

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

**Кобаидзе Екатерина Глахоевна**

**ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ БОЛЬНЫХ  
С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ НА ОСНОВАНИИ  
КОМПЛЕКСНОГО ИЗУЧЕНИЯ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ,  
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ  
И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

**14.01.01 – акушерство и гинекология**

**Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

Научный консультант:  
доктор медицинских наук,  
профессор М.М. Падруль

Пермь – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ .....                                                                                                                                        | 6  |
| ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКОГО<br>ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА .....                                            | 17 |
| 1.1. Влияние хронического эндометрита на репродуктивную систему.....                                                                                  | 17 |
| 1.2. Патогенетические аспекты нарушения функции эндометрия<br>при хроническом воспалении.....                                                         | 21 |
| 1.3. Современные представления о микробиоте половой системы<br>у женщин репродуктивного возраста .....                                                | 27 |
| 1.4. Значение изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта и<br>мочевыводящих путей у больных с хроническим воспалением<br>органов малого таза..... | 35 |
| 1.5. Современные представления о молекулярно-генетических маркерах<br>и иммунном статусе при хроническом эндометрите.....                             | 46 |
| 1.6. Проблема лечения хронического эндометрита .....                                                                                                  | 68 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....                                                                                                          | 74 |
| 2.1. Материал и программа исследования .....                                                                                                          | 74 |
| 2.2. Методы исследования .....                                                                                                                        | 78 |
| 2.2.1. Клинико-статистический анализ .....                                                                                                            | 78 |
| 2.2.2. Ультразвуковое исследование органов малого таза.....                                                                                           | 79 |
| 2.2.3. Микробиологические методы исследования .....                                                                                                   | 81 |
| 2.2.4. Молекулярно-генетические методы исследования .....                                                                                             | 92 |
| 2.2.5. Гистологические методы исследования .....                                                                                                      | 95 |
| 2.2.6. Иммунологические методы исследования .....                                                                                                     | 95 |
| 2.2.7. Оценка качества жизни больных с хроническим эндометритом .....                                                                                 | 95 |
| 2.2.8. Математические методы исследования .....                                                                                                       | 97 |
| ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ<br>ДАННЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ.....                                               | 99 |
| 3.1. Комплексная оценка клинических факторов у больных<br>с хроническим эндометритом.....                                                             | 99 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2. Комплексный статистический анализ клинико-анамнестических данных больных с хроническим эндометритом. ....                                                                                                                                                                                                                                                  | 109 |
| ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕПЦИИ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ СОМАТИЧЕСКОЙ И АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ .....                                                                                                                                                                                                           |     |
| 4.1. Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных в когорте практически здоровых женщин и больных хроническим эндометритом.....                                                                                                                                                                                                                  | 120 |
| 4.2. Исследование микробиоты кишечника в когортах практически здоровых женщин и больных хроническим эндометритом, оптимизация диагностики патологии ЖКТ у больных ХЭ .....                                                                                                                                                                                      | 124 |
| 4.3. Исследование микробиоты мочевыводящих путей в когортах практически здоровых женщин и больных с хроническим эндометритом, оптимизация диагностики патологии мочевыводящих путей у больных с ХЭ .....                                                                                                                                                        | 132 |
| 4.4. Исследование микробиоты полости матки и цервикального канала у больных с хроническим эндометритом и практически здоровых женщин .....                                                                                                                                                                                                                      | 135 |
| 4.5. Взаимосвязь микробиоты кишечника, мочевыводящих путей, полости матки и цервикального канала у больных с хроническим эндометритом и практически здоровых женщин .....                                                                                                                                                                                       | 139 |
| 4.6. Взаимосвязь микробиоты кишечника и урогенитального тракта с особенностями соматического и репродуктивного анамнеза, качеством жизни в обследованных группах .....                                                                                                                                                                                          | 143 |
| ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ VEGFA (G634C), eNOS (Glu298Asp), TLR4 (A8595G), MMP9 (Gln279Arg), BRCA1 (3361C>T), BRCA2 (Ser455Ser), ESR1(Thr594Thr), TP53(Pro72Arg), ApoE (Cys130Arg), PPARA (G2528C),PPARG(Pro12Ala), PPARGC1A (Gly482Ser), GSTA4(T/C) и MTHFR (C677T, A1298C) И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ ..... |     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 150 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.1. Исследование комбинаций аллельных вариантов PPARA (rs 4253778),<br>TLR4 (rs 1927911), VEGF-634G/C (rs 2010963), eNOS (rs 1799983),<br>MTHFR (rs 1801133), MMP9 (rs 17576), ESR1 (rs 2228480),<br>ApoE (rs 429358) в когорте практически здоровых лиц и больных<br>хроническим эндометритом ..... | 150 |
| 5.2. Исследование комбинаций аллельных вариантов генов<br>GSTA4 (rs 3756980), BRCA1 (rs 3950989), BRCA2 (rs 1801439),<br>TP53 (rs 17884159) TP53_72 (rs 1042522), PPARG (rs 1801282),<br>PPARGC1A (rs 8192678) у практически здоровых женщин<br>и больных хроническим эндометритом .....              | 159 |
| 5.3. Анализ комбинаций аллельных вариантов исследуемых генов<br>с сопутствующей гинекологической, соматической патологией<br>у больных хроническим эндометритом.....                                                                                                                                  | 165 |
| 5.4. Анализ показателей иммунитета в когорте практически<br>здоровых женщин и больных хроническим эндометритом .....                                                                                                                                                                                  | 169 |
| ГЛАВА 6. ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕПЦИИ РАСШИРЕННОЙ<br>ДИАГНОСТИКИ И ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ<br>ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У БОЛЬНЫХ С УЧЕТОМ<br>СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ<br>И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ .....                                                                                          | 178 |
| 6.1. Обоснование концепции сочетанного влияния<br>факторов на хроническое течение эндометрита.....                                                                                                                                                                                                    | 178 |
| 6.2. Обоснование концепции персонифицированной терапии<br>хронического эндометрита у больных с учетом сопутствующей<br>соматической патологии и иммуногенетических особенностей .....                                                                                                                 | 201 |
| ГЛАВА 7. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОЙ КОНЦЕПЦИИ<br>ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА<br>У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ<br>НА ОСНОВАНИИ ИЗУЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ,<br>МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ,<br>МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ.....                         | 213 |

|                                                                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.1. Сравнительный анализ клинико-anamнестических данных<br>пациенток групп наблюдения в динамике персонифицированной<br>и общепринятой терапии .....             | 213 |
| 7.2. Сравнительная оценка микробиоты урогенитального тракта<br>и кишечника у пациенток групп наблюдения после<br>персонифицированной и общепринятой терапии ..... | 217 |
| 7.3. Сравнительный анализ иммунного статуса пациенток групп<br>наблюдения после персонифицированной и общепринятой терапии ..                                     | 227 |
| 7.4. Сравнительный анализ ультразвукового исследования эндометрия<br>у пациенток групп наблюдения после персонифицированной<br>и общепринятой терапии .....       | 231 |
| 7.5. Сравнительный анализ качества жизни пациенток групп наблюдения<br>после персонифицированной и общепринятой терапии.....                                      | 232 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....                                                                                                                                                  | 236 |
| ВЫВОДЫ .....                                                                                                                                                      | 253 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....                                                                                                                                    | 255 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....                                                                                                                                            | 257 |
| БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК .....                                                                                                                                    | 266 |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.** Улучшение состояния здоровья жителей России является одним из важных государственных направлений. «Сегодня демографическая катастрофа 1990-х неминуемо дает о себе знать» (В.В. Путин, 2018 г. послание президента РФ Федеральному собранию). Рост экстрагенитальной патологии, онкологических заболеваний органов репродуктивной системы приводит к дополнительному ухудшению здоровья и снижению фертильности женщин [32, 53].

Хронический эндометрит (ХЭ) является частой причиной нарушения здоровья. Клинические проявления болезни чаще наблюдаются в репродуктивном возрасте, заболевание характеризуется длительным течением, нарушением менструальной, генеративной функций и вносит свой вклад в сохранение высоких показателей репродуктивных потерь. Маточный фактор, в том числе и хронический эндометрит, остается одной из главных причин нарушения фертильности [32, 67, 81, 106, 109, 134]. Количество больных с хроническим эндометритом увеличивается. После резолюции всемирного конгресса акушеров-гинекологов (XVIII Конгресс FIGO, 2012.) случаи неразвившейся беременности считаются началом хронического воспалительного процесса в матке. У половины больных со спонтанным прекращением гестации наблюдается неразвивающаяся беременность [32, 106], соответственно, увеличение количества пациенток репродуктивного возраста с хроническим эндометритом не вызывает сомнения.

Ведущая роль хронического эндометрита в нарушении функции эндометрия отражена во многих работах отечественных и иностранных авторов [2, 5, 36, 81, 82, 97, 122, 133, 134, 252]. Клинические проявления болезни достаточно разнообразны – аномальные маточные кровотечения, тазовые боли, бесплодие, патологические вагинальные выделения, диспареуния, что, соответственно, оказывает негативное влияние на здоровье женщин [21, 42, 57, 69, 154].

**Степень разработанности темы.** Хронический эндометрит активно изучается в акушерстве и гинекологии, однако до настоящего времени многие вопросы диагностики и терапии остаются нерешенными. Исследуются морфологические

особенности ХЭ, иммунологические нарушения, роль экспрессии генов в физиологических и патологических процессах в эндометрии, обсуждаются роль инфекта в рецидивном течении хронического воспалительного процесса и возможности его элиминации [71]. С точки зрения современной медицины, организм человека рассматривается как единая экосистема, в которой нормальная и условно-патогенная микрофлора имеет огромное значение для ее оптимального существования. На фоне активного тренда в науке по изучению микробиома человека антибиотикотерапия в медицине приобретает рациональный характер. В странах с развитой системой здравоохранения проблема антибиотикорезистентности достигла особой актуальности. По данным международных экспертов, она может стать причиной более 700 000 смертельных случаев в мире ежегодно [132]. В 2017 году опубликовано распоряжение Правительства РФ, которое разработано с учетом положений стратегии национальной безопасности РФ, утвержденной Указом Президента РФ от 31 декабря 2015 г. № 683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации», согласно которому предупреждение распространения антимикробной резистентности выводится в ранг государственной задачи. Сегодня одной из причин распространения антибиотикорезистентности является нерациональное и бесконтрольное применение противомикробных препаратов в практическом здравоохранении, приводящее к нарушению качественного и количественного состава нормальной микробиоты человека. В связи с этим показания к антибиотикотерапии больным с хроническим эндометритом должны формироваться на основании современных методов диагностики и интерпретации результатов обследования, что позволит создать персонифицированную лечебно-профилактическую программу, направленную на улучшение здоровья и качества жизни пациента.

Не только лечение бесплодия, но и стратегию общего оздоровления, включающую терапию и профилактику боли, аномальных маточных кровотечений, анемии, онкологических заболеваний органов репродуктивной системы у больных с ХЭ, надо рассматривать как возможность увеличения репродуктивного потенциала России. Медицинский аспект этой сложной задачи состоит в отсутствии

единого, комплексного, многофакторного подхода к оценке здоровья женщин с хроническим эндометритом.

Существует необходимость углубленного изучения данной патологии в параллельном срезе с гинекологической и соматической патологией; с целью повышения эффективности терапии требуется комплексный персонифицированный подход к тактике ведения больных с хроническим эндометритом, что в конечном итоге позволит сохранить репродуктивную функцию, улучшить здоровье, повысить социальное благополучие женщин.

Каждое новое исследование патогенетических аспектов ХЭ помогает расширить представления об этой сложной патологии, дает возможность улучшить диагностику и результативность лечения. Изучение микробиоты мочеполового тракта как кофактора в патогенезе хронического эндометрита, микробиоты кишечника как возможного резервуара эндогенных микроорганизмов контаминации мочеполовых органов позволит ответить на ряд вопросов, среди которых: какова роль эндогенной условно-патогенной микрофлоры кишечника в хроническом рецидивном течении эндометрита, как определить этиологически значимый инфект при обследовании, какова роль иммуногенетических факторов в патогенетическом механизме болезни и в чем заключаются причины низкой эффективности лечения?

Ответы на эти вопросы помогут разработать патогенетически обоснованную, комплексную, персонифицированную программу диагностики и лечения хронического эндометрита, которая позволит улучшить здоровье женщин. Требуется многофакторный подход в изучении хронического эндометрита, без учета сопутствующей экстрагенитальной патологии, индивидуальных иммунологических и генетических особенностей пациента низкая эффективность терапии преопределена.

**Цель исследования** – разработать персонифицированную программу диагностики и лечения хронического эндометрита на основе комплексного многофакторного анализа клинико-анамнестических, микробиологических, иммунологических и генетических факторов.



**Задачи исследования:**

1. Дать характеристику клинико-anamnestическим особенностям и оценить роль экстрагенитальной патологии при хроническом эндометрите.
2. Изучить микробиоценоз мочевого тракта, кишечника во взаимосвязи с сопутствующей гинекологической и соматической патологией при хроническом эндометрите.
3. Исследовать частоту аллельных пар по полиморфным локусам генов регуляции эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза, пролиферации и апоптоза, иммунорегуляции, онкопролиферативных состояний, рецепторов активации пролиферации пероксисом, ремоделирования тканей, рецептора половых стероидов, детоксикации и определить межгенные ассоциации с сопутствующей гинекологической и соматической патологией у больных с хроническим эндометритом.
4. Изучить особенности иммунного статуса путем оценки субпопуляции лимфоцитов и про- и противовоспалительных цитокинов, определить их ассоциации с полиморфными локусами изучаемых генов и с сопутствующей гинекологической и соматической патологией.
5. Оценить качество жизни женщин с хроническим эндометритом.
6. Методом пошагового дискриминантного анализа определить значимые иммунологические, генетические и клинические параметры, характерные для хронического эндометрита.
7. Разработать математическую модель прогноза факторов, влияющих на эффективность терапии хронического эндометрита, и составить патогенетически обоснованную персонализированную программу диагностических и лечебных мероприятий.
8. Оценить эффективность предложенной персонализированной терапии в динамике у больных с хроническим эндометритом.

