипами. В недавнем исследовании В.В. Назаровой и др. (2017), посвященном разработке критериев диагностики бактериального вагиноза с использованием теста «Фемофлор-16», эти бактерии выявлялись во влагалище у большинства женщин, как здоровых, так и с бактериальным вагинозом, однако их количественное содержание при бактериальном вагинозе было значительно выше [34]. Какую роль играют эти бактерии при колонизации эндометрия, еще предстоит оценить.

Микробиота эндометрия при хроническом эндометрите характеризовалась значительным увеличением частоты выявления стрептококков (в 8 раз; до 56 %), стафилококков (в 1,5 раза; до 80 %) и энтеробактерий (в 1,5 раза; до 60 %). Данное изменение состава микробиоты сочеталось со снижением частоты выявления *Lactobacillus* spp. (до 50 %). Кроме того, количественное содержание энтеробактерий и стрептококков было значительно выше у женщин с ХЭ, чем у женщин без ХЭ.

Высокая частота обнаружения энтеробактерий, стрептококков и стафилококков у женщин с хроническим эндометритом была также показана в работе E. Cicinelli et al. (2008) при изучении этиопатогенной роли инфекционных агентов в развитии ХЭ [7]. Наиболее часто у женщин с ХЭ в эндометрии выявляли стрептококки (в 28 % случаев), за ними следо-

вали *E. faecalis* (14 %), *E. coli* (11 %), уреоплазмы (10 %), стафилококки (5 %), хламидии (3 %), дрожжеподобные грибы (2 %). Важно отметить, что стрептококки, стафилококки и *E. faecalis* у этих женщин определяли значительно чаще в эндометрии, чем во влагалище, тогда как для других микроорганизмов значимых различий обнаружено не было (за исключением уреоплазм, которые значительно чаще выявлялись во влагалище, чем в эндометрии). В более поздней работе этих же авторов была подтверждена высокая частота выявления энтеробактерий, энтерококков, стрептококков и стафилококков в эндометрии женщин с ХЭ [10].

Если этиологическая значимость бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом, в развитии ВЗОМТ достаточно убедительно документирована [6, 35–37], то данные о роли этих бактерий в индукции и поддержании хронического воспаления эндометрия при ХЭ очень ограничены и противоречивы. Так, в работе E.P. Korn et al. (1995) 10 из 22 женщин с бактериальным вагинозом имели плазмноклеточный эндометрит, в то время как в контрольной группе данное состояние было диагностировано только у одной из 19 женщин. Ассоциированные с бактериальным вагинозом бактерии были выявлены в эндометриальных образцах у 9 из 11 женщин с плазмноклеточным эндометритом и у 11 из 30 женщин без него. Все отмеченные различия были статистически значимы [38]. В противоположность этому W.W. Andrews et al. (2006), изучая ассоциацию бессимптомного бактериального вагиноза с микробной колонизацией эндометрия и плазмноклеточным эндометритом, показали, что при бактериальном вагинозе повышен риск колонизации эндометрия бактериями, ассоциированными с бактериальным вагинозом, однако связь между бактериальным вагинозом и плазмноклеточным эндометритом отсутствовала [39].

В нашем исследовании мы не обнаружили связи между хроническим эндометритом и большинством ассоциированных с бактериальным вагинозом бактерий, которые выявляются с использованием теста «Фемофлор-16». Так, группы женщин с ХЭ и без ХЭ не различались ни по частоте выявления, ни по количественному содержанию таких типичных для бактериального вагиноза бактерий, как *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp., *Megasphaera* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp. Единственным

микроорганизмом, который выделялся среди других связанных с бактериальным вагинозом бактерий, был *A. vaginae*: он обнаруживался намного чаще у пациенток с выраженным хроническим эндометритом (у каждой третьей-четвертой), чем у пациенток без признаков воспалительной реакции в эндометрии (только в 7,1 % случаев). Однако различия между группами в отношении данного микроорганизма не были статистически значимыми. В других работах значимость данного микроорганизма в генезе ХЭ установлена с большей достоверностью. Так, по данным S.L. Hillier (2013) *A. vaginae* выявлялся в 22 % случаев в группе с гистологически подтвержденным эндометритом против 3 % в группе контроля ($p < 0,001$) [40]. Haggerty et al. (2016) подтверждают эти данные: *A. vaginae* выявлялся в 83 % случаев у пациенток с ВЗОМТ [6].

