

Характеристика маточного микробиома у женщин с дефектом рубца на матке после кесарева сечения

А.А. Михельсон¹, М.И. Телякова^{✉1}, М.В. Лазукина¹, Г.Н. Чистякова¹, А.В. Устюжанин¹,
А.Н. Варакин², Т.А. Маслакова², Е.Д. Константинова²

¹ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ФГБУН «Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук», Екатеринбург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить состав микробиоты эндометрия у пациенток с дефектом рубца на матке после операции кесарева сечения.

Материалы и методы. Обследованы 80 женщин репродуктивного возраста. Основная группа – 50 пациенток с дефектом рубца на матке после кесарева сечения, группа сравнения – 30 женщин с состоятельным рубцом на матке также после кесарева сечения. Пациенткам выполняли пайпель-биопсию эндометрия на 20–22-й день менструального цикла двухпросветным катетером, исключая контаминацию образцов влажной и цервикальной микрофлорой. Молекулярно-генетическое исследование эндометрия выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, используя набор реагентов «Фемофлор 16» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). Количество ДНК искомого материала в образце определяли с помощью программного обеспечения и выражали в геном-эквиваленте (ГЭ), пропорциональном количеству микроорганизмов. Применяли методы математической статистики, реализованные в пакете прикладных программ Excel, SPSS Statistics 22.0.

Результаты. Выявлено статистически значимое уменьшение содержания *Lactobacillus* spp. – 2,600 (1,430–3,600) ГЭ/мл против 3,550 (2,800–4,700) ГЭ/мл у пациенток группы сравнения ($p=0,02$); статистически значимо чаще регистрировали *Streptococcus* и *Staphylococcus* spp. – 3,270 (3,000–3,700) ГЭ/мл и 3,450 (3,200–3,600) ГЭ/мл против 1,030 (0,760–1,700) ГЭ/мл и 0,560 (0,120–1,200) ГЭ/мл в группе сравнения соответственно ($p<0,00001$); статистически значимо больше *Enterobacteriaceae* – 2,700 (1,700–3,300) ГЭ/мл против 0,950 (0,660–1,120) ГЭ/мл в группе сравнения ($p<0,00001$); *Gardnerella/Prevotellabivial/Porphyromonas* spp. – 2,310 (0,930–3,480) ГЭ/мл против 1,000 (0,000–1,860) ГЭ/мл ($p=0,003$); *Peptostreptococcus* spp. – 0,195 (0,000–1,560) ГЭ/мл против 0,000 (0,000–0,000) ГЭ/мл ($p=0,032$); *Eubacterium* spp. – 1,355 (0,100–2,460) ГЭ/мл против 0,000 (0,000–1,560) ГЭ/мл ($p=0,040$).

Заключение. Преобладание дисбиотических процессов в эндометрии у пациенток с дефектом рубца на матке после кесарева сечения вследствие возможного влияния микроорганизмов можно рассматривать как одну из основных причин формирования дефекта в области рубца на матке в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: дефект рубца на матке, хронический эндометрит, микробиом эндометрия

Для цитирования: Михельсон А.А., Телякова М.И., Лазукина М.В., Чистякова Г.Н., Устюжанин А.В., Варакин А.Н., Маслакова Т.А., Константинова Е.Д. Характеристика маточного микробиома у женщин с дефектом рубца на матке после кесарева сечения. Гинекология. 2023;25(3):348–352. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202353

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Согласно данным современной литературы частота выявления хронического эндометрита (ХЭ) у пациенток репродуктивного возраста находится в широком диапазоне, достигая 98% [1]. ХЭ представляет собой патологическое состояние эндометрия, характеризующееся персистирующим воспалительным процессом с инфильтрацией плазматических клеток в строму эндометрия. «Золотым стандартом» диагностики данной патологии является морфологическое исследование биоптатов эндометрия, которое позволяет обнаружить плазматические клетки, диссоциированное созревание между эпителием и стромой, а также выраженную прецедуальную реакцию и высокую пролиферативную активность стромальных клеток. Описанные гистологические признаки могут быть подтверждены окрашиванием гематоксилином и эозином, однако в некоторых случаях возникают трудности с обнаружением данных клеток в эндометрии

вследствие моноцитарной инфильтрации, стромального митоза и плазмоцитойдного вида стромальных клеток.