**Дизайн исследования.** Методология данной научной работы основана на принципах доказательной медицины. Исследование было проведено в несколько этапов. На первом этапе осуществлено ретро- и проспективное описательное изучение экстрагенитальных и акушерско-гинекологических факторов у больных ре-

продуктивного возраста с хроническим эндометритом, выполнен комплексный анализ статистически значимых клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных факторов. На втором этапе проведено комплексное обследование больных, включающее исследование роли микробиоты мочеполового тракта, кишечника, генетической регуляции, иммунной системы и их взаимосвязи при хроническом эндометрите. На третьем этапе методом пошагового дискриминантного анализа определены значимые иммунологические, генетические и клинические параметры, характерные для хронического эндометрита. Разработана математическая модель прогноза факторов, влияющих на эффективность лечения хронического эндометрита, и составлена патогенетически обоснованная персонифицированная программа диагностических и лечебных мероприятий хронического эндометрита. Четвертый этап – проведена персонифицированная и общепринятая терапия в группах; пятый этап – простое слепое контролируемое исследование, изучено влияние разработанных диагностических и терапевтических подходов на восстановление здоровья женщин, оценена эффективность разработанной тактики ведения больных с хроническим эндометритом.

Для выполнения поставленных в научной работе целей и задач использовали многофакторный комплексный подход, который включал анамнестические, клинико-диагностические, бактериоскопические, бактериологические, ультразвуковые, гистероскопические, молекулярно-генетические, молекулярно-биологические, патоморфологические, статистические методы исследования, клинический метод проведения диагностики и лечения по разработанному алгоритму, в том числе медикаментозное лечение. Кроме того, проведена последующая оценка его эффективности.

**Научная новизна исследования.** Впервые проанализированы и сопоставлены клинико-анамнестические особенности больных с хроническим эндометритом, дана оценка отягощённого гинекологического и экстрагенитального анамнеза в патогенезе хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста.

Впервые доказаны высокая частота сопутствующей патологии органов пищеварения, мочевыводящих путей, доброкачественная дисплазия молочной железы и низкий уровень качества жизни у больных с ХЭ.

Впервые представлена комплексная характеристика микробной популяции мочевого тракта и кишечника пациенток с хроническим эндометритом. Установлена ассоциация микробиоты урогенитального тракта и кишечника с отягощённым акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом у больных с хроническим эндометритом.

Впервые установлено непосредственное влияние микробиоты кишечника на композитный состав микробиоты полости матки, цервикального канала, мочевыводящих путей, что подтверждает наличие фекально-вагинально-уретрального пути в патогенезе хронического эндометрита.

Впервые установлены корреляционная связь сопутствующей патологии органов пищеварения, снижение клеточно-эффекторного иммунитета и нарушение апоптоза ( $CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD3^+CD95^+$ ) с ростом факультативно-анаэробных и аэробных микроорганизмов в полости матки, ЦК и в мочевыводящих путях у больных с ХЭ.

Впервые выявлен ряд молекулярно-генетических маркеров, образующих генную сеть посредством межгенных ассоциаций (eNOS (G>T), VEGF (G>C), BRCA1 (C>T), ApoE (T>C), PPARA (G>C) MTHFR (C>T)) при хроническом эндометрите.

Впервые установлена ассоциация аллельных пар по полиморфным локусам генов – регуляторов неаоангиогенеза, пролиферации, апоптоза, активности нейтрофилов и макрофагов (eNOS (rs1799983), MTHFR (1801133), BRCA1(rs 3950989), ApoE (rs429358), PPARA (rs4253778)) с отягощённым соматическим анамнезом, с нарушением микробиоты кишечника и урогенитального тракта у больных хроническим эндометритом.

Впервые у больных с ХЭ выявлена ассоциация изменения субпопуляций лимфоцитов ( $CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD3^+CD95^+$ ), цитокинов (ИЛ17, ФНО) с полиморфными локусами генов eNOS (rs1799983), MTHFR (1801133), BRCA1(rs 3950989), ApoE (rs429358), PPARA (rs4253778) и с сопутствующей гинекологической и соматической патологией.

Теоретическое значение данного исследования обусловлено тем, что в этиопатогенезе расширена роль экстрагенитальной патологии, роль экспрессии генов,

регулирующих процессы пролиферации, апоптоз и ангиогенез, иммунологическую реактивность у пациенток с хроническим эндометритом. Аргументирован мультифакторный характер хронического эндометрита, расширено представление о патогенетических механизмах болезни.

Определены значимые иммунологические, генетические и соматические параметры, характерные для хронического эндометрита, и разработана математическая модель прогнозирования факторов, непосредственно оказывающих влияние на эффективность терапии.

Разработана научно обоснованная программа диагностических и лечебных мероприятий для оптимизации лечения больных с хроническим эндометритом, которая позволила улучшить эффективность терапии и повысить качество жизни женщин.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Полученные результаты свидетельствуют о значимой роли отягощённого гинекологического и соматического анамнеза в патогенезе хронического эндометрита у женщин репродуктивного периода. Систематизированы представления об особенностях микробиоты половых органов, мочевыводящих путей и кишечника при хроническом эндометрите, выявлена взаимосвязь микрофлоры с сопутствующей гинекологической и соматической патологией, расширены и углублены представления о роли микробиоты мочеполовых органов и кишечника в связи с изменением популяции лимфоцитов ( $CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD3^+CD95^+$ ) и цитокинов (ИЛ-17, ФНО) у больных с ХЭ. Полученные данные свидетельствуют о значимости аллельных пар по полиморфным локусам генов – регуляторов неаоангиогенеза, пролиферации, апоптоза, активности нейтрофилов и макрофагов (eNOS (rs1799983), MTHFR (1801133), BRCA1(rs 3950989), ApoE (rs429358), PPARA (rs4253778)) в патогенетическом механизме хронического эндометрита.

Практическая значимость исследования заключается в том, что разработана и внедрена персонифицированная программа диагностики и терапии хронического эндометрита на основе изучения микробиоты урогенитального тракта и кишечника, иммунологических и генетических особенностей пациентки и ее экстрагенитального анамнеза.

Полученные результаты персонифицированной терапии (ПТ) ХЭ свидетельствуют о том, что она позволяет сократить число рецидивов ХЭ до 4,7 % против 32,8 % при использовании общепринятой терапии (ОТ), способствует исчезновению патологических вагинальных выделений у больных более чем в 10 раз, улучшает менструальную функцию в 89 % случаев по сравнению с 48 % после общепринятой терапии; ПТ позволила нормализовать микробиоту урогенитального тракта у больных с ХЭ, в частности, количество пациенток с *Lactobacillus* в цервикальном канале (ЦК) увеличилось в 2,6 раза (с 18,8 до 47,1 %), нелактобациллярная микрофлора после ОТ выделена у 38,8 % больных, что в 2 раза больше, чем после использования ПТ; ПТ улучшила микробный пейзаж полости матки в 2,6 раза – увеличилось количество больных с *Lactobacillus* до 54,72 % по сравнению с ОТ (до 33,3 %). *E. coli* в моче после ПТ у больных выявлен в 3 раза реже, и микробная нагрузка не превышала 10 КОЕ/мл. ПТ позволила в 6 раз (с 81,1 до 13,2 %) уменьшить проявления дисбиоза кишечника у больных с ХЭ по сравнению с ОТ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность ПТ улучшает показатели иммунного статуса у пациенток в 90,6 %, что указывает на улучшение ситуации в 6 раз. ПТ позволила снизить количество структурных изменений эндометрия у больных ХЭ с 42,8 до 8,3 %, ОТ – с 40,6 до 23,4 %, наступило самостоятельное восстановление фертильности у 22,6 % больных, продемонстрировано улучшение качества жизни пациенток с ХЭ на 31 %.

Предложен способ диагностики микробного фактора при хроническом неспецифическом эндометрите у больной репродуктивного возраста с учетом гинекологической и соматической патологии, который позволил увеличить точность диагностики этиологического агента путем предупреждения ложных результатов обследования (Патент на изобретение № 2624855 от 27.11.2016.).

Предложен способ лечения хронического неспецифического эндометрита у пациенток с учетом состояния микрофлоры урогенитального тракта и кишечника (Патент на изобретение № 2603624 от 27.11.2016), что позволило более рационально использовать антибактериальную терапию и улучшить эффективность лечения.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Хронический эндометрит имеет мультифакторный характер, высокую гинекологическую и соматическую коморбидность, негативно влияющую на качество жизни больной.
2. У больных с хроническим эндометритом микробиота полости матки, цервикального канала, мочевыводящих путей, кишечника взаимосвязана и имеет ассоциацию с дисфункцией иммунной системы.
3. Полиморфизм и образующиеся межгенные ассоциации генов eNOS (G>T), MTHFR (C>T) BRCA1 (C>T), ApoE (T>C), PPARA (G>C) коррелируют с изменением субпопуляции лимфоцитов и с доминирующей микробиотой урогенитального тракта, что определяет характер патогенетических процессов в эндометрии при хроническом эндометрите.
4. Комплексная персонифицированная программа диагностических и лечебных мероприятий, составленная на основании динамического анализа клинических, молекулярно-биологических, ультраструктурных, бактериологических и инструментальных методов исследования, существенно улучшает результаты терапии и качество жизни больных при хроническом эндометрите.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационное исследование соответствует п. 3 «Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний, оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» и п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

**Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора.** Исследование проведено в соответствии с принципами доказательной медицины. Достоверность полученных результатов научной работы, обоснование выводов, предложенных рекомендаций основываются на достаточном числе наблюдений.

Были использованы рекомендуемые для научных работ статистические методики и прикладные статистические пакеты программ SPSS 16.0.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на следующих мероприятиях: межрегиональная научно-практическая конференция «Состояние и улучшение репродуктивного здоровья населения и качества потомства» (Ижевск, 2012), II Итало-российско-французская научная конференция по онкологии и эндокринной хирургии, XVI Международная научная конференция «Здоровье нации – XXI век» (Метц, Франция, 2012), Второй уральский медицинский форум «Здоровая семья – здоровая Россия» (Екатеринбург, 2013), научная сессия Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (Пермь, 2015), межрегиональная научно-практическая конференция «Здоровье женщины – здоровье будущего поколения» (Ижевск, 2015), III Межрегиональная конференция «Патология шейки матки и вульвовагинальные инфекции» (Пермь, 2015), V Итало-российская научная конференция по онкологии и эндокринной хирургии, XIX Международная научная конференция «Здоровье нации – XXI век» (Светлогорск, 2015), IV Межрегиональная конференция «Патология шейки матки и вульвовагинальные инфекции» (Пермь, 2016), VI Итало-российская научная конференция по онкологии и эндокринной хирургии, XX международная научная конференция «Здоровье нации – XXI век» (Сочи, 2016), межрегиональная научно-практическая конференция «Здоровье женщины – здоровье будущего поколения» (Ижевск, 2017), межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье семьи – будущее России» (Ижевск, 2017), Краевая научно-практическая конференция «Актуальные проблемы эндокринологии» (Пермь, 2017), VII Итало-российская научная конференция по онкологии и эндокринной хирургии, XXI Международная научная конференция «Здоровье нации – XXI век» (Тбилиси, Грузия, 2017), конференция с международным участием «Здоровье женщины – здоровье будущего поколения» (Ижевск, 2018), научно-практическая конференция «Актуальные вопросы фармации» (Пермь, 2018), «Дифференциальная диагностика патологии эндометрия», (Пермь, 2018).

**Личный вклад автора** состоит в непосредственном проведении всех этапов диссертационного исследования. Рабочая гипотеза разрабатывалась совмест-

но с научным консультантом доктором медицинских наук, проф. М.М. Падрулем, методология, концепция диссертационного исследования, его дизайн разработаны лично автором; диссертантом лично проведено обследование и лечение пациентов, также проведено собственно исследование и интерпретированы его результаты. Лабораторные анализы выполнялись совместно с лабораторией ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России, с лабораторией Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения. Статистическая обработка первичного материала, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи научной работы, освещение результатов диссертации в научных публикациях и в виде докладов на конференциях осуществлялись диссертантом лично.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность лечебных учреждений: Отделение охраны здоровья семьи и репродукции клинко-диагностической поликлиники ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ, Медицинский центр «Линия жизни», Медицинский центр «Клиника современной гинекологии и репродуктологии», ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье». Материалы работы используются в учебном процессе и программах обучения в ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ, опубликованы методические рекомендации для врачей (2 шт.).

**Публикации.** Результаты исследования представлены в 32 научных работах, из них методические рекомендации в соавторстве (2 шт.), 16 статей в научных изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных результатов научной работы, цитируемых РИНЦ, зарегистрированы 2 патента на изобретение.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 310 страницах машинописного текста, иллюстрирована 63 рисунками, 53 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 508 источников, из них 349 – зарубежных и 159 – отечественных.



## **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА**

### **1.1. Влияние хронического эндометрита на репродуктивную систему**

Хронический эндометрит – это персистирующая альтерация слизистой оболочки матки, которая изменяет рецептивность и регенерацию ткани; патологические нарушения, приводящие к изменению экспрессии рецепторного аппарата в матке, могут быть причиной нарушения нормального функционирования эндометрия.

Клиницистами давно не оспаривается тот факт, что хроническая воспалительная патология эндометрия ухудшает репродуктивные прогнозы в виде нарушения фертильности [243, 464]. Сегодня бесплодие связывают с ростом гинекологической, онкологической патологии, экстрагенитальных заболеваний и с высокой частотой планирования беременности женщинами в более старшем возрасте [207, 262].

Демографическая ситуация в России является приоритетным национальным вопросом. Впервые с 2013 г. общая численность населения страны на конец 2016 г. показала отрицательный результат [53], выявлено уменьшение количества женщин фертильного возраста. Естественный прирост зависит от возрастной структуры населения, а она сегодня характеризуется низким репродуктивным потенциалом, что свидетельствует об актуальности сохранения здоровья каждого человека фертильного возраста. Возрастные коэффициенты рождаемости показывают уменьшение количества женщин, планирующих беременность в возрасте 25–29 лет, и увеличение количества беременных 30–49-летнего возраста [53].

В последнее десятилетие заболеваемость женщин инфекциями, передаваемыми половым путем, снижается, однако заболевания репродуктивной системы в виде аномального маточного кровотечения (АМК), бесплодия, онкологической патологии матки и придатков, молочной железы, хроническая патология экстрагенитальных органов увеличиваются [53]. В этих условиях главным направлением в работе службы охраны материнства становится необходимость разработки сис-

темы профилактики хронического, рецидивного течения воспалительных болезней. Учитывая увеличение количества женщин, планирующих первые и вторые роды после 35 лет, требуется разработка лечебно-профилактических мероприятий, направленных на сохранение здоровья человека в целом.

Сегодня воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) характеризуются полимикробной этиологией и являются главной причиной хронической патологии органов репродуктивной системы [34]. Число пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза в России разнится, до 60 % лечатся амбулаторно и до 30 % – получают лечение в стационарных условиях. По данным ВОЗ, все чаще этиологическим агентом при ВЗОМТ выступают условно-патогенные бактерии, в частности, до 60 % определяются анаэробные и аэробные микроорганизмы [34, 43, 504]. Повреждающим агентом при воспалении являются сами возбудители, эндо- и экзотоксины (почти не выявляемые объективными методами диагностики), вызывающие альтерацию, иногда гибель клетки. Иммунные (клеточные и гуморальные) реакции, происходящие в макроорганизме при воспалительном процессе, способны вызывать дополнительные повреждения ткани, повреждение кровеносных сосудов, ишемию.