Таким образом, полученные нами данные позволили предположить наличие функциональной системы «микробиота — эндометрий», которая характеризуется преобладанием лактобацилл. В результате действия факторов риска возможно изменение ее состава с последующим негативным влиянием ряда факторов патогенности, приводящим к нарушению морфофункционального состояния эндометрия, повреждению трофобласта, нарушению процессов имплантации и неэффективным протоколам ЭКО.

Заключение

Микрофлора полости матки у женщин без ХЭ характеризуется доминированием *Lactobacillus* spp. и *Eubacterium* spp. Развитие хронического воспаления в эндометрии ассоциировано с увеличением частоты детекции и количественного содержания *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и бактерий семейства *Enterobacteriaceae*.

Литература

1. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит — субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза // Гинекология. — 2014. — № 1. — С. 104–109. [Tapiłskaya NI, Karpeev SA, Kuznetsova IV. Subclinical inflammatory diseases of the pelvic organs: chronic endometritis. *Gynecology*. 2014;(1):104-109. (In Russ.)]
2. Костин И.Н., Куванкина Л.Ю., Симоновская Х.Ю. Микробиом человека: наш второй геном // StatusPraesens. — 2013. — № 5. — С. 9–15. [Kostin IN, Kuvankina LY, Simonovskaya HY. Human microbiome: our second gene. *StatusPraesens*. 2013;(5):9-15. (In Russ.)]
3. Ansbacher R, Boyson WA, Morris JA. Sterility of the uterine cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1967;99(3):394-396. doi: 10.1016/s0002-9378(16)34549-5.
4. Teisala K. Endometrial microbial flora of hysterectomy specimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1987;26(2):151-155. doi: 10.1016/0028-2243(87)90050-5.
5. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):611.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.043.
6. Haggerty CL, Totten PA, Tang G, et al. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sex Transm Infect*. 2016;92(6):441-446. doi: 10.1136/sextrans-2015-052285.
7. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril*. 2008;89(3):677-684. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.074.
8. Тапильская Н.И., Савичева А.М., Рыжкова О.С., Синицына О.В. Эффективность препарата Вирутер® в лечении хронического эндометрита // Медицинский алфавит. — 2016. — Т. 1. — № 7. — С. 10–14. [Tapiłskaya NI, Ryzhkova OS, Savicheva AM, Sinitsyna OV. Effectiveness of drug Viruter® in treatment of chronic endometritis. *Meditinskii alfavit*. 2016;1(7):10-14. (In Russ.)]
9. Polisseni F, Bambirra EA, Camargos AF. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *Gynecol Obstet Invest*. 2003;55(4):205-210. doi: 10.1159/000072075.
10. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*. 2014;21(5):640-647. doi: 10.1177/1933719113508817.
11. Краснополянский В.И., Серова О.Ф., Туманова В.А., и др. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2004. — Т. 4. — № 5. — С. 11–29. [Krasnopolskiy VI, Serova OF, Tumanova VA, et al. Influence of infections on the reproductive system of women. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2004;4(5):11-29. (In Russ.)]
12. Horner P, Blee K, Adams E. Time to manage Mycoplasma genitalium as an STI: but not with azithromycin 1 g! *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(1):68-74. doi: 10.1097/QCO.0000000000000030.
13. Кондриков Н.И. Патология матки: атлас. — М.: Практическая медицина, 2008. [Kondrikov NI. Uterine pathology: an atlas. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2008. (In Russ.)]
14. Glasser SR, Aplin JD. The endometrium. London: Taylor and Francis; 2002.
15. Радзинский В.Е., Дмитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