В качестве дополнительной диагностики проводят иммуногистохимическое исследование эндометрия для выявления маркера плазматических клеток – CD138 – ввиду его хорошего окрашивания на их поверхности [2]. Роль этих клеток заключается в секреции большого количества антител, а также в контроле и регуляции aberrantных патогенов, предотвращающих прогрессирование острого воспаления. Согласно данным последних исследований у женщин с ХЭ изменяется сократительная способность матки вследствие аномальных субпопуляций лимфоцитов и измененного характера паракринных желез в эндометрии, что приводит к нарушению синхронизированного движения эндометрия и миометрия [3, 4].

В большинстве случаев ХЭ маскируется под клиникой аномальных маточных кровотечений, тазовой боли и диспареунии, но чаще всего протекает бессимптомно. В течение

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Телякова Маргарита Ивановна – акушер-гинеколог, аспирант ФГБУ НИИ ОММ. E-mail: korovkari@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7142-8547

Михельсон Анна Алексеевна – д-р мед. наук, доц., рук. отд-ния сохранения репродуктивной функции ФГБУ НИИ ОММ. E-mail: ann_lukach@list.ru; ORCID: 0000-0003-1709-6187

Лазукина Мария Валерьевна – канд. мед. наук, науч. сотр., акушер-гинеколог ФГБУ НИИ ОММ. E-mail: masha_balueva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0525-0856

Чистякова Гузель Нуховна – д-р мед. наук, проф., рук. науч. отд. иммунологии и клинической микробиологии ФГБУ НИИ ОММ. E-mail: guzel@niomm.ru; ORCID: 0000-0002-0852-6766

[✉]Margarita I. Telyakova – Postgraduate Student, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: korovkari@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7142-8547

Anna A. Mikhelson – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: ann_lukach@list.ru; ORCID: 0000-0003-1709-6187

Mariia V. Lazukina – Cand. Sci. (Med.), Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: masha_balueva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0525-0856

Gusel N. Chistyakova – D. Sci. (Med.), Prof., Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: guzel@niomm.ru; ORCID: 0000-0002-0852-6766

Uterine microbiome in women with uterine scar defect after cesarean section: Prospective cohort study

Anna A. Mikhelson¹, Margarita I. Telyakova^{✉1}, Mariia V. Lazukina¹, Gusel N. Chistyakova¹, Alexander V. Ustyuzhanin¹, Anatoly N. Varaksin², Tatiana A. Maslakova², Ekaterina D. Konstantinova²

¹Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russia;

²Institute of Industrial Ecology, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the endometrial microbiota in patients with uterine scar defect after cesarean section.

Materials and methods. The study included 80 women of reproductive age. The main group included 50 patients with a uterus scar defect due to cesarean section; the comparison group included 30 women with a competent uterus scar due to cesarean section. Patients underwent a Pipelle endometrial biopsy on days 20–22 of the menstrual cycle using a double-lumen catheter that excludes sample contamination with vaginal and cervical microflora. A molecular genetic study of the endometrium was performed by real-time polymerase chain reaction using the Femoflor 16 reagent kit (DNA-Technology, Moscow). The DNA content in the specimen was measured using software and expressed in genome equivalent (GE) proportional to the number of microorganisms. The statistical data were processed using the Excel software package and SPSS Statistics 22.0.

Results. The study showed the following statistically significant differences: lower count of *Lactobacillus* spp. – 2.600 (1.430–3.600) GE/mL vs 3.550 (2.800–4.700) GE/mL in patients of the comparison group ($p=0.02$); higher count of *Streptococcus* and *Staphylococcus* spp. – 3.270 (3.000–3.700) GE/mL and 3.450 (3.200–3.600) GE/mL vs 1.030 (0.760–1.700) GE/mL and 0.560 (0.120–1.200) GE/mL in the comparison group, respectively ($p<0.00001$); higher count of *Enterobacteriaceae* – 2.700 (1.700–3.300) GE/mL vs 0.950 (0.660–1.120) GE/mL in the comparison group ($p<0.00001$); higher count of *Gardnerella/Prevotellabivial/Porphyromonas* spp. – 2.310 (0.930–3.480) GE/mL vs 1.000 (0.100–1.860) GE/mL ($p=0.003$); higher count of *Peptostreptococcus* spp. – 0.195 (0.000–1.560) GE/mL vs 0.000 (0.000–0.000) GE/mL ($p=0.032$); *Eubacterium* spp. – 1.355 (0.100–2.460) GE/mL vs 0.000 (0.000–1.560) GE/mL ($p=0.040$).