Почти любой микроорганизм человека может стать причиной ВЗОМТ. Гипотезу о том, что при определённых условиях почти все представители влагалищной микробиоты способны стать этиологическим агентом воспаления, сегодня поддерживают многие исследователи. Выявлена способность некоторых видов лактобацилл не образовывать перекись водорода или бактериоцины (факторы, способствующие защите нижнего отдела мочеполовой системы от избыточного роста патогенных микроорганизмов), а наоборот – стать причиной воспаления [47, 307].

Рандомизированные контрольные исследования показали, что скрининг женщин на выявление инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), приводит к снижению воспалительных заболеваний, только в 27 % случаев исследование биоптатов эндометрия у пациенток с ВЗОМТ подтвердило признаки субклинического течения воспалительного процесса специфической этиологии [425, 451].

Своевременная диагностика этиологического агента воспалительных заболеваний органов малого таза неспецифической этиологии затруднена из-за разнообразия клинических проявлений и трудности определения инфекта [402, 451]. В многоцентровом рандомизированном управляемом исследовании по изучению схем лечения больных с ВЗОМТ амбулаторного и стационарного звена здравоохранения продемонстрировано, что через 7 лет после первично диагностированного ВЗОМТ более 21 % женщин имеют рецидивирующее течение, 5 % больных вынуждены получать повторные курсы противовоспалительной терапии антибиотиками, у 19,0 % пациенток сформировалось бесплодие и более 40 % больных страдают от хронической тазовой боли [237].

Хронический эндометрит приводит к увеличению количества женщин с неблагоприятным репродуктивным исходом. Анализ случаев ВЗОМТ за 24 года доказал, что случай бесплодия у больных удваивается с каждым последующим эпизодом обострения болезни. После рецидивирующего течения ВЗОМТ пациентки в 2 раза чаще болеют бесплодием, в 4 раза чаще у них формируется хроническая тазовая боль, спустя 3 года до 14,5 % больных имеют 1 случай рецидива болезни и более, 21 % женщин проходит хирургическое лечение по поводу разных осложнений. Вопросы профилактики и лечения ВЗОМТ включают несколько направлений, в том числе аспекты, предотвращающие формирование рецидивирующего течения болезни. Доказано, что пациентка после хотя бы одного эпизода ВЗОМТ нуждается в профилактических мероприятиях по развитию бесплодия, АМК, диспареунии [206].

В патогенезе ХЭ изучаются роль изменения экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR), изменения цитокинов и факторов роста – интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6, сосудисто-эндотелиального фактор роста (VEGF), лейкемияингибирующего (LIF), гранулоцитарно-макрофагального (GM-CSF), инсулиноподобного фактора роста-1 и т.д. [66, 68, 122]; активно исследуется роль хронического эндометрита в нарушении функции эндометрия, приводящей к нарушению фертильности женщин [23, 54, 66, 68, 134, 144, 166, 230].

Несмотря на ряд фундаментальных отечественных и зарубежных научных исследований по ХЭ, имеется много нерешенных вопросов в диагностике и терапии этой патологии. Изучением состояния эндометрия широко занимаются многие направления в медицине, однако чаще с многими осложнениями ХЭ сталкивается акушерско-гинекологическая служба здравоохранения в виде увеличения количества больных с АМК, тазовой болью, нарушениями фертильности.

Учет случаев заболевания ХЭ в РФ не ведется, как следствие, показатели заболеваемости существенно разнятся. По данным зарубежных коллег, частота встречаемости ХЭ от общего числа биопсий эндометрия составляет от 2,3 до 19,2 %, в Российской Федерации данный показатель варьируется от 0,2 до 66,3 % [71]. Хотя эпидемиологические показатели ХЭ разнятся, его роль в нарушении работы органов репродуктивной системы уже не оспаривается [109, 367]. По данным национального руководства «Гинекология», в среднем ХЭ страдает более 14 % женщин, и среди них доля пациенток фертильного возраста составляет 76 % [32, 112].

По литературным источникам, в 75 % случаев ХЭ имеет ассоциацию с разной патологией органов репродуктивной системы: с хроническим сальпингоофоритом, эндометриозом, миомой матки, гиперпластическим процессом эндометрия, с невынашиванием беременности; самым частым осложнением ХЭ является нарушение менструальной функции (НМФ) – 84 % [21, 42, 56, 64, 67, 80, 126, 154, 155, 156, 204].

В настоящее время невозможно представить диагностику и терапию хронического эндометрита в отрыве от многих медицинских и социальных проблем. Несмотря на рост вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия, ХЭ остается одной из главных причин неудачи при вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) [64, 67, 215, 216, 218, 345, 415, 418].

Как все хронические воспалительные патологии, ХЭ может долго протекать бессимптомно, поздно диагностироваться, осложняться формированием АМК, тазовой боли, диспареунии и бесплодия [215, 418, 467], в связи с чем частота ХЭ у женщин репродуктивного возраста может иметь зависимость от той нозологии, по поводу которой пациентка обращается к врачу.

ХЭ часто формируется как результат длительной персистенции инфекта, что осложняет течение болезни, затрудняет диагностику и лечение.

Современная диагностика ХЭ включает гистологические и иммуногистохимические методы исследования, наличие плазмменных клеток CD138 в эндометрии является маркером болезни. Однако, по мнению ряда исследователей, присутствие иммунокомпетентных клеток у пациенток с ХЭ отмечается не всегда [90, 196, 218, 408].

Таким образом, хроническим эндометритом чаще болеют женщины репродуктивного возраста, кроме нарушения фертильности, болезнь приводит к формированию АМК, тазовой боли, диспареунии, снижает уровень здоровья человека. Широкий диапазон клинической картины ХЭ диктует необходимость более глубокого изучения клинико-анамнестических данных, патогенетических механизмов болезни, что позволит обосновать актуальность персонифицированной тактики ведения женщин с ХЭ для улучшения общего здоровья и социального благополучия.

## **1.2. Патогенетические аспекты нарушения функции эндометрия при хроническом воспалении**

В науке несколько десятилетий изучаются патогенетические аспекты нарушения функции эндометрия при хроническом воспалении. Гистологическое исследование эндометрия не объясняет широкий круг патогенетических механизмов нарушения его функции у больных при ХЭ [389, 479], патогенез хронического эндометрита не до конца изучен.

ХЭ характеризуется определёнными морфологическими и функциональными изменениями, приводящими к срыву процессов пролиферации и секреции, мозаицизму рецепторной активности [123]. Патологические изменения в эндометрии при ХЭ включают формирование очаговых инфильтратов «лимфоидных фолликул» с лейкоцитами и гистиоцитами, появление плазматических клеток и эозинофилов, очаговый фиброз стромы и склероз стенок спиральных артерий. Длительная персистенция в ткани повреждающего инфекта препятствует завершению по-

следней фазы воспаления; регенерация, если даже она происходит, имеет неполноценный, «измененный» характер и приводит к патологической трансформации ткани и к развитию вторичных повреждений.

Хотя для диагностики ХЭ используется стандартный гистологический метод исследования биоптата эндометрия, многие авторы отмечают высокие шансы расхождения результатов морфологического исследования с результатами иммуногистохимических тестов, высказывается гипотеза о зависимости результатов исследования от фаз менструального цикла (МЦ), клинического течения болезни и опытности врача-морфолога [32, 71, 218, 226, 240].

Хотя воспаление – эволюционная реакция живого организма на любое повреждение [147, 148], при ХЭ формируется патологический процесс, трудно поддающийся прогнозу, часто с отсутствием прямой причинно-следственной связи с первичным повреждением эндометрия, что затрудняет диагностику и терапию заболевания.

ХЭ можно отнести к болезни множественной этиологии, нарушение функции эндометрия может привести к длительному, прогрессирующему течению болезни, к нарушению качества жизни пациентки, а нарушение фертильности может быть следствием системного или локального воспалительного процесса в организме и в эндометрии соответственно [97, 106, 126, 155, 165, 217, 325].

Вопросы этиологии ХЭ активно изучаются, исследуется роль внутриматочной инвазии (гистероскопии (ГС)) у больных при недиагностированном инфекционном агенте малого таза, изучается роль внутриматочной инсеминации, аспирационной биопсии эндометрия, гистеросальпингографии и методов экстракорпорального оплодотворения в формировании хронического воспаления в эндометрии [42, 112, 155]. Активно дискутируется роль ГС как провоцирующего фактора развития ХЭ. Большинство авторов указывает на крайне негативную роль применения гистероскопии как метода скрининга ХЭ у женщин фертильного возраста [283, 405, 408, 467]. Патологическое воспаление в эндометрии характеризуется преобладанием как гиперпластических, так гипопластических процессов, что может быть диагностировано только при морфологическом исследовании [80]. Цели

и частота использования ГС у пациенток с ХЭ требуют более четкого определения, особенно при недиагностированном микробе полости матки.

Обсуждается возможность формирования первичной хронизации воспалительного процесса в эндометрии у пациенток с иммунологическими нарушениями, с нарушением физиологических защитных барьеров, что, возможно, приводит к развитию осложненного, длительно рецидивирующего течения ХЭ [42, 72, 79, 155, 405].

Большое значение в сохранении здоровья женщин имеют общий биоценоз, состояние местного и общего иммунитета. Функциональное состояние анатомически близких органов – желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочевыделительной системы – принимает непосредственное участие в сохранении нормобиоценоза в половых органах, однако кишечник и урологический тракт могут являться резервуаром контаминации у женщин с иммунологическими нарушениями и стать причиной рецидивного течения ХЭ.

Главенствующая роль персистирующего инфекта в патогенезе ХЭ не вызывает вопросов, исследуется процесс аберрантности локального микроокружения в качестве пускового фактора для многих микробов [26, 67, 155, 240, 281, 346, 405, 410]. Несостоятельность иммунных механизмов в патогенезе неспецифического эндометрита обсуждается рядом исследователей [80, 126, 165], постоянная антигенная стимуляция иммунной системы и неспецифических факторов защиты (в том числе и собственной микробиоты) приводит к активации провоспалительных факторов (клеточного и гуморального звена), меняет активность макрофагов, соотношение Т-лимфоцитов, НК-клеток (естественных киллеров), IgM, IgA, IgG, что негативно сказывается на функции эндометрия [139, 169, 248]. При ХЭ лимфоциты и макрофаги функционально не способны ограничить колонизацию эндометрия разными микроорганизмами, что поддерживает дополнительное привлечение в патологический очаг мононуклеаров, естественных киллеров, синтезирующих целый ряд провоспалительных цитокинов, ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 и т.д., что провоцирует вокруг маточных желез формирование воспалительных инфильтра-

тов, состоящих из лимфоцитов, экспрессирующих CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, макрофагов (CD68), плазматических клеток (CD138) и фибробластов [122, 124, 135, 139].

Выраженность иммунокомпетентных клеток в ткани эндометрия создает проблему по дифференцировке ХЭ от лимфомоподобных заболеваний половых органов [357], что еще раз подчёркивает многогранность патогенетической картины ХЭ и необходимость дальнейшего изучения данной патологии.

Дискутируется роль иммуноглобулинов, системных изменений у пациенток с ХЭ, высказана идея о том, что IgG4, ассоциированный с аутоиммунным воспалением, можно использовать как маркер ХЭ, что в зависимости от его уровня можно определять выбор аутоиммунной терапии, однако это пока не нашло практического применения. Положительный эффект от применения глюкокортикостероидной терапии при аутоиммунных заболеваниях в других направлениях медицины не используется в гинекологии у больных с ХЭ [24, 49, 491]. По мнению ряда авторов, наличие антител к ткани эндометрия пока не может быть расценено только как проявление аутоиммунного характера ХЭ. Учитывая разнонаправленность полученных результатов исследований, необходимо дальнейшее изучение [443].

ХЭ протекает с нарушением соотношения ростовых факторов, эндопротеаз и их ингибиторов, которые оказывают негативное влияние на процессы ремоделирования ткани, с преобладанием коллагеноза, изменением железистого компонента ткани, что, соответственно, меняет функциональное состояние эндометрия [197, 461]. При ХЭ возможно увеличение в сыворотке ИЛ-4 и секреторного иммуноглобулина А, наблюдаются патологическая активность гуморального иммунитета у больной, изменение индуцированного синтеза ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , усиление Th-2-ответа [126, 167]. Увеличение количества провоспалительных цитокинов негативно воздействует на активность протромбиназы, провоцирует тромбоз в сосудах, а ежемесячная трансформация эндометрия происходит с превалированием тромбоза в сосудах и нарушением регенерации ткани [106]. Нарушение соотношения цитокинов Th-1- и Th-2-типов, патологические иммунологические реакции могут стать причиной бесплодия при ХЭ [217].



Патологические метаморфозы происходят в сосудистом бассейне матки при ХЭ. В системном ангиогенезе отмечается диссонанс в сторону повышения процессов с проангиогенной активностью, наблюдается изменение соотношения уровня про- и ангиогенных факторов роста, увеличение сосудисто-эндотелиального фактора роста-А (СЭФР-А) и снижение рСЭФР Р-2 (тип растворимого рецептора к СЭФР-А) [154]. Повышенная сопротивляемость кровотоку, нехватка капиллярной сети, фиброз и склероз стромы стенки мелких сосудов провоцируют формирование повышенного количества сосудов капиллярного типа в ткани [123]. Ишемия в эндометрии при ХЭ сопровождается патологическим перекисным окислением липидов, альтерацией клеточных мембран; активированные макрофаги образуют активную форму кислорода и перекиси водорода и становятся одним из главных факторов альтерации. ХЭ характеризуется нарушением капиллярного кровотока, о чем свидетельствует метод цветового доплеровского картирования субэндометриального кровотока в базальных, спиральных артериях, выявлено повышение сосудистого тонуса и снижение венозного оттока [15, 154].

По литературным данным, известно более 30 эндометриальных белков и клеток, которые входят в состав эндометриального секрета, некоторые из них продемонстрировали изменения у пациенток с ХЭ, например, уровень гликоделина (альфа-2-микроглобулин фертильности) достоверно ниже фиксируется у больных при ХЭ [15, 106]. Выявлены более высокое влияние TIMP-1 (ингибитора металлопротеиназ) и EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) и низкая экспрессия металлопротеиназ 2, 9, желатиназ и др., что негативно отражается на функции эндометрия [217, 461]. ХЭ нарушает экспрессию рецепторов ER и PR Ki-67 – маркера быстрой пролиферации ткани, что в дальнейшем поддерживает развитие осложнений [21, 23].