- [Radzinskiy VE, Dmitrova VI, Mayskova IY. Non-developing pregnancy. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)]
16. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2007. [Shurshalina AV. Chronic endometritis in women with reproductive pathology. [dissertation] Moscow; 2007. (In Russ.)]
 17. Matteo M, Cicinelli E, Greco P, 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. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00698.x.
 18. Savaris RF, Pedrini JL, Flores R, et al. Expression of alpha 1 and beta 3 integrins subunits in the endometrium of patients with tubal phimosi or hydrosalpinx. *Fertil Steril.* 2006;85(1):188-192. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.06.039.
 19. Daftary GS, Kayisli U, Seli E, et al. Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA10 expression in women with hydrosalpinx. *Fertil Steril.* 2007;87(2):367-372. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.041.
 20. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, et al. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod.* 2005;20(5):1386-1389. doi: 10.1093/humrep/deh779.
 21. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after *in vitro* fertilization. *Fertil Steril.* 2010;93(2):437-441. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.131.
 22. Sahmay S, Oral E, Saridogan E, et al. Endometrial biopsy findings in infertility: analysis of 12,949 cases. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1995;40(6):316-321.
 23. Wild RA, Sanfilippo JS, Toledo AA. Endometrial biopsy in the infertility investigation. The experience at two institutions. *J Reprod Med.* 1986;31(10):954-957.
 24. Haggerty CL, Ness RB, Amortegui A, et al. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):141-148. doi: 10.1067/mob.2003.87.
 25. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1156-1158. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.061.
 26. Quaas A, Dokras A. Diagnosis and treatment of unexplained infertility. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1(2):69-76.
 27. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1451-1456. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.039.
 28. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю., и др. Молекулярные аспекты эндометриальной дисфункции. Методологические и прикладные аспекты нейроиммуноэндокринологии // Молекулярная морфология. — М.: ШИКО, 2015. — С. 239–252. [Tolibova GH, Tral' TG, Kogan IY, et al. Molecular aspects of endometrial dysfunction. Methodological and applied aspects of neuroimmunoendocrinology. In: Molecular morphology. Moscow: SHKO; 2015. P. 239-252. (In Russ.)]
 29. Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M, et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril.* 2017;108(2):289-295.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.016.
 30. Espinoza J, Erez O, Romero R. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):630-637. doi: 10.1016/j.ajog.2005.11.050.
 31. Гомболевская Н.А. Совершенствование диагностики и терапии хронического эндометрита у женщин в репродуктивном периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2016. [Gombolevskaia NA. Perfection of diagnosis and therapy of chronic endometritis in women in the reproductive period. [dissertation] Moscow; 2016. (In Russ.)]
 32. Moreno I, Codoner FM, Vilella F, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.
 33. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. — СПб.: СОТИС, 1994. [Khmel'nitskiy OK. Patomorfologicheskaja diagnostika ginekologicheskikh zabolevanij. Saint Petersburg: SOTIS; 1994. (In Russ.)]
 34. Назарова В.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н., Савичева А.М. Критерии диагностики бактериального вагиноза с использованием теста Фемофлор-16 // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — Т. 66. — № 4. — С. 57–67. [Nazarova VV, Shipitsyna EV, Gerasimova EN, Savicheva AM. Criteria for diagnosis of bacterial vaginosis using the test Femoflor-16. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017;66(4):57-67. (In Russ.)]. doi: 10.17816/JOWD66457-67.
 35. Hillier SL, Kiviat NB, Hawes SE, et al. Role of bacterial vaginosis — associated microorganisms in endometritis. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(2):435-441. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70158-8.
 36. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, et al. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(7):990-995. doi: 10.1086/423963.
 37. Wiesenfeld H. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):456-463. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02118-x.
 38. Korn A, Bolan G, Padian N, et al. Plasma cell endometritis in women with symptomatic bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 1995;85(3):387-390. doi: 10.1016/0029-7844(94)00400-8.
 39. Andrews WW, Hauth JC, Cliver SP, et al. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis in nonpreg-

- nant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6):1611-1616. doi: 10.1016/j.ajog.2006.04.010.
40. Hillier SL, Rabe LK, Meyn L, et al. O05.6 Endometrial *Gardnerella Vaginalis* and *Atopobium Vaginea* Are Associated with Histologic Endometritis Among Women with Clinically Diagnosed Pelvic Inflammatory Disease (PID). *Sex Transm Infect.* 2013;89(Suppl 1):A36-A36. doi: 10.1136/sextrans-2013-051184.0112.

▪ **Адреса авторов для переписки (Information about the authors)**

Наталья Дмитриевна Цыпурдеева — аспирант, отделение вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** tsypurdeevan@mail.ru.

Елена Васильевна Шипицына — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Алевтина Михайловна Савичева — д-р мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, профессор, зав. лабораторией микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** savicheva@mail.ru.

Александр Мкртичевич Гзгзян — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Игорь Юрьевич Коган — д-р мед. наук, член-корр. РАН, профессор, ученый секретарь ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** ikogan@mail.ru.

Natalia D. Tsypurdeeva — PhD Student of Department Reproductive Technologies. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia. **E-mail:** tsypurdeevan@mail.ru.

Elena V. Shipitsyna — Leading Researcher, Laboratory of Microbiology, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Alevtina M. Savicheva — MD, Honoured Worker of Science of Russia, Professor, Head of Laboratory of Microbiology. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia. **E-mail:** savicheva@mail.ru.

Alexander M. Gzgzyan — MD, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Medical Faculty, St. Petersburg State University; Head of Department Reproductive Technologies, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Igor Yu. Kogan — MD, AM RAM, Professor, Scientific Secretary, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia. **E-mail:** ikogan@mail.ru.