Conclusion. Endometrial dysbiosis in patients with a uterus scar defect after cesarean section due to the possible effects of microorganisms can be considered one of the leading causes of the formation of a uterus scar defect in the postoperative period.

Keywords: uterine scar defect, chronic endometritis, endometrial microbiome

For citation: Mikhelson AA, Telyakova MI, Lazukina MV, Chistyakova GN, Ustyuzhanin AV, Varaksin AN, Maslakova TA, Konstantinova ED. Uterine microbiome in women with uterine scar defect after cesarean section: Prospective cohort study. *Gynecology*. 2023;25(3):348–352. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202353

ние многих лет считалось, что полость матки стерильна благодаря барьерной функции слизистой цервикального канала. Данная гипотеза опровергнута, а современные исследования показали, что микроорганизмы обнаруживаются и в эндометрии. Кроме того, установлено, что микроорганизмы проникают через цервикальный канал благодаря функции перистальтического насоса матки.

Хронический воспалительный процесс в эндометрии, включающий избыточное накопление жидкости в клетках, повышение плотности стромальных клеток, инфильтраты плазматических клеток в строме, ассоциирован с колонизацией разными видами бактерий: *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Mycoplasma* и *Ureaplasma* spp., *Candida* spp. [5]. Особая роль отводится микробным ассоциациям ввиду их более агрессивного воздействия.

В проведенных работах показано, что в эндометрии обитает большое количество видов условно-патогенных микроорганизмов – 129 штаммов: облигатные анаэробы – 61,4% (бактероиды, эубактерии, пептострептококки и др.),

микроаэрофилы – 31,8% (генитальные микоплазмы и дифтероиды), факультативные анаэробы – 6,8% (стрептококки группы В и D, эпидермальный стафилококк) [6, 7]. В исследовании Н. Verstraelen, включившем 19 женщин репродуктивного возраста, состав микробиома эндометрия представлен *Bacteroides xylanisolvens*, *B. thetaiotaomicron*, *B. fragilis*, неопределенными таксонами *Pelomonas*, *Lactobacillus crispatus* или *L. iners* в присутствии ядра *Bacteroides* [8].

По результатам современных исследований, в инфицировании эндометрия принимают участие в том числе представители вагинальной и цервикальной флоры [7]. Е. Cicinelli и соавт. сделали предположение, что, исследуя только вагинальный и цервикальный секрет, невозможно точно определить состав микробиоценоза эндометрия у пациенток с ХЭ. Авторы провели бактериальное исследование ткани эндометрия у 438 пациенток с ХЭ, однако патогены обнаружили только у 73%. Кроме того, в 32,6% случаев у пациенток с выявленными патогенными микроорганизмами в вагинальном секрете и в ткани эндометрия находятся те же виды бактерий [9].

Считается, что одной из причин ХЭ является не только присутствие микроорганизмов в эндометрии, но и их взаи-

Устюжанин Александр Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-бактериолог ФГБУ НИИ ОММ. E-mail: ust103@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8521-7652

Вараксин Анатолий Николаевич – д-р физ.-мат. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУН ИПЭ УрО. E-mail: varaksinanatolij2@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2689-3006

Маслакова Татьяна Анатольевна – канд. физ.-мат. наук, науч. сотр. ФГБУН ИПЭ УрО. E-mail: t9126141139@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6642-9027

Константинова Екатерина Даниловна – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН ИПЭ УрО. E-mail: konstantinovaekateri@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2260-744X

Alexander V. Ustyuzhanin – Cand. Sci. (Med.), Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: ust103@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8521-7652

Anatoly N. Varaksin – D. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Institute of Industrial Ecology. E-mail: varaksinanatolij2@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2689-3006

Tatiana A. Maslakova – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Institute of Industrial Ecology. E-mail: t9126141139@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6642-9027

Ekaterina D. Konstantinova – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Institute of Industrial Ecology. E-mail: konstantinovaekateri@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2260-744X

модействие с эндометриальным иммунитетом. В-лимфоциты находятся в базальном слое эндометрия на протяжении всего менструального цикла, составляя небольшой процент всех иммунных клеток этой области. При ХЭ ряд В-клеток не только инфильтрирует и агрегирует в строме функционального слоя эндометрия ввиду присутствия плазматических клеток, но и устремляется в просвет желез, проходя через железистые эпителиальные клетки, что связано с aberrантной экспрессией молекул адгезии и цитокинов, участвующих в экстравазации В-клеток [2]. В исследовании Y. Li и соавт. показано, что количество иммунных клеток в эндометрии у пациенток с ХЭ увеличено [10].