Патологические изменения в эндометрии при хроническом эндометрите происходят при непосредственном участии иммунной системы [219]. Возможно, ХЭ формируется у больных с неадекватным иммунным ответом на эндогенных микробов, что в дальнейшем провоцирует хроническое течение болезни [455]. Присутствие аутоиммунного компонента при неспецифическом ХЭ дискуссионно.

но, имеется мнение об усилении апоптоза в железистом и покровном эпителии функционального слоя слизистой оболочки матки, увеличении активности экспрессии Ki-67 и EGF (эпидермального фактора роста) [124], что приводит к высоким способностям желез к пролиферации, патологическим изменениям в строме эндометрия, экспрессии коллагена III и IV типов в сосудах капиллярного типа, к высокой экспрессии провоспалительного цитокина ФНО-альфа макрофагами, что в результате способствует увеличению плотности сосудистой стенки, нарушению обменных процессов в ткани, возникновению ишемии.

Частота аутоиммунного характера ХЭ разнится от 88,8 до 45,5 %, что указывает на отсутствие достаточного количества научных данных об аутоиммунных механизмах в патогенезе болезни. Возможность использования иммуногистохимических исследований для оценки местного иммунитета эндометрия, количества иммунокомпетентных клеток (маркеры Т-хелперов, Т-лимфоцитов,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ , естественные киллерные клетки  $CD56^+$ ,  $CD16^+$  и маркеры активации HLA-DR(II)+, маркеры плазматических клеток – CD138) для подтверждения аутоиммунного воспалительного процесса в эндометрии пока требует изучения [80, 90, 91, 130]. Некоторые отечественные авторы попробовали сформировать морфологические критерии ХЭ аутоиммунного характера, например, очаговое скопление лимфоцитов по типу лимфоидных фолликулов, фибробластическая трансформация клеток стромы эндометрия, ее значительный фиброз и атрофия, отсутствие адекватных секреторных преобразований желез слизистой оболочки матки в связи с повреждением рецепторного аппарата гранулоцитов, существенное угнетение тканевых протективных иммунных реакций можно трактовать как ХЭ с аутоиммунным компонентом [11], однако большинство вышеперечисленных гистологических критериев не позволяют дифференцировать ХЭ от аутоиммунного характера воспаления и требуют дальнейшего изучения. По данным иностранных авторов, у больных с ХЭ обнаружение CD-138 даже в 45,5 % случаев считается очень завышенным и требует дальнейшего изучения [415], хотя эндометрий и является гормонозависимой тканью, матка – единственный орган, где пока невозможно однозначно доказать развитие аутоиммунной реакции [258]. Увеличение CD-138

выявлено у пациенток при разных эндокринных, аутоиммунных реакциях организма, это может быть реакция ткани на повреждение, с экспрессией генов, цитокинов, факторов роста, синтезом апоптотических протеинов, которые, возможно, и ассоциированы с аутоиммунным воспалением в организме в целом, а не только с ХЭ [120, 171, 473]. Kushnir V.A. et al. отметили, что из 55 пациенток только в 45,5 % (25 человек) случаев был гистологически подтвержден ХЭ, при этом в 61,8 % случаев у всех участников исследования (с ХЭ и без него) было отмечено повышение хотя бы одного аутоиммунного маркера; авторами не получено диагностически значимой разницы у больных с ХЭ и без него, разница в воспалительных и аутоиммунных маркерах – 32 против 33,2 % соответственно [455]. Определено отсутствие ассоциации системного воспаления у больных только с ХЭ, маркеры воспаления выявлены как у пациенток с ХЭ, так и у женщин с системными аутоиммунными болезнями других органов, но без ХЭ [417].

Таким образом, вопросы присутствия аутоиммунного компонента при ХЭ требуют дальнейшего изучения; роль инфекта в патогенезе ХЭ является значимой, комплексный подход к исследованию этиологического агента у больных с ХЭ с учетом эндогенной микрофлоры анатомически близких органов позволит расширить представление о патогенетическом механизме болезни и поможет повысить эффективность терапии.

### **1.3. Современные представления о микробиоте половой системы у женщин репродуктивного возраста**

Микробиом человека – совокупность микроорганизмов и их генетического материала, находящихся в человеческом теле. Данное определение впервые было введено американским микробиологом Д. Ледебергом в 2001 г. [379]. Микробиом является неотъемлемой частью организма человека, но его физиологическая и патологическая роль пока остается недостаточно изученной.

Вначале основной задачей изучения микробиома человека являлось исследование патологической роли микроорганизмов нежеле их физиологической функции. С течением времени, с внедрением современных проектов типа «Мик-

робиом человека», научный тренд в исследованиях претерпел изменения [379, 472]. Сегодня физиологическая роль микробиома – актуальное направление в медицине. Известно, что микрофлора органов репродуктивной системы может иметь трехслойное строение, где каждый слой представлен биопленкой, состоящей из различных микроорганизмов, и имеет свою важную функцию. Это предположение создает определённые сложности для интерпретации уже накопленных данных в науке о микрофлоре и ставит под сомнение достоверность некоторых результатов. Биопленки располагаются на всем протяжении органов репродуктивной системы – от влагалища до маточных труб – и принимают непосредственное участие в формировании сложного взаимодействия между гаметам эмбриона с материнской микрофлорой [182, 289, 416].

Бактериальная флора причастна к развитию многих заболеваний. В этиологическом аспекте несколько лет назад даже не рассматривалась роль микробиоты в развитии злокачественных заболеваний эндометрия, влияние бактериального вагиноза на развитие воспалительных заболеваний органов малого таза и неоплазии шейки матки [185].

Взаимосвязь между дисбиозом и развитием рака органов репродуктивной системы, гиперпластических процессов эндометрия, рака эндометрия сегодня активно изучается. Исследования в области секвенирования бактериального 16S-гена РНК из биоптата влагалища, эндометрия, яичников женщин с онкологической патологией показали присутствие в ткани разных инфектов: *Anaerostipes*, *Dialister*, *Peptoniphilus*, *Anaerotruncus*, *Atopobium*, *Porphyromonas* [411]. Обсуждается роль микрофлоры органов малого таза у больных с ХЭ в развитии пролиферативных заболеваний матки [172, 379].

Несмотря на исторически сложившееся утверждение, согласно которому некоторые ткани организма и полости, в частности полость матки, должны быть стерильно чистыми, по факту это уже не так. Популярны методы ДНК-дактилоскопии, ДНК-микрочипирования, таргетного секвенирования или секвенирования целого генома с определением сильных и слабых участков позволяют полностью

исследовать геном микроорганизма и определить функциональные различия бактериальной флоры в разных органах и полостях [198, 298].

Несомненно, культуральные методы являются основополагающими в работе врача, но важно отметить зависимость этих технологий от влияния ряда факторов, например, правила забора материала, свойства транспортной среды и т.д., но с другой стороны, метод секвенирования сегодня дает широкое представление о строении бактерий, но не позволяет судить об антибиотикочувствительности этих микроорганизмов. Поэтому разные методы в научных исследованиях дополняют друг друга и расширяют наши знания.

В гинекологии достаточно активно изучается роль микробиома влагалища, но пока мало исследований о микробиоме полости матки. Влагалище имеет один из самых низких уровней разнообразия микробных клеток по сравнению, например, с кожей или полостью рта, что в основном обусловлено доминирующим ростом лактобацилл. Влагалищная микрофлора достаточно проста по сравнению с микрофлорой других органов, поэтому выявить ее нарушение сегодня не составляет труда.

Микрофлора влагалища здоровой женщины в большей степени представлена лактобациллами, ее качественный и количественный состав обусловлен воздействием многих факторов: возрастом пациентки, гормональным статусом и др. [456, 488]. В младенчестве преобладает аэробная и анаэробная бактериальная флора, представленная превотеллами, энтеробактериями, различными видами стрептококков, стафилококков; в процессе взросления под влиянием эстрогенов происходит повышение содержания гликогена и снижение pH влагалища, что приводит к преобладанию в микрофлоре различных видов лактобацилл [460].

Сегодня в микробиоме влагалища представлено 5 основных типов микроорганизмов (CST – Community State Types), 70 % женщин в микробиоме имеют рост *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. Iners*, *L. Jensenii*, остальные пациентки – микробиом с низким содержанием лактобактерий и повышенным содержанием анаэробных бактерий, таких как *Aerococcus*, *Atopobium*, *Dialister*, *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Prevotella* и *Sneathia* [488].

В отличие от влагалища, полость матки достаточно долго считалась стерильной средой, но в результате последних исследований доказано, что вирусы, бактерии и другие микроорганизмы колонизируют эндометрий и даже проникают в амниотическую жидкость, при определённых условиях инфицирование амниотической жидкости имеет физиологический эффект и оказывает положительное влияние на процесс пролонгации беременности, на жизнеспособность плода и выживаемость детей после родов [164, 195, 224, 245, 368, 495].

Сегодня высказаны гипотезы о существовании трех вариантов колонизации плода: первые два хорошо описаны в медицине и представляют собой восходящий путь распространения микрофлоры из влагалища беременной в полость матки, гематогенное распространение микрофлоры из полости рта к плоду, третий путь изучен недостаточно и связан с недавними исследованиями схожести процессов микробиома кишечника и влагалища [163, 447].

Антибиотики негативно влияют не только на патогенный микробиом, но и на полезную, пока малоизученную микрофлору человека [178, 421].

Изначально выявление в образцах эндометрия любой микрофлоры трактовалось в контексте с патологией матки, с попаданием бактериальной флоры из влагалища при отягощённом гинекологическом анамнезе у больной, однако такая точка зрения сейчас не актуальна. Исследование микрофлоры полости матки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) не является оптимальным, так как его технические возможности ограничены и не позволяют определить весь спектр микроорганизмов. Использование ПЦР в дополнении к культуральным методам исследования показало наличие как лактобациллярной, так и другой микрофлоры в полости матки [225, 378]. У пациенток, перенесших гистерэктомию, в 95 % случаев в эндометрии была выявлена бактериальная флора [41, 177, 241, 483]. Больные с нарушением фертильности и практически здоровые пациентки имели отличия, но в преобладающем случае полость матки в основном была заселена лактобациллярной флорой, в небольшом количестве – *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium Sneathia*, примерно у 1/5 обследуемых женщин микрофлора влагалища и эндометрия резко отличалась, что подтверждает гипотезу об отсутствии иден-

тичности микрофлоры влагалища и полости матки [225, 274]. Патологический внутриматочный микробиом отличается повышением роста количества таких видов микроорганизмов, как *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, *E. coli*, *Bacteroides spp.*, *G. vaginalis*, *Sneathia sanguinegens*, *Streptococcus spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, снижением количества *L. crispatus*. Обнаружение микроорганизмов с малой биомассой позволило разграничить понятия «микробиом влагалища» и «микробиом матки». Ряд исследователей отметили, что в микрофлоре влагалища, как и в эндометрии, у пациенток без сопутствующей гинекологической патологии преобладают преимущественно лактобациллы, однако вопросы микробной нагрузки требуют дальнейшего изучения [259, 274, 488].

Сходство бактериальной флоры по содержанию лактобактерий во влагалище и в матке подтверждает гипотезу о возможной колонизации ткани эндометрия восходящим путем. Не вызывает сомнений, что пациентки с хроническим эндометритом должны иметь микрофлору, отличающуюся от практически здоровых женщин, однако вопросы идентичности микробиоты влагалища и полости матки при ХЭ пока изучены мало. Непосредственно исследование микрофлоры эндометрия и цервикального канала может помочь расширить знания и определиться с ролью этиологического фактора при ХЭ.

С современной точки зрения, хронический эндометрит характеризуется наличием персистирующего воспаления в эндометрии как возможно результата колонизации ткани разными бактериями. В норме существующие защитные барьеры (слизь в шейке матки, иммунные факторы и т.д.) обуславливают различие микрофлоры влагалища и эндометрия, но данный механизм исключает сохранение стерильности полости матки. Доказательством данной гипотезы служит факт проникновения спермиев в полость матки в достаточно большом количестве. В исследовании с участием пациенток как с нормально протекающей, так и с патологической беременностью, которая закончилась прерыванием, из полости матки были выделены до 278 видов бактерий, чаще определялись *Flavobacterium* и *Lactobacillus* [260]. В микрофлоре эндометрия у больных с неудачными имплантациями при ВРТ выделена как лактобациллярная, так и иная микрофлора [274].

Хронические персистирующие инфекции приводят к значительным, иногда необратимым изменениям иммунного статуса [15, 407]. Триггерную роль в развитии ХЭ иногда выполняет сочетание бактериальных и вирусных агентов [8, 120]. Микробный фактор активирует иммунные процессы в эпителиальных клетках по принципу молекулярной мимикрии, аутоантигены способны поддерживать в активном состоянии патологический процесс, тем самым провоцировать каскад необратимых реакций в эндометрии. По данным Корсак и др. (2005), до 41,8 % больных с ХЭ имеют преимущественно персистенцию инфекции в эндометрии [56].

По данным разных исследователей, из полости матки у больных с ХЭ были выделены различные ассоциации микроорганизмов, облигатно-анаэробная флора, вирусы, микроаэрофилы и др. [15, 26, 39, 126, 211, 247, 405, 408, 410], активно дискутируется вопрос о роли типичного инфекта при ХЭ у пациенток с нарушениями биотопа влагалища [42, 211, 410], но в преобладающем числе случаев результаты научных исследований демонстрируют неспецифический характер воспаления при ХЭ – до 70 % случаев, *Chlamidia trachomatis* выделена только в 2,7 % случаев [247, 408, 410]. В другом исследовании более 16 % женщин с бесплодием при ХЭ имели рост неспецифического микроба в эндометрии и только у 1,4 % было выявлено хламидийное инфицирование [255, 408]. Таким образом, неспецифический характер этиологического агента при ХЭ наблюдается у большей части пациенток.

Существует гипотеза об особенных характеристиках микроорганизмов, выделенных из полости матки при рецидивирующем течении ХЭ, что эти микробы могут обладать выраженными персистентными свойствами (антилизосомной, антикомплементарной и др. активностью), это, возможно, позволяет возбудителю быть устойчивым к действию антибиотиков (АБ) [211], по всей видимости, эти возбудители колонизируют матку из других хронических воспалительных очагов органов малого таза, из кишечника или мочевыводящих путей.

Чаще всего инфицирование верхних отделов половых путей происходит по восходящему пути из влагалища. Физический барьер в виде слизистой оболочки шейки матки, высокие концентрации антимикробных пептидов и воспалительных цитокинов в шейечной слизи, наличие иммуноглобулинов или ферментов в шейке



матки в норме обеспечивают защиту от бактериального восхождения [260, 288, 290, 300, 357, 379, 472], однако научные эксперименты доказали обратное. В частности, при расположении радиоактивно меченных шариков альбумина во влагалище уже через 2 минуты после инстилляции данное вещество обнаруживается в полости матки, что объясняет относительно свободное движение жидкостей, молекул, микробов между влагалищем, шейкой и полостью матки [222].

Научных исследований микробиоты полости матки с участием здоровых женщин мало, в большинстве случаев микрофлора определялся у пациенток с разной гинекологической патологией. Исследования с участием практически здоровых женщин продемонстрировали противоречивые результаты по колонизации бактериями полости матки, которые варьировались от 0 до 82 % [182, 198, 210, 225, 274, 354, 416, 436, 456, 460, 488]. Сбор биоптатов эндометрия трансцервикальным доступом показал рост бактерий в эндометрии до 33–82 % [225, 456, 488]. Почти 100%-ное наличие бактерий в полости матки продемонстрировано в исследовании, где материалом для анализа микрофлоры послужил биоптат, полученный от неонкологических больных перед гистерэктомией. У данной когорты пациенток чаще всего во влагалище выделены *Prevotella spp.* – в 76 % случаев, *L. iners* – в 61 % случаев, *L. crispatus* – в 56 %, а в пробах из полости матки доминировали *L. iners* – до 45 % женщин, *Prevotella spp.* – до 33 % и *L. crispatus* – у 33 %. Такие бактерии, как *G. vaginalis*, *A. vaginae* и *L. Jensenii*, определены во влагалище более 40 % больных, однако в полости матки они выделены у 20 % женщин. Количественная нагрузка микробов была значительно ниже в полости матки по сравнению с влагалищем, корреляция между видами микроорганизмов из разных мест не получена. Авторы исследования отмечают, что почти у всех женщин (95 %) был выделен по крайней мере один вид микроба из полости матки. Из 58 пациенток, участвующих в исследовании, только у трех оказалась стерильная среда в полости матки. Микробный пейзаж полости матки в 59 % был представлен нелактобациллярной флорой, в частности *Leptotrichia/Sneathia*, *Corynebacteria* (*Diphtheroids*), *Propionibacteria*, *Ureaplasma*, *Staphylococcus*, также несколькими анаэробными представителями. В целом связи с факторами риска (бактериальный

вагиноз, расовые особенности) колонизации полости матки у обследуемых женщин не установлено: в 83 % случаев колонизация полости матки нелактобациллярной флорой отмечена у афроамериканок, в 75 % случаев у испаноязычных женщин и в 54 % – у женщин белой расы ( $p = 0,01$ ), однако, например, бактериальный вагиноз выявлен только у 17 % афроамериканок и у 11 % белых женщин [290].

Гипотеза о том, что вагинальные и эндоцервикальные культуры имеют высокую конкордантность, дискутируется, высказано мнение о преобладании низкой конкордантности эндоцервикальных культур с эндометриальными культурами [410].

Итак, современные исследования демонстрируют, что бактериальная колонизация имеется по всему организму, в том числе и в полости матки [316], при этом колонизация может быть проявлением физиологии, а не патологии. Микрофлора участвует в сохранении иммунологического гомеостаза во всех органах и системах, в том числе в матке, влагалище, в кишечнике, в ротовой полости. Микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту, доминируют во влагалище и обеспечивают защиту [331], однако роль данных микробов в полости матки изучается.

Микрофлора эндометрия у больных с отягощённым гинекологическим анамнезом должна иметь отличия. Пациентки с доброкачественными заболеваниями матки имели отличие от онкологических больных, у них преобладал рост *Shigella* и *Barnesiella*, *Staphylococcus*, *Blautia* и *Parabacteroides*, а в группе пациенток с раком эндометрия чаще выделяли *Bacteroides* и *Faecalibacterium* [306].

У пациенток с хроническим эндометритом и АМК микрофлора полости матки, влагалища и ЦК показала разницу: в полости матки были выделены таксоны микробов *Shigella* и *Barnesiella*, *Escherichia*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, а доминирующими таксонами в вагинальном и шеечном микробиоме оказались *Prevotella* и *Lactobacillus* [210,218,488]; было обнаружено сочетание *A. vaginae* и *Porphyromonas sp.*, что выполняет роль кофактора в нарушении клеточной дифференцировки и развитии диссонанса в иммунной системе при ХЭ, провоцирует развитие онкологической патологии [396, 437].

Таким образом, изучение микрофлоры полости матки и ЦК у больных с ХЭ – актуальное направление. Культуральные методы исследования микрофлоры полости матки позволяют расширить представление о микрофлоре при ХЭ. Результативность таких технологий обусловлена влиянием внешних факторов (контаминация, условия транспортировки материалов, качество питательных сред и др.), поэтому для их выполнения требуется соблюдение ряда правил. В настоящее время пока нет единой точки зрения о роли микроба в рецидивном течении хронического эндометрита и низкой эффективности терапии, но отрицать эффект влияния микрофлоры урологического тракта и кишечника на функциональное состояние эндометрия невозможно.

#### **1.4. Значение изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей у больных с хроническим воспалением органов малого таза**

И.И. Мечников писал о болезнях, связанных с кишечной микрофлорой, о роли неспецифического воспаления в патогенезе развития органной патологии [77]. Увеличение количества гинекологических больных с хронической воспалительной патологией создало необходимость активного исследования взаимодействий различных представителей микрофлоры кишечника у пациенток с хроническим воспаленным процессом малого таза.

Существует понятие нормофлора – это соотношение разнообразных популяций микробов отдельных органов и систем, которые поддерживают биохимическое, иммунологическое равновесие, необходимое для сохранения здоровья человека [87, 107, 238, 507].

Дисбактериозом кишечника называется клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава его микрофлоры, с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений и возможным развитием желудочно-кишечных расстройств. При дисбактериозе нарушается нормальное соотношение между анаэробной и аэробной микрофлорой: снижается концентрация бифидобактерий и лактобактерий, наблюда-

ется рост концентрации кишечных палочек с патогенными свойствами; не только снижение концентрации нормальных кишечных палочек (менее 1 млн на 1 г фекалий), но и увеличение их концентрации, повышенный рост других условно-патогенных микроорганизмов приводит к развитию патологических состояний [87, 107]. Для исследования микрофлоры кишечника культуральный метод не потерял своей актуальности. Изучение образцов кала в общей медицинской практике, отличающееся малоинвазивностью, незаменимо для оценки состояния микрофлоры пациента.

Одним из физиологических механизмов, регулирующих качественный и количественный состав микробиоты в кишечнике, является антибактериальное действие желчи и правильная перистальтика кишечника. Функциональное состояние кишечника оказывает непосредственное влияние на иммунный статус пациентки, кишечный эпителий обеспечивает выделение в просвет кишечника определенных иммуноглобулинов, способных ингибировать рост ряда микроорганизмов, тем самым обеспечивая защиту от патологического бактериального обсеменения ткани.

Кишечная микробиота человека содержит до  $10^{14}$  клеток, что в 10 раз превышает количество клеток человека, микрофлора просвета кишечника отличается по составу, количественной нагрузке и функциональной активности от флоры, обитающей на слизистой оболочке кишки [162, 302, 376, 507]. В толстом отделе кишечника микробная нагрузка составляет  $10^{11}$ – $10^{12}$  КОЕ/г бактерий, преобладает рост анаэробов (90–95 % всего состава) – бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды, вейлонеллы, пептострептококки, клостридии; до 5–10 % составляют аэробы – кишечная палочка, лактозонегативные энтеробактерии (протей, энтеробактерии, цитробактерии, серрации и др.), энтерококки (фекальные стрептококки), стафилококки, дрожжеподобные грибы [87, 107].

Кишечные бактерии оказывают влияние на работу макроорганизма, непосредственно контролируют метаболические процессы во внутрипросветной микробиоте, процессы взаимодействия микробиоты кишки с иммунокомпетентными клетками пациента [292]. Физиологический состав микробиоты кишечника тесно взаимодействует с иммунной системой, поддерживает количество Т-клеток, им-

муноглобулина А, интраэпителиальных Т-клеток и т.д. [395, 468]. Научные работы с участием в исследовании близнецов доказали важность влияния микрофлоры кишечника на состояние здоровья человека и его качество жизни [314, 315, 395]. Кишечная микрофлора нейтрализует большинство токсинов и метаболитов – нитратов, ксенобиотиков, мутагенных стероидов, лекарств, защищает от воздействия повреждающих факторов, канцерогенов; вышеназванные функции обеспечиваются в первую очередь физиологическим соотношением микробов в кишечнике: микробиота кишечника до 90 % представлена бактериями – *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Actinobacteria*, в меньшем количестве – *Akkermansia*, *Eubacterium* и *Subdoligranulum* [151, 162]. Одна только кишечная палочка способна синтезировать до 9 витаминов и принимать участие в метаболизме растительных полисахаридов, глицинов, аминокислот, ксенобиотиков, витаминов группы В, С, К, гормонов и биологически активных веществ [65, 152, 372], что в целом определяет регуляторное влияние *E. coli* на многие физиологические процессы репродуктивной системы.

Индустриализация, характер пищи, широкое распространение антибиотиков, гормонов и др. изменили микробиоту кишечника, привели к ее патологической трансформации с увеличением доли аэробов, грибов, что отразилось и на работе иммунной системы в целом. Сегодня активно изучается функция кишечника у больных при разных патологических процессах. Исследуется роль нарушения кишечной микрофлоры в развитии воспалительных заболеваний, злокачественных новообразований, ожирения, артериальной гипертензии, болезни почек, аутоиммунных заболеваний и т.д. [38, 65, 232, 303, 326, 419, 476].

Изучается влияние кишечной микрофлоры на функцию клетки, доказана способность микроорганизмов кишечника блокировать процессы репарации ДНК и вызывать нарушение апоптоза [298, 313], способность объединяться с ДНК клетки хозяина и провоцировать развитие генетических мутаций, поддержать образование антител к участкам собственного ДНК человека и способствовать возникновению болезней аутоиммунного характера [214, 363].

Сформировавшееся в результате эволюции биологическое равновесие между человеком и микроорганизмами сегодня расценивается как определённый ин-

дикатор состояния здоровья пациента [505]. Роль микроорганизмов кишечника в противовоспалительной защите организма значительна. Исследования доказали наличие высокого риска развития воспалительных заболеваний органов малого таза у больных при дисбиозе кишечника [374].

Важным параметром благополучия состояния микрофлоры кишечника является определенный уровень короткоцепочечных жирных кислот в организме (уксусной, пропионовой, масляной, изомасляной, изовалериановой), физиологическая концентрация которых подавляет размножение патогенов, проявление гнилостных процессов, и, наоборот, уменьшение количества этих кислот приводит к росту грамотрицательных бактерий и увеличению их токсинов [427].

Слизистая оболочка кишечника имеет собственную лимфоидную ткань (GALT-gut-associated lymphoid tissue), в которой представлено до 80 % иммунокомпетентных клеток организма, на 25 % слизистая кишки состоит из иммунологически активной ткани, постоянная бактериальная стимуляция которой непосредственно регулирует местный (активация продукции IgA, фагоцитарной активности) и системный иммунитет пациента [338, 468].

Как отметили, микробный пейзаж кишечника подвержен влиянию многих внешних и внутренних факторов [38, 275]. Нарушение состава микробиоты (как увеличение, так и уменьшение) отражается на дисбалансе про- и противовоспалительных систем, избыточное поступление в гепатоциты свободных жирных кислот из кишечника провоцирует повышенный синтез провоспалительных цитокинов, что поддерживает хронические воспалительные заболевания.

Кишечная микробиота оказывает как угнетающее, так и стимулирующее влияние на иммунный статус пациента [338, 468], что необходимо учитывать при лечении женщин с хроническим эндометритом. Хронический воспалительный процесс характеризуется патологической активацией работы иммунной системы (ее моноклеарным фагоцитирующим звеном) [127], кишечная микрофлора принимает непосредственное участие в формировании некоего равновесия между повреждением и буферными системами противовоспалительной резистентности.

В индукции хронического течения эндометрита часто участвуют грамотрицательные бактерии и их липополисахариды – эндотоксины. Микрофлора кишечника оказывает влияние на количество выполняющих иммуносупрессорную функцию Т-регуляторных клеток (T-reg). Эндотоксины, выделяющиеся при жизнедеятельности микробов (синтез компонентов внешней мембраны, гибель бактерий под действием антибиотика, системный комплемент или фагоцитоз и т.д.), постоянно раздражают иммунную систему. Надо помнить, что в физиологическом состоянии всегда образуются определенные концентрации липополисахаридов (ЛПС), которые способствуют повышению неспецифической резистентности организма к разным инфектам [333], однако при хронических воспалениях эти механизмы претерпевают патологические метаморфозы.

Известно, что грамотрицательные бактерии ЖКТ отличаются по своей иммуногенности, эндотоксическая активность ЛПС у них неодинакова. Эндотоксическая активность ЛПС *Bacteroides fragilis* более низкая по сравнению с ЛПС *E. coli* и других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, что объясняет проблемы элиминации ЛПС, разнообразие клинической картины хронического эндометрита при выделении из половых путей кишечной палочки.

Как было отмечено ранее, правильное функционирование желчного пузыря, регулярное выделение желчи обеспечивает сильное антибактериальное влияние на микробный фон кишечника, однако некоторые семейства бактерий, например *Enterobacteriaceae* и *Bacteroides*, обладают более высокой устойчивостью к ней. В просвете ЖКТ желчь способствует некоторому увеличению проницаемости слизистой кишки [208], однако в состоянии дисбиоза формируются высокие шансы патологической транслокации ЛПС в кровь, что провоцирует дополнительное раздражение иммунной системы, тем самым поддерживает хроническое течение воспалительных заболеваний.

Хотя этиологическими агентами хронического эндометрита таза чаще выступают грамотрицательные бактерии из кишечной микробиоты, грамположительные микробы оказывают такое же патогенное воздействие на организм больной. Патогенность грамположительных бактерий определяют липотейхоевые кислоты и пеп-

тидогликаны, которые оказывают влияние на иммунную систему, схожее с воздействием эндотоксинов грамотрицательных бактерий; являясь патогенассоциированными молекулярными паттернами и лигандом для рецепторов TLR, они способны стимулировать цитокиновый статус больных [139], тем самым поддерживать хронический воспалительный процесс и провоцировать осложнения.