Необходимость пристального внимания к проблеме ХЭ связана с риском развития отдаленных последствий, приводящих к иммуносупрессии и нарушению процессов полноценной репарации тканей. Дисбаланс между микробиотой, гормональной и иммунной системами может приводить к неадекватным иммунным реакциям, подавлению иммунного ответа и доминированию патогенных бактерий над нормальной микрофлорой эндометрия. Данный механизм является основным звеном в патогенезе ХЭ [11].

Кроме того, ХЭ является одним из основных факторов риска развития осложнений после кесарева сечения, в том числе формирования неполноценного шва на матке [12]. Согласно данным мировой литературы травматизация миометрия во время операции приводит к неполноценным фазам пролиферации и репарации миометрия, тем самым создавая благоприятную среду для размножения микроорганизмов. Отсутствие корректной терапии на основании чувствительности антибактериальных препаратов к определенным микроорганизмам в послеоперационном периоде может привести к хроническому инфекционному процессу в эндометрии и в последующем к дефектам в зоне рубца на матке после операции кесарева сечения.

Материалы и методы

В исследование включили 80 женщин репродуктивного возраста. В 1-ю группу вошли 50 пациенток с дефектом рубца на матке после кесарева сечения, во 2-ю – 30 женщин с состоятельным рубцом на матке также после кесарева сечения. Данное проспективное когортное исследование проводили на базе ФГБУ НИИ ОММ. Все женщины подписали добровольное информированное согласие на участие. Пациенткам выполняли пайпель-биопсию эндометрия на 20–22-й день менструального цикла двухпросветным катетером, исключая контаминацию образцов влажной и цервикальной микрофлорой. Для молекулярно-генетического исследования эндометрия применяли полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени, используя набор реагентов «Фемофлор 16» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва); табл. 1. Количество ДНК искомого материала в образце определяли с помощью программного обеспечения и выражали в геном-эквиваленте (ГЭ), пропорциональном количеству микроорганизмов.

Для выявления дисбиоза и роли микроорганизмов в общей бактериальной массе проводили анализ относительного количества отдельных микроорганизмов, которое вычисляли как логарифм отношения количества определяемого микроорганизма к величине общей бактериальной массы. Для сбора, транспортировки и хранения всех групп микроорганизмов использовали среду AMIES, являющуюся модификацией среды STUART. Идентификацию культур осуществляли на основании морфологических, культуральных и биохимических свойств выделенных микроорганизмов. Культивирование микрофлоры эндометрия проводили

Таблица 1. Состав комплекта реагентов «Фемофлор 16»

Table 1. Composition of the Femoflor 16 reagent kit

Параметр	Определяемые показатели
Контроль	Взятие материала
	Положительный контроль
	Внутренний контрольный образец
Диагностика нормоценоза	Общая бактериальная масса
	<i>Lactobacillus</i> spp.
Аэробные микроорганизмы (факультативные анаэробы)	<i>Enterobacteriaceae</i> spp.
	<i>Streptococcus</i> spp.
	<i>Staphylococcus</i> spp.
Анаэробные микроорганизмы (строгие анаэробы)	<i>G. vaginalis/Peptostreptococcus</i> spp.
	<i>Eubacterium</i> spp.
	<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.
	<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.
	<i>Prevotellabivialis/Porphyromonas</i> spp.
	<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.
	<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp.
	<i>Atopobium vaginae</i>
Микоплазмы	<i>Mycoplasma</i> spp.
	<i>Ureaplasma</i> spp. (<i>U. urealyticum</i> + <i>U. parvum</i>)
Грибы	<i>Candida</i> spp.

в аэробных и микроаэрофильных условиях. Для выделения лактобактерий и представителей условно-патогенной флоры использовали мясо-пептонный агар с добавлением донорской крови. Грибы рода *Candida* выращивали на среде Сабуро. Посевы инкубировали при температуре 37°C. Используя урогенитальный зонд типа А, производили взятие бактериального посева из цервикального канала.