При таком многообразии функций кишечной микрофлоры, патогенности микробов и их токсинов другая часть микрофлоры кишки непосредственно принимает участие в улучшении ее барьерной функции, подавляет рост болезнетворной флоры, улучшает иммунный статус. Бактерии *Lactobacillus* в кишечнике могут снижать секрецию ИЛ-8 и менять соотношение интерлейкинов ИЛ-10/ИЛ-12, тем самым способствовать разрешению воспалительного процесса [280]. Микробиота кишечника взаимодействует с T-reg-клетками, главными маркерами которых являются  $CD4^+$ ,  $CD25^+$  и FoxP3. На поверхности T-reg-клеток происходит экспрессия рецепторов к цитокину ИЛ-2,  $CD4^+$  и  $CD25^+$ , что способствует подавлению патологической реакции иммунной системы и формированию собственной микрофлоры, это является профилактикой развития аутоиммунных заболеваний, контролирует иммунный ответ организма на воздействие вирусов, паразитов, бактерий и грибов – предотвращает хронизацию воспаления [44, 139, 287].

А. Pronio и соавт. доказали, что путем увеличения в микрофлоре кишечника нормальной микробиоты (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* и др.) можно улучшить иммунный статус, снизить эффект экспрессии ИЛ-1 $\beta$ , роста FoxP и увеличить число клеток  $CD4^+$  и  $CD25^+$  в подслизистом слое кишечника [420]. Таким образом, нормальная микрофлора кишечника способна принимать непосредственное участие в реакции иммунокомпетентных клеток при хроническом воспалительном процессе.

Клинические проявления дисбиоза кишечника полиморфны, у больной может быть изменение веса, повышенная утомляемость, слабость, аллергия, боль, аэрофагия, метеоризм, чувство неполного опорожнения кишечника, изменения характера стула и т.д. Частое использование лекарственных препаратов, особенно антибиотиков, приводит к увеличению количества гемолитического или эпидер-



мального стафилококка в кишечнике, снижает барьерную функцию эндотелиально-макрофагальной системы кишечника [87,107], способствует развитию неадекватной реакции иммунной системы на собственные микробы, провоцирует и поддерживает хроническое течение воспаления.

Бактериальная микрофлора кишечника подвержена изменению при наличии стресса у больной, продемонстрировано влияние микробиома кишечника на когнитивные изменения [223, 292, 468, 470].

В ряде работ зарубежных авторов показано взаимодействие нарушений в работе органов ЖКТ и неблагоприятного акушерско-гинекологического анамнеза у женщин: частое нарушение фертильности в виде самопроизвольных выкидышей, внематочной беременности, преэклампсии, мертворождения и др. [356]. Тазовая боль, сопровождающая многие воспалительные патологии у гинекологических пациенток, достаточно часто наблюдается при заболеваниях органов ЖКТ, по разным источникам, до 12–50 % таких пациенток имеют сочетание дисбактериоза кишечника и болезни желчного пузыря [257, 442].

Нарушение функции кишечника у больных негативно влияет на функцию репродуктивной системы вследствие нарушения метаболизма гормонов, витаминов, циркулирующих цитокинов. Широкое использование антибиотиков у пациенток с хронической воспалительной патологией малого таза привело к изменению микробиоценоза, нарушению микрoэкологического равновесия, что отразилось на изменении метаболизма стероидов [291]. Доказано, что нормальная микрофлора кишечника непосредственно участвует в метаболизме эстрогена, в образовании которого непосредственно принимает участие  $\beta$ -глюкуронидаза [148, 407]. Соответственно, при дисбиозе возможно развитие как гипо-, так и гиперэстрогенных состояний у больной, пролиферативных заболеваний – в первую очередь в органах женской репродуктивной системы – в эндометрии, в матке, в молочной железе и др. [369, 382]. Пациентки имеют высокий шанс развития НМФ и гиперпластических процессов эндометрия при дисбиозе кишечника, а улучшение состава микрофлоры кишечника приводит к клиническому улучшению [484].

Исследований роли микробиоты и состояния кишечника у больных с ХЭ сравнительно мало. С учетом широкого влияния микрофлоры кишечника на иммунную систему, на обменные процессы в организме имеется необходимость комплексной оценки состояния микробиоты у женщин с хроническим эндометритом и изучения ассоциативных связей между микрофлорой кишечника и урогенитального тракта.

Вторая важная система, предположительно участвующая в поддержании хронического воспаления в эндометрии, – мочевыделительная. В РФ каждый год регистрируется до 26–36 млн случаев цистита, острый цистит переносят до 20–25 % женщин, 10 % пациенток имеют хроническое течение, требующее приема антибактериальных препаратов; до 60 % обращений к урологу составляют больные с острым или рецидивирующим течением хронического цистита [116].

Мочевой тракт женщин, ранее считавшийся стерильным, сейчас рассматривается как заселенная определёнными микроорганизмами область, где в здоровом состоянии обитают различные бактерии, грибы, вирусы и простейшие.

Анализ медицинской литературы с использованием PubMed и Medline с момента создания до 2016 года по изучению микробиома мочевых путей, профилактических мер в терапии урологических нарушений показал, что имеется более 1429 работ по данному вопросу. По результатам многих научных исследований установлено, что определенного вида бактерии заселяют здоровый мочеиспускательный канал, изменение пейзажа микроорганизмов – проявление воспалительных нарушений.

Проект по изучению микробиома человека (HMP, 2008 г.) первоначально не включал изучение микробиома мочевого пузыря, поэтому мочевой пузырь, моча очень долго считались стерильными, однако современные методы исследования позволили определить микробиом мочевых путей, хотя пока без четкой регламентации соотношения между характеристиками здорового пациента и больного с хроническим воспалением половых органов [202, 203, 236, 328, 439, 441, 458, 471, 472, 503].

Стерильности в нижних мочевых путях нет. Микробиом мочевого пузыря представлен бактериями *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Corynebacterium*,

*Enterobacteriaceae*, *Anaerococcus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Sneathia*, *Peptoniphilus*, *Atopobium*, *Rhodanobacter*, *Trueperella*, *Alloscardovia*, *Veillonella* [465,466]. Thomas-White и др. пишут о выявлении ряда микроорганизмов в мочевыводящих путях, но с преобладающим ростом бактерий *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Atopobium*, *Enterobacteriaceae* [328]. Никель и др. показали рост более чем 80 различных микробов в срединной порции мочи у 228 пациенток, с достаточно высоким присутствием *Candida* и *Saccharomyces* [388]. Многие исследователи подчёркивают, что микробный пейзаж урологического тракта практически здоровых и больных женщин с воспалительными заболеваниями в анамнезе должен отличаться, более характерно снижение количества *Lactobacillus* и увеличение количества *Gardnerella* в моче, особенно после использования АБ в лечении [170, 202, 203, 269, 270, 328, 458, 465, 466, 485, 503].

В научной литературе по акушерству и гинекологии лактобактериальная флора исследуется с точки зрения ее защитных свойств, однако результаты исследования показали способность специфических видов *Lactobacillus* – *L. delbrueckii* и *L. Gasseri* – вызвать инфекцию уринарного тракта, уретрит у женщин [307, 309, 401, 465, 466]. При ИМП у женщин выявлена высокая частота сочетания хронической воспалительной патологии органов малого таза с тазовой болью – у 30 % больных, у 37 % – с патологией ЖКТ, до 20 % – с хронической патологией репродуктивных органов [365].

Систематический обзор, посвященный исследованию воспалительной патологии у больных репродуктивного возраста, продемонстрировал сочетание болезни половых органов с сопутствующей патологией мочевыводящих путей в виде хронического уретрита или цистита в 48 % случаев (диапазон 16–78 %, ДИ – 44–51 %) [228]. Женщины с первым эпизодом ИМП в 27 % случаев имеют рецидив в течение 6 месяцев, в 48 % случаев обострение наблюдается в течение 1 года, оно сопровождается приемом АБ.

По данным зарубежных исследователей, в США до 15 % всех назначений антибиотиков приходится на ИМП (1,6 млрд долларов каждый год [307, 309], что

подчеркивает достаточно высокую частоту данной патологии у пациенток фертильного возраста.

Нет сомнения, что больные с ХЭ относятся к группе высокого риска по возникновению ИМП, а идентификация инфекта в патогенезе ХЭ – серьёзная проблема. По литературным данным, до 80–90 % случаев ИМП вызывает *Escherichia coli*, от 23 до 77 % случаев при рецидиве выявляется другой штамм *E. coli*, кишечная палочка легко проникает в мочевой пузырь и в дальнейшем формирует биопленку [284, 422], что не исключает проникновение такого микроба в половые пути у женщин. Применение АБ может уничтожить резервуар *E. coli* в моче, но не воздействовать на резервуар в мочевом пузыре [339], тем самым создаются условия для формирования источника бактерии в мочевых путях и дальнейшей контаминации половых органов.

До 5–10 % случаев ИМП поддерживают *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* и *Enterobacter*; микробы группы *Streptococcus* в моче чаще ассоциированы с грибковой инфекцией половых органов у женщин. Получена прямая корреляция разновидности кишечной палочки в моче и фекальных образцах у больных, однако те виды кишечной палочки, которые были получены в пробах мочи, оказались более вирулентными [284, 428].

Таким образом, фактором провокации воспалительной патологии нижних мочевых путей у женщин может выступить микрофлора как влагалища, так и кишечника [170, 235, 365, 388, 432, 487, 502].

Высокая частота ХЭ у пациенток репродуктивного возраста создает необходимость изучения его взаимосвязи с хронической воспалительной патологией мочевыводящих путей. В работе Н.В. Москоленко (2013 г.) получена высокая частота сочетания воспалительных заболеваний придатков матки и хронического цистита, при этом такая ассоциация показала более длительное течение болезни с частыми рецидивами, разнообразие клинических проявлений и отсутствие признаков классического острого воспалительного процесса мочевого пузыря, традиционная терапия чаще носит рефрактерный к АБ характер [83].

Активно дискутируется применение стандартного культурального исследования мочи у женщин с хронической ИМП, оно в большинстве случаев не позво-

ляет выявить инфект; стандартные методы культивирования имеют множество ограничений, в результате которых до 99 % известных бактерий не подлежат идентификации, однако использование усовершенствованных (обогащённых) культуральных сред увеличивает выявляемость большого спектра бактерий и грибов [388], которые являются причиной рецидивного хронического воспалительного процесса в эндометрии.

Изучается роль АБ-терапии у женщин с рецидивами ИМП, подчеркивается их эффективность, однако отмечается высокая частота грибковой инфекции в последующем, нарушение биоценоза урогенитального тракта [227]. В исследовании МАРР подчеркивается актуальность грибковой инфекции у пациенток при сопутствующей хронической воспалительной патологии половых органов [184].

Дискутируется тактика ведения больных с хронической ИМП при низкой бактериальной нагрузке в моче – «культурально-негативный» результат обследования, когда современные клинические рекомендации позволяют учитывать порог бактериальной нагрузки на 1 мл мочи  $10^3$  КОЕ/мл. В когортном исследовании с участием 231 женщины с симптомами ИМП только 53,3 % имели положительные результаты при микробиологическом исследовании мочи, однако применение обогащённых культуральных сред в группе больных с отрицательным результатом в 88 % случаев подтвердило рост микробов [248, 471, 494].

Сегодня большинство исследователей соглашаются во мнении, что отсутствуют четкие клинические признаки обострения хронического воспаления мочевыводящих путей, в практической работе врач часто ориентируется по субъективным жалобам больной [209, 486]. Это имеет особую важность в отношении пациенток с ХЭ в анамнезе; обострение ИМП часто влечет рекомендации назначения АБ-терапии, что, соответственно, оказывает негативное влияние на кишечную и вагинальную микробиоту. Это еще раз подчёркивает важность комплексного обследования больных с ХЭ.

### **1.5. Современные представления о молекулярно-генетических маркерах и иммунном статусе при хроническом эндометрите**

Гистологическое исследование эндометрия позволяет отличить секреторную фазу от пролиферативной, однако данный метод не может определить функциональную активность эндометрия [308, 377].

В последние годы огромный интерес в медицине вызывает изучение роли генов для оценки функционального состояния эндометрия. В каждой фазе МЦ происходит экспрессия ряда генов, которые определяют изменение метаболизма в ткани, функциональную дифференцировку клеток, ангиогенез и т.д.

Несомненно, оценка рецептивности эндометрия является важной в диагностике функциональной полноценности слизистой оболочки матки, однако использование других технологий в исследовании роли генных полиморфизмов у больных с ХЭ позволит расширить представления о патогенезе болезни и улучшить результаты терапии; в «эру генома» настоящим трендом диагностики в медицине является глобальный скрининг экспрессии генов и изучение их взаимодействия при разной патологии.

Влияние генов на работу органов репродуктивной системы отражено в работах многих исследователей: влияние генов VEGF и LIF на процессы имплантации в матке описано в ряде работ [327]. Учитывая огромное количество генов и локусов, предположительно имеющих отношение к функционированию эндометрия, существуют сложности точного определения некоего списка генов [161, 312], оказывающих непосредственное влияние на его состояние. Не вызывает сомнений, что для нормального функционирования эндометрия необходимо наличие правильной скоординированной межгенной связи в течение всего менструального цикла. Результаты исследований в данной области разнятся.

Сравнительное изучение образцов ткани из полости матки позволило определить до 25 генов, имеющих отношение к регуляции только физиологических процессов в эндометрии. Maria Ruiz-Alonso и соавт. продемонстрировали результаты транскриптомного анализа эндометрия во всех фазах менструального цикла,

было выделено до 238 генов, имеющих разную экспрессию в течение менструального цикла [161, 312].

P. Ponnaparam и соавт. были первыми исследователями, предложившими использовать транскриптомный анализ эндометрия с помощью современных молекулярных технологий (ДНК-микрочипирования) как альтернативу гистологическому методу исследования [377]. Транскриптомный анализ эндометрия позволил сравнить результаты исследования здоровых женщин и пациенток, отражающие генный механизм регуляции трансформации эндометрия как в норме, так при патологии [294, 364, 500].

Считается, что транскриптомные технологии современные, более точные, но одновременно дорогостоящие, результаты достаточно сложно применимы в практической работе, поэтому классические ПЦР-исследования роли генов с обнаружением кластеров с одинаковыми паттернами экспрессии в норме и в патологии все еще широко используются в медицине. Эти методы позволяют исследовать генетические механизмы в работе эндометрия, изучать роль факторов роста, цитокинов, липопротеинов, разных молекул, регулируемых стероидными гормонами, их связи с генами и т.д. [256].

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) являются общими генетическими вариациями, обнаруженными в геноме человека, иногда приводящими к неправильному функционированию гена. Известно, что аллели возникли в результате мутации, а гены, имеющие разные аллели, становятся полиморфными [33]. Человеческий геном может включать более миллиона разных полиморфных вариантов каждого нуклеотида, и экспрессия кодируемого белка будет зависеть от вариантов изменения последовательности SNPs – single nucleotide polymorphism; частота таких SNPs может составить до 2 %. Эти данные дают возможность достоверно сказать, что в человеческой популяции нет двух абсолютно совпадающих фенотипически и генотипически людей [4, 7, 33].

Полиморфизм генов обеспечивает определенный гомеостаз макроорганизма. Термином «гены предрасположенности» обозначаются те гены, которые имеют вариантные аллели, коррелирующие с разной патологией [7, 16, 17, 33, 153].

В разных популяциях людей гены характеризуются большими различиями в распределении частот аллелей, они подвержены воздействию многих факторов [6], в связи с этим немаловажным является изучение генов-триггеров, которые способны повлиять на развитие или активацию разных заболеваний. Многие мультифакторные заболевания развиваются при сочетанном влиянии на организм ряда генов [4, 6]. Доказано влияние генов предрасположенности на возникновение онкологической патологии, нарушения работы органов репродуктивной системы [16, 17, 31].

Резюмируя все вышесказанное, отметим, что комплексное исследование, включающее изучение генов, регулирующих процессы ангиогенеза, противовоспалительную и противоонкологическую защиту, метаболизм, активность макрофагов, антиоксидантную функцию, у больных с хроническим эндометритом актуально. С точки зрения иммунологических и патофизиологических механизмов воспалительного процесса, клетка эндометрия, как и любая другая клетка, отвечает на повреждающий агент «клеточным стрессом», однако от характера повреждающего фактора зависит результат исхода, наступает в дальнейшем выздоровление или формируется хроническое течение процесса. При ХЭ наблюдается нарушение тканевого и клеточного гомеостаза при непосредственном участии генов, контролирующих процессы апоптоза и неоангиогенеза [438, 440].

Роль генов, регулирующих ангиогенез, в эндометрии и их изменения при ХЭ пока изучены мало. Фактор роста эндотелия сосудов – ген VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) – является одним из генов, участвующих в процессе ангиогенеза в ткани. Он признан доминирующим проангиогенным фактором, основным медиатором гипертрофии слизистых оболочек. В научной литературе описаны пять членов семьи VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и PLGF, но в акушерстве и гинекологии в большей степени исследуется VEGF-A, изоформа VEGF-A165, которая играет решающее значение в формировании кровеносных сосудов (VPF – Vascular Permeability Factor) [286]; ген VEGF связывается с расположенными на мембране эндотелиоцитов рецепторами VEGFR (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3). Экспрессия VEGF-A в нормальной ткани происходит в значительно большем количестве, чем в патологической, активация VEGF-A-



транскрипции возможна в ответ на имеющуюся гипоксию в ткани [445]. Исследования роли данного гена в репродуктивных нарушениях показали, что изоформа VEGF-A регулирует развитие клеток фолликула в яичнике, соответственно – влияет на образование эстрогена и в дальнейшем на пролиферацию эндометрия [366]. Полиморфизм гена VEGF был выявлен у пациенток с привычной потерей беременности [187, 429].

Продукцию VEGF регулируют половые гормоны, активированные макрофаги в очаге воспаления. При воспалительном процессе макрофаги выступают источником синтеза цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ), они активируют лимфоциты, факторы роста, в том числе VEGF и ФНО- $\alpha$  и т.д., которые в дальнейшем стимулируют процессы клеточной пролиферации Т- и В-лимфоцитов, эндотелиоцитов, тромбоцитов, способствуют появлению активных форм кислорода, молекул перекиси водорода. При хронических воспалениях активированные макрофаги в очаге воспаления контролируют рост капилляров и регуляцию образования грануляционной ткани путем секреции проангиогенных факторов, инициируют процессы ангиогенеза, что регулирует пролиферацию, миграцию и дифференцировку эндотелиальных клеток в эндометрии. Макрофаг способен увеличивать жизнеспособность эндотелиальных клеток путем увеличения секреции VEGF, который, в свою очередь, увеличивает пролиферативную активность клеток эндотелия и проницаемость сосудов. При воспалительных процессах не исключается непосредственное взаимодействие между макрофагами и экспрессией гена VEGF, что обеспечивает терминацию ангиогенеза в ткани. Как отметили, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) индуцирует формирование сосудов, усиливает пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов, но он также индуцирует синтез металлопротеиназ – ферментов, необходимых для инвазии новообразованных сосудов в окружающие ткани [187, 286, 366, 429, 445]. Исследований полиморфизма гена VEGF у больных с ХЭ почти нет, оценка его экспрессии представляется актуальной. Физиологическим антагонистом эффектов гена VEGF выступает оксид азота (NO). В организме человека NO является важной составляющей

клеточных сигнальных молекул, он вазодилататор с коротким периодом полураспада в крови.

Семейство матричных металлопротеиназ (ММР) ответственно за деградирование компонентов внеклеточного матрикса, они контролируют физиологические и патологические процессы ремоделирования ткани. Матриксные металлопротеиназы относятся к внеклеточным протеиназам, принимающим непосредственное участие во многих физиологических и патологических процессах: неоангиогенезе, в ремоделировании тканей, обмене белков и т.д. [63]. В гинекологии изучалось изменение экспрессии гена у больных с пролиферативными патологиями матки [45, 159, 329, 463].

Выявлена способность матриксных металлопротеиназ-9 (ММР-9) увеличивать биодоступность VEGF в ткани и тем самым индуцировать процессы неоангиогенеза. При патологических процессах они индуцируют ангиогенез с помощью высвобождения связанных с внеклеточным матриксом ангиогенных факторов, в том числе и VEGF [381]; таким образом, межгенное влияние генов оказывает непосредственное воздействие на ангиогенез в ткани как при физиологических, так и при патологических состояниях.

В патологической ситуации источником активации ММР-9 выступают Т-клетки, мононуклеарные фагоциты, фибробласты и др. [159, 244]. Полиморфизм ММР-9 был выявлен у больных при хронических воспалительных заболеваниях с аутоиммунным характером, сверхэкспрессия ММР-9 поддерживает нарушение образования коллагена и развитие чрезмерного фиброза в ткани [261]. Экспрессия ММР, ее транскрипцию регулируют гормоны, цитокины и факторы роста (интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, фактор некроза опухолей альфа); ММР-9 способен проявить себя в провоспалительной активности, сам может индуцировать синтез провоспалительных цитокинов (особенно ФНО- $\alpha$ ): поврежденная инфектом клетка активизирует ферменты ММР-9 путем образования свободных радикалов и увеличения транскрипции гена ММР-9 [73].

Гормоны эстроген и прогестерон могут с помощью активации цитокинов осуществлять контролирующее воздействие на активность гена и продукцию

ферментов ММР-9, поэтому уровень половых стероидов непосредственно контролирует активность транскрипции гена. Провоспалительные цитокины и факторы роста, играющие важную роль в патогенезе хронического эндометрита, способны непосредственно регулировать экспрессию гена ММР, в частности провоспалительный цитокин ИЛ-1 $\beta$  может быть разрушен и инактивирован ММР-9 [63, 117, 430].

Активно изучается роль NO в регуляции многих систем организма: системы гемостаза, иммунной, нервной [119]. Молекулы NO способны транспортироваться на большие расстояния и влиять на метаболические процессы в клетке, оказывать как аутокринное, так и паракринное действие. Эндогенный NO в настоящее время рассматривается как вазодилататор, оказывающий расслабляющее действие на мышечный слой сосудистой стенки. Эндотелиальную дисфункцию может вызвать синтезируемый эндотелиальной NO-синтазой оксид азота, который кодируется геном eNOS [192].

Уровень продукции NO зависит от скорости кровотока и тонуса сосудов. При остром воспалительном процессе в кровеносной системе увеличение продукции кислорода фагоцитирующими или эндотелиальными клетками провоцирует спазм сосудов и тромбоз, однако механизм инактивации оксида азота регулируется супероксиддисмутазой, которая улучшает микроциркуляцию и нормализует кровоток. Соединения, генерирующие оксид азота, или ферменты, участвующие в его синтезе (NO-синтазы), способны ингибировать пролиферацию клеток и индуцировать апоптоз; оксид азота стимулирует процессы пролиферации как нормальных, так и стареющих человеческих фибробластов, тем самым поддерживает фиброз, вызывает нарушение кровообращения, тромбоз; активированные макрофаги могут генерировать NO, возможно обратное регулирующее влияние NO на цитостатический и цитотоксический эффекты макрофагов. Оксид азота может ингибировать агрегацию тромбоцитов; бактериальные эндотоксины или Т-лимфоциты макрофагов активируют также образование NOS – запускается апоптоз клеток, однако эффекты экспрессии данного гена могут быть предотвращены влиянием других, поэтому важно изучение не только полиморфизма, но и межгенных

эффектов. Окислительный стресс и воспаление – тесно связанные между собой патологические процессы, каждый из которых способен порождать или поддерживать другой; окислительный стресс вызывает воспаление, которое, в свою очередь, усиливает окислительный стресс. Окислительный стресс стимулирует toll-like-рецепторы в ткани, которые индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов, активируют лейкоциты и повышают инфильтрацию ткани клетками иммунной системы, увеличивают продукцию кислородных радикалов эндотелиальными клетками, лейкоцитами, макрофагами, фибробластами [501]. Эндотелиальная и «конституциональная» NO-синтаза экспрессируются в ткани постоянно, «индуцибельная» NO-синтаза может экспрессироваться не только в клетках сосудистой стенки, но и в макрофагах при воспалительном процессе [78]. Проникая из эндотелия в гладкомышечные клетки сосудов, оксид азота способствует физиологической вазодилатации, блокирует выход ренина и ангиотензина, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток сосуда, поэтому возможно формирование дисфункции эндотелия при снижении NO-зависимого процесса расширения сосудов [351].

Работ по изучению роли оксида азота в развитии акушерско-гинекологических патологий немного, однако в большинстве из них показана важная роль гена eNOs в репродуктивных нарушениях, в развитии акушерских осложнений [263, 264]. Больные с идиопатической потерей беременности имели высокую частоту полиморфизма гена eNO и VEGF [48, 263, 433, 434]. Исследование полиморфизма гена VEGF и eNO и их ассоциации может помочь выделить патогенетически значимые комбинации локусов, предположительно оказывающие негативное влияние на ангиогенез, микроциркуляцию в эндометрии у больных с хроническим эндометритом.

Рецепторы, активируемые пероксисными пролифераторами (PPARs), – лиганд-зависимые факторы транскрипции [174, 272, 358, 392]. Рецепторы PPAR кодируются геном PPARG, который локализован на 22-й хромосоме. Отмечена высокая экспрессия рецепторов PPAR в ткани почек, надпочечников, жировой ткани, во многих типах клеток сосудистой системы, в эндотелиальных и гладкомы-

шечных клетках, в макрофагах [193]. PPAR участвует в процессах пролиферации и дифференцировки клеток, в воспалительных процессах, в метаболизме глюкозы и липопротеинов, регулирует баланс образования и расхода энергии клетки [193, 194]. При замене в PPARG нуклеотида G на C в положении 4253778 возможен G/G-нормальный вариант полиморфизма у больных в гомозиготной форме; G/C – гетерозиготная форма полиморфизма; C/C – мутантный вариант полиморфизма в гомозиготной форме. Эндогенными лигандами PPAR выступают свободные жирные кислоты и продукты обмена арахидоновой кислоты, экзогенными – разные лекарственные препараты [392, 503]. Низкая экспрессия гена PPARG отражается на выражении воспалительной реакции в ткани, на изменении метаболизма клетки [301, 404, 426]. К PPAR $\alpha$ -регулируемым ферментам митохондриального  $\beta$ -окисления относятся длинноцепочечные ацил-КоА-синтетаза и карнитин-пальмитоилтрансфераза-1, обеспечивающие попадание карнитина, жирнокислотных ацилов в митохондрии клетки. PPAR принимает участие в метаболизме холестерина, липопротеинов высокой плотности, помогает высвобождению холестерина из макрофагов, тем самым регулирует функциональное состояние этих клеток [301, 413, 426].

Лейкотриен B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), один из воспалительных эйкозаноидов, является эндогенным лигандом PPAR $\alpha$ , который способен индуцировать разные виды окисления, в результате происходят нейтрализация и разрушение LTB<sub>4</sub> [413].

Ген PPARG принимает участие в продолжительности воспалительной реакции в ткани, влияет на снижение экспрессии воспалительных цитокинов, вызывает индукцию генов противовоспалительной активности, в том числе сигнального протеина-1, уменьшение экспрессии которого ингибирует продукцию мощного вазоконстриктора эндотелина-1 в сосудах, снижает способность макрофагов продуцировать медиаторы воспаления, в частности интерлейкина-6, фактора некроза опухолей  $\alpha$ , циклооксигеназы-2, индуцибельной синтазы окиси азота [412].

Имеются скудные сообщения о частой ассоциации полиморфизма PPAR с генами из этого же семейства – PPARGC1A (генотип GG, GA, AA) и PPARG (генотип GG, CG, CC) у пациенток с отягощённым гинекологическим анамнезом,

полиморфизм вышеназванных генов ухудшает метаболические процессы в ткани [115, 174, 272].

Таким образом, ген PPAR непосредственно участвует в работе иммунной системы: повышает образование в эндотелии eNOS, Cu, Zn-супероксиддисмутазы, снижает продукцию ИЛ-8 и процесс привлечения лейкоцитов в ткани, тем самым снижает воспалительный ответ в ткани, уменьшает патологическую пролиферацию и миграцию клеток, снижает уровень ИЛ-6, циклооксигеназы-2, интегринов, в макрофагах и моноцитах увеличивает влияние гемоксигеназы-1, что в итоге приводит к разрешению воспалительного процесса [413]; при мутации данного гена развиваются обратные эффекты, характеризующиеся высокой вероятностью затяжного, хронического течения воспалительного процесса. Роль полиморфизма PPAR у больных с ХЭ не изучена, исследование в этом направлении считаем актуальным для расширения патогенетических представлений о болезни.