В исследовании использовали методы математической статистики, реализованные в пакете прикладных программ Excel, SPSS Statistics 22.0. Оценку характера распределения проводили методами Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса. Для нормально распределенных показателей использовали среднее значение и стандартное отклонение, а для показателей с несимметричным распределением – медиану и квартили (нижняя и верхняя границы нормы). Поскольку для нормально распределенных показателей среднее значение близко к медиане, в табл. 2 для показателей микробиома использованы медианы для всех показателей (нормально и ненормально распределенных), а для сравнения медиан в двух группах применяли критерий Манна–Уитни.

Результаты

Средний возраст пациенток в группе с дефектом рубца на матке составил 33,6±3,86 года, в группе сравнения – 31,3±5,02 года ($p>0,05$). В обеих группах антропометрические показатели статистически значимо не различались, у женщин отмечены средние параметры роста и веса. Средний индекс массы тела находился в пределах нормальных значений, в основной группе – 24,1±4,54 кг, в группе сравнения – 24,1±2,58 кг ($p>0,05$). Пациентки обеих групп сопоставимы по наличию соматической патологии и гинекологическому анамнезу.

Бактериальный посев из цервикального канала выявил патогенную микрофлору у 15 (30%) пациенток с дефектом рубца на матке, в группе сравнения патогенной микрофлоры в цервикальном канале не обнаружено ($p<0,00001$). Особенности, выявленные при микробиологическом исследовании эндометрия, представлены в табл. 2. При изучении структуры микробиоты эндометрия не выявлено статистически значимых различий в показателях общей бактериальной

Таблица 2. Состав микробиома эндометрия у пациенток исследуемых групп

Table 2. Endometrial microbiome composition in patients of the study groups

Группа микроорганизмов	Определяемые показатели	1-я группа (медиана)	2-я группа (медиана)	p
Диагностика нормоценоза	Общая бактериальная масса	4,430 (3,500–5,210)	4,210 (3,670–5,420)	0,827
	<i>Lactobacillus</i> spp.	2,600 (1,430–3,600)	3,550 (2,800–4,700)	0,016
Аэробные микроорганизмы (факультативные анаэробы)	<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	2,700 (1,700–3,300)	0,950 (0,660–1,120)	<0,00001
	<i>Streptococcus</i> spp.	3,270 (3,000–3,700)	1,030 (0,760–1,700)	<0,00001
	<i>Staphylococcus</i> spp.	3,450 (3,200–3,600)	0,560 (0,120–1,200)	<0,00001
Анаэробные микроорганизмы (строгие анаэробы)	<i>G. vaginalis/Prevotellabivia/Porphyromonas</i> spp.	2,310 (0,930–3,480)	1,000 (0,000–1,860)	0,003
	<i>Eubacterium</i> spp.	1,355 (0,100–2,460)	0,000 (0,000–1,560)	0,040
	<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.	1,000 (0,000–1,780)	1,160 (0,600–1,510)	0,226
	<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.	0,000 (0,000–1,970)	0,000 (0,000–1,900)	0,788
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,195 (0,000–1,560)	0,000 (0,000–0,000)	0,032
	<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.	0,535 (0,000–2,800)	0,000 (0,000–1,340)	0,136
	<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp.	1,205 (0,000–2,000)	1,340 (0,000–1,600)	0,434
	<i>A. vaginae</i>	0,070 (0,000–2,000)	0,000 (0,000–1,000)	0,120
Микоплазмы	<i>Mycoplasma</i> spp.	0,000 (0,000–1,770)	0,000 (0,000–0,000)	0,056
	<i>Ureaplasma</i> spp. (<i>U. urealyticum</i> + <i>U. parvum</i>)	0,000 (0,000–1,450)	0,000 (0,000–1,200)	0,472
Грибы	<i>Candida</i> spp.	0,000 (0,000–1,560)	0,000 (0,000–1,200)	0,561

Примечание. Полужирным выделены статистически значимые показатели.

массы у пациенток исследуемых групп. Опираясь на данный показатель, возможно оценить общее количество бактерий в пробе. Снижение количества общей бактериальной массы ниже пороговых значений может свидетельствовать о недостаточном заселении исследуемого биотопа бактериями.