Ген аполипопротеина Е (ApoE) выполняет важную роль в процессах стероидогенеза в организме, доказано, что его генетическая изменчивость приводит к нарушению репродуктивной функции [450]. Активность белка ApoE у человека определяется носительством одной из трех аллелей гена APOE:  $\epsilon 2$  (wt, дикий тип),  $\epsilon 3$  (замена Cys158 на Arg) и  $\epsilon 4$  (замена Cys112 на Arg, Cys158 на Arg); до 70–80 % людей в популяции имеют аллель  $\epsilon 3$ , аллель  $\epsilon 4$  связана со снижением антиоксидантной активности и метаболизма [190]. Полиморфизм ApoE активно изучается в инфектологии как предиктор исхода болезней вирусной этиологии [138, 189]. Получена высокая антиинфекционная активность у больных с мажорными аллелями гена ApoE и наоборот [474]. Изменение экспрессии гена ApoE исследовано у больных в патогенезе развития раковых опухолей [176, 355, 403].

У женщин с отягощённым акушерским анамнезом был выявлен полиморфизм гена eNOS и ApoE, что, как предполагается, связано с ухудшением микроциркуляции в ткани, нарушением кровотока в сосудах, прогрессированием гиперлипидемии [278, 406, 435]. Полиморфизм гена ApoE выявлен у больных с тяжёлыми воспалительными процессами, например, сепсисом [180]. Установлена способность молекул ApoE синтезироваться в циркулирующих макрофагах, в актив-

ном состоянии данный ген модулирует образование цитокинов путем стимуляции Th1 [349, 459].

В результате AроЕ может связаться с рецепторами липопротеинов и способствовать превращению провоспалительных макрофагов в противовоспалительный фенотип, хотя такой метаморфоз клеток изучен пока недостаточно, его уже можно назвать новым эффектом гена AроЕ противовоспалительной направленности [180, 181, 352, 403]. Ряд авторов эффектом полиморфизма гена AроЕ рассматривают эпизоды бактериемии как результат нарушения кровообращения в ткани, при снижении функциональной активности макрофагов и цитокинов выявлено внедрение бактерий в ткани, дисфункция в клеточной мембране и цитоплазме макрофагов дополнительно нарушает их функциональную активность, что приводит к патологическому течению воспалительного процесса [250, 317, 319, 340, 352, 454].

Данные о полиморфизме гена AроЕ у больных с ХЭ отсутствуют, полагаем, исследование его активности позволит расширить представление о патогенетических механизмах персистенции микробов в эндометрии и рецидивном течении болезни.

В научной литературе изменчивость генов эстрогенных рецепторов ESR – ESR12228480 рассматривают как фактор развития бесплодия и онкологической патологии [267]. Ген ESR1 локализуется на 6-й хромосоме в области q25 и кодирует ER- $\alpha$ , состоит из 8 экзонов, 7 интронов размером более 140 тысяч пар оснований. ER относятся к семейству стероидных рецепторов (SHR), классифицированы на подгруппу A подсемейства ядерных рецепторов. Особое значение в развитии женского бесплодия имеет SNP в гене эстрогенного рецептора ESR, который обуславливает действие эстрогена на ткани-мишени. Существует два подтипа ER: ER $\alpha$  и ER $\beta$ , кодируемые генами ESR1 и ESR2 соответственно. 140 КБ ESR1 расположен на 6q25.1 хромосоме, состоит из восьми экзонов со своими интронами, содержит два SNP: PvuII (T/C) и XbaI (A/G). Рецепторы эстрогена альфа (ER- $\alpha$ , ESR1) относятся к семейству ядерных, регулируют транскрипцию таргетных генов, содержащих элементы, ответственные за связывание эстрогена.

Два эстрогенных рецептора ER – ER $\alpha$  и ER $\beta$  – обнаружены в различных популяциях лейкоцитов в ткани, в периферической крови [277, 321].

Экспрессия ER $\alpha$  может воздействовать на течение воспалительного процесса как напрямую через воздействие на лейкоциты, так и опосредованно через регуляцию экспрессии других генов, эти процессы регулируются половыми гормонами опосредованно через экспрессию гена ESR1 [354].

Межгенное взаимодействие MMP-9 и ESR1 получено при миграции полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов из кровеносных сосудов в ткани органов репродуктивной системы, в том числе в эндометрий, матрица металлопротеиназ MMP-9 присутствует в лейкоцитах, и при непосредственном участии гена ESR1 осуществляется регулирование процессов пролиферации в эндометрии [321, 330, 493].

ER $\alpha$  и ER $\beta$  дифференциально распределены в ткани, имеют перекрывающиеся, но все-таки разные транскрипционные последствия. Механизм регуляции транскрипции ESR1 недостаточно изучен, в последнее время продемонстрировано его широкое влияние на разные процессы в организме, в том числе на развитие разных патологических состояний в гинекологии. До 61 % всех эстрагенконтролируемых генов регулируются через рецепторы ER $\alpha$  и ER $\beta$  [186, 190, 268, 293, 305, 353]. Учитывая разные варианты проявления клинической картины ХЭ у пациенток репродуктивного возраста, представляется актуальным определение полиморфизма данного гена в контексте межгенных взаимодействий, что поможет более четко определить терапевтические возможности.

Мутация гена TP53 приводит к развитию многих опухолей [449], в том числе репродуктивной системы у женщин. В клетках с высокой способностью к пролиферации, к которым относятся в том числе клетки эндометрия и молочной железы, обнаружена повышенная концентрация белка p53, поэтому высокий уровень данного белка – защита от гиперплазии и рака.

Мутации в TP53 обнаруживаются в более чем 50 % вариантах всех раковых заболеваний. TP53 является одним из наиболее интенсивно изученных генов человека из-за его роли как гена-супрессора опухоли, он располагается на коротком



плече 17-й хромосомы (локус 17p13). Экспрессия этого гена связана с активностью белка p53, который обладает функцией регулирования клеточного цикла, вызывает транскрипцию группы генов, тем самым предотвращает дальнейшее деление клеток при мутации – путем активации апоптоза. Активация белка p53 может меняться при стрессовых ситуациях, гипоксии, при высокой концентрации NO (монооксида азота). Полиморфизм гена, кодирующего данный белок, способен промодулировать пролиферативные процессы. Имеется два однонуклеотидных полиморфизма (SNP) p53, в гене TP53\_72 возможна замена аминокислот от C до G (rs1042522), при этом аллель Arg немного более активна в индуцировании апоптоза, этот вид TP53 распределен в разных этнических популяциях с разной частотой [200, 304, 398].

Показано, что белки семейства p53, являющиеся продуктом гена TP53, играют важную роль в работе репродуктивной системы, включая морфологические трансформации эндометрия в течение менструального цикла, правильное формирование слоев эпителиальных клеток, презентацию клеток иммунной системы, что имеет важное значение при хроническом эндометрите. Биологическим следствием изменения гена TP53 является индукция путей, которые в дальнейшем приводят к остановке клеточного цикла или апоптозу [499].

TP53-индуцированный процесс апоптоза по-прежнему в медицине является предметом споров, поскольку не ясно, вовлечена ли в процесс гибели клеток TP53-опосредованная транскрипция. Все-таки больше данных о том, что TP53-зависимый апоптоз в ответ на повреждение ДНК не зависит от синтеза новой РНК или белка; TP53 может индуцировать экспрессию генов bax и cd95/fas, которые являются прямыми промодуляторами процесса апоптоза в ткани. Изучалась роль полиморфизма данного гена в развитии бесплодия у женщин, негативное влияние TP53 на имплантацию. Получена корреляция аллели Pro72 с привычной потерей беременности [282, 343, 446], продемонстрировано изменение активности гена при пролиферативных заболеваниях матки, однако в других работах полиморфизм 72Arg авторы не связывают с факторами риска развития патологии репродуктивных органов [175], что в конечном итоге указывает на необходимость

дальнейших исследований активности данного гена у гинекологических пациентов, в том числе с ХЭ. Тем более доказано, что межгенная связь TP53 и VEGF приводит к снижению активности гена VEGF и нарушению миграции и дифференцировки клеток, снижению процессов ангиогенеза в ткани [453].

Одним из наиболее функционально значимых полиморфизмов, с учетом его влияния на многие важные процессы в репродуктивной системе, является глутатион-S-трансфераза (GST). Влияние на эндометрий изменения экспрессии гена GST у больных с ХЭ не изучено. GSTA4 является полиморфным, частоты аллельных вариантов могут различаться в популяции. Влияние GST проявляется во всех тканях человека, однако важно наличие высокого уровня энзимов в печени, что в последующем оказывает непосредственное влияние на метаболизм эстрогена (инактивацию катехолэстрогенов, конъюгирование их хинонов с глутатионом или смену гидроксила во 2-м или 4-м положении на метоксирадикал), что в итоге обеспечивает нейтрализацию негативного воздействия стероида на клетку; в дальнейшем конъюгаты глутатиона катаболизируются в конъюгаты цистеина и N-ацетилцистеина (меркаптуровые кислоты), что обеспечивает процесс детоксикации катехолэстроген-хинонов. При нормальной экспрессии гена GST N-ацетилцистеин реализует выраженный антиоксидантный, антимуtagenный и антиканцерогенный эффекты [371].

Фермент, принимающий участие в процессе метоксилирования катехолэстрогенов, катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ), имеет высокую активность в ткани, особенно в эндометрии, молочной железе, в печени. Функциональная активность фермента катехол-О-метилтрансферазы зависит от экспрессии его гена, что, соответственно, определяет индивидуальные склонности больных к развитию эстрогензависимых пролиферативных заболеваний в органах репродуктивной системы, в том числе пролиферативных процессов в эндометрии. Выявлена связь мутации данного гена с эффектом воздействия катехолэстрогенов и их метаболитов на клетку, развитием патологической пролиферации в эстрогензависимых тканях. При непосредственном влиянии ферментной группы, кодирующей геномом GST, половые стероиды, такие как тестостерон и прогестерон, синтезируются из мета-

болита холестерина путем прохождения нескольких этапов метаболизма с участием реакции окисления и изомеризации, при этом изофермент класса  $\alpha$ - GST присутствует в стероидогенных клетках и имеет в 230 раз более высокую каталитическую эффективность [341, 361]. Поэтому исследуются риски возникновения онкологической патологии молочной железы у женщин с полиморфизмом данного гена (они в 2 раза выше), корреляция между весом пациентки и аллельным полиморфизмом гена GST (с увеличением веса риск появления рака молочной железы растет в 7 раз). Экзогенные субстраты, приводящие к инактивации ферментативных систем, подконтрольных гену GST, включают лекарственные средства (в том числе АБ, половые стероиды), промышленные промежуточные продукты, пестициды, гербициды, загрязнители окружающей среды, канцерогены и др. [213, 394, 391, 397].

Таким образом, GST относится к ключевым генам, кодирующим группу ферментов, принимающих участие в процессе детоксикации в ткани, преимущественно в конъюгации глутатиона, что в дальнейшем приводит к потере токсичности ксенобиотиков и образованию более гидрофильных, безопасных продуктов для клетки. Действие окислительного стресса развивает процессы повреждения ДНК, провоцирует одно- и двухцепочечные разрывы, меняет функциональную активность митохондрий, повышает проницаемость клеточных мембран и запускает процессы апоптоза [397].

Ген оказывает влияние на течение воспалительных процессов в ткани, в частности ферменты, кодирующие геномом GST, принимают участие в развитии и выраженности воспалительной реакции путем активации биосинтеза фармакологически важных метаболитов арахидоновой кислоты [297, 360].

Такого рода наблюдения представляют особый интерес в отношении больных с хроническим эндометритом, поскольку ферменты, подконтрольные GST, способствуют не только производству простагландина Д2, но и образованию других промежуточных веществ, обладающих разной биологической активностью в воспалительной ткани, принимают участие в образовании простагландина Е2 и лейкотриенов [229, 320].

TLR4-рецепторы (Toll-like receptors, TLR) активно изучаются в гинекологии. Они представлены на многих клетках иммунной системы, в том числе на нейтрофилах, эпителиальных клетках, фибробластах и др. Каждый из Толл-подобных рецепторов связан со своим специфическим лигандом, однако по сути все TLR обладают схожими структурно-функциональными особенностями [29, 70, 113, 273, 386]. Ген TLR4 экспрессируется преимущественно на поверхности клетки; связывание TLR с лигандом определяет процесс образования цитокинов и антимикробных пептидов, влияет на формирование иммунного ответа при воспалении; по сути, Толл-подобные рецепторы первыми распознают лиганды микроорганизмов при их попадании в организм [9, 469]. Лигандом TLR4 выступают липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий, гликофосфолипиды простейших, белковая оболочка вирусов и т.д., что вызывает огромный интерес при изучении этиологии хронического эндометрита.

В женской половой системе представлена экспрессия всех основных видов Толл-подобных рецепторов – TLR1–TLR10 [157, 432]. Экспрессия TLR4 представлена в клетках эндометрия (его стромальные клетки), в шейке матки, во влагалище, в маточных трубах. Клетки слизистой оболочки матки способны распознавать большой спектр патогенов, синтезируя TLR-1–TLR-9 [157, 169].

В физиологических условиях уровень экспрессии TLR в женской половой системе имеет особенности в разные фазы менструального цикла, например, высокая активность TLR-2,4,9 наблюдается во время менструации. В слизистой оболочке влагалища и шейки матки экспрессируется TLR-1,-3,-5,-6, но не экспрессируется TLR-4, что можно рассматривать как защитную реакцию организма от чрезмерного воспаления с учетом многообразия представленной здесь физиологической микрофлоры. TLR-4 в большей степени синтезируется в маточных трубах и клетках эндометрия [157, 279].

Считается, что при остром воспалительном процессе органов малого таза наблюдается высокая экспрессия TLR4, а при хроническом процессе экспрессия гена должна быть ниже и коррелирует с тяжестью воспаления [25], это дает воз-

можность использовать данный показатель для оценки активности клеточного звена иммунной системы у больных с хроническим эндометритом.

Многослойный плоский эпителий женской половой системы является компартментом врожденной иммунной системы, эпителиальные клетки могут воздействовать на экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты TLR дендритных клеток эндометрия человека, увеличивать образование ИЛ-10 и снижать процессы пролиферации мононуклеарных клеток периферической крови. Однако полиморфизм TLR может менять выраженность ответа организма на присутствие патогена. Многие вопросы, касаемые взаимодействия иммунной системы и микроорганизмов в эндометрии, дискуссионны. Имеется мнение, что эпителиальные клетки слизистой оболочки матки могут увеличивать синтез ИЛ-10 и противовоспалительная реакция в эндометрии может осуществляться с активацией TLR эпителиальных клеток и макрофагов, с продукцией интерлейкина  $1\beta$  [100, 157, 334].

У больных с послеродовым эндометритом было выявлено уменьшение экспрессии TLR4, что способствовало инвазии даже минимального количества патогена в эндометрии [113], было высказано предположение, что при остром и хроническом воспалительном процессе органов малого таза наблюдается разная экспрессия гена TLR4. Стимуляция гена TLR