Обращает на себя внимание более низкое содержание количества лактобактерий в эндометрии у пациенток с истонченным рубцом на матке – 2,600 (1,430–3,600) ГЭ/мл в отличие от данного показателя у пациенток группы сравнения – 3,550 (2,800–4,700) ГЭ/мл, что имело статистически значимые различия ($p=0,02$). *Lactobacillus* spp. составляют основу нормальной микрофлоры влагалища женщины. Абсолютный показатель их уровня в большинстве случаев не отличается от показателя общей бактериальной массы и составляет 106 и 108 для вагинальных соскобов, и он на порядок меньше для цервикального канала, однако стандартизированные показатели для эндометрия отсутствуют. В работе Н.А. Гомболевской показана высокая частота выявления *Lactobacillus* spp. в эндометрии у пациенток с ХЭ [13]. В среднюю стадию секреторной фазы путем апокриновой секреции в полость матки выделяется гликоген, который может служить субстратом для размножения лактобактерий [14].

При изучении группы аэробных микроорганизмов обнаружено, что у пациенток с дефектом рубца на матке статистически значимо чаще в эндометрии выявляются *Streptococcus* и *Staphylococcus* spp., чем у пациенток в группе сравнения, – 3,270 (3,000–3,700) ГЭ/мл и 3,450 (3,200–3,600) ГЭ/мл против 1,030 (0,760–1,700) ГЭ/мл и 0,560 (0,120–1,200) ГЭ/мл соответственно ($p<0,00001$). Кроме того, большее содержание *Enterobacteriaceae* также отмечено у пациенток с дефектом рубца на матке – 2,700 (1,700–3,300) ГЭ/мл против 0,950 (0,660–1,120) ГЭ/мл в группе сравнения ($p<0,00001$).

По данным Н.Д. Цыпурдеевой и соавт., состав микробиоты эндометрия при ХЭ характеризуется значительным увеличением частоты выявления стрептококков (в 8 раз; до 56%) и стафилококков (в 1,5 раза; до 80%) [15]. В исследовании Е. Сисинелли и соавт., изучавших роль микроорганизмов в развитии ХЭ, также отмечена высокая частота выявления стрептококков (28%) и стафилококков (5%) в эндометрии. Кроме того, авторы подчеркивают, что стрептококки и стафилококки значительно чаще определялись именно в эндометрии, чем в вагинальном секрете [16].

В группе пациенток с дефектом рубца на матке в образцах эндометрия выявлено значимое преобладание облигатно-анаэробных микроорганизмов: *Gardnerella/Prevotellabivia/Porphyromonas* spp. – 2,310 (0,930–3,480) ГЭ/мл против 1,000 (0,000–1,860) ГЭ/мл в группе сравнения ($p=0,003$); *Peptostreptococcus* spp. – 0,195 (0,000–1,560) ГЭ/мл против 0,000 (0,000–0,000) ГЭ/мл во 2-й группе ($p=0,032$); *Eubacterium* spp. – 1,355 (0,100–2,460) ГЭ/мл против 0,000 (0,000–1,560) ГЭ/мл в группе сравнения ($p=0,040$). В том числе у пациенток обеих групп зарегистрирована *Mycoplasma* spp. (*M. hominis* + *M. genitalium*) в эндометрии, однако статистически значимых различий не выявлено – 0,000 (0,000–1,770) ГЭ/мл против 0,000 (0,000–0,000) ГЭ/мл в группе сравнения ($p=0,056$). По данным А.М. Савичевой и соавт., микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом, такие как *G. vaginalis*, встречаются в биоптатах эндометрия в 11,03% случаев, *M. hominis* – в 9,65% случаев [17]. Урогенитальные уреоплазмы и дрожжеподобные грибы рода *Candida* не имели достоверных различий у пациенток обеих групп. Кроме того, группа российских ученых показала, что при ХЭ доминируют факультативно-анаэробные микроорганизмы *Streptococcus* spp. – 23,7%, энтеробактерии – 13%, *G. vaginalis* – 15,8% [18].

Заключение

Таким образом, данные, полученные в ходе настоящего исследования, указывают, что полость матки не является стерильной средой, а у пациенток с дефектом рубца на матке в ткани эндометрия преобладают как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы. Присутствие в эндометрии у женщин репродуктивного возраста с дефектом рубца на матке *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* и *Staphylococcus* spp., *Gardnerella/Prevotellabivia/Porphyromonas*, *Peptostreptococcus* и *Eubacterium* spp., возможно, указывает на хронический длительно протекающий воспалительный процесс и дисбиотические изменения в эндометрии.

Преобладание большого количества различных патогенных микроорганизмов в эндометрии может быть ассоциировано с развитием ХЭ у пациенток с дефектом рубца на матке после операции кесарева сечения и является одной из возможных причин формирования данной патологии в позднем послеоперационном периоде. Тем не менее роль

колонизации эндометрия данными микроорганизмами в развитии ХЭ до конца не изучена, что требует дальнейших исследований в этом направлении и введения стандартизированных показателей.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ НИИ ОММ №12/20 от 28.09.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care №12/20 dated 28.09.2020. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А., и др. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(1):27-34 [Radzinsky VE, Petrov YuA, Kalinina EA, et al. Pathogenic characteristics of selected types of chronic endometritis. *Kazan medical journal*. 2017;98(1):27-34 (in Russian)]. DOI:10.17750/KMJ2017-27
2. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(5):951-60. DOI:10.1111/jog.13937
3. Inoue T, Moran I, Shinnakasu R, et al. Generation of memory B cells and their reactivation. *Immunol Rev*. 2018;283(1):138-49. DOI:10.1111/immr.12640
4. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front Immunol*. 2018;9:208. DOI:10.3389/fimmu.2018.00208
5. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Волкова С.В., и др. Хронический эндометрит у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. *Гинекология*. 2020;22(3):15-20 [Orazov MR, Radzinsky VE, Volkova SV, et al. Chronic endometritis in women with endometriosis-

- associated infertility. *Gynecology*. 2020;22(3):15-20 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.3.200174
6. Khan KN, Fujishita A, Masumoto H, et al. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;199:69-75. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.01.040
7. 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
8. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ*. 2016;4:e1602. DOI:10.7717/peerj.1602
9. 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):289-95.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.05.016
10. Li Y, Yu S, Huang C, et al. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil Steril*. 2020;113(1):187-96.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.09.001
11. Chen P, Chen P, Guo Y, et al. Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure. *Front Immunol*. 2021;12:748447. DOI:10.3389/fimmu.2021.748447
12. Шукина Н.А., Буянова С.Н., Чечнева М.А., и др. Органосберегающая операция у пациентки с некротическим эндометритом и несостоятельным швом на матке после кесарева сечения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(4):80-4 [Shchukina NA, Buianova SN, Chechneva MA, et al. Organ-sparing surgery in a patient with necrotic endometritis and an incompetent uterine scar after cesarean section. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(4):80-4 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201616480-84
13. Гомболевская Н.А. Совершенствование диагностики и терапии хронического эндометрита у женщин в репродуктивном периоде: специальность 14.01.01 Акушерство и гинекология: автореферат: дис. ... канд. мед. наук. М.: 2016 [Gombolevskaia NA. Sovershenstvovanie diagnostiki i terapii khronicheskogo endometrita u zhenshchin v reproductivnom periode: spetsial'nost' 14.01.01 Akusherstvo i ginekologiya: avtoreferat: dis. ... kand. med. nauk. Moscow: 2016 (in Russian)].
14. Орлова В.С., Набережнев Ю.И. Состояние и регуляция нормальной микробиоты влагалища. Научные ведомости. Серия Медицина. *Фармация*. 2011;22(117):15-21 [Orlova VS, Naberezhnev YuL. Condition and regulation of normal microbiocenosis of the vaginal. *Nauchnye vedomosti. Serii Meditsina. Farmatsiia*. 2011;22(117):15-21 (in Russian)].
15. Цыпурдеева Н.Д., Шипицына Е.В., Савичева А.М., и др. Состав микрофлоры эндометрия и степень выраженности хронического эндометрита у пациенток с неэффективными протоколами экстракорпорального оплодотворения. Есть ли связь? *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(2):5-15 [Tsyurdeeva ND, Shipitsyna EV, Savicheva AM, et al. 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 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD6725-15
16. 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):677-84. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.03.074
17. Савичева А.М., Тапильская Н.И. Микробиом и виром органов репродукции – клиническое значение для акушера-гинеколога. *Проблемы медицинской микологии*. 2021;23(2):134-5 [Savicheva AM, Tapil'skaya NI. Microbiome and virome of reproductive organs – clinical significance for obstetrician and gynecologist. *Problemy meditsinskoi mikologii*. 2021;23(2):134-5 (in Russian)].
18. Марченко Л.А., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В., и др. Клинические и микробиологические аспекты хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(9-10):44-51 [Marchenko LA, Chernukha GE, Yakushevskaya OV. Clinical and Microbiological Aspects of Chronic Endometritis in Women of Reproductive Age. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2016;61(9-10):44-51 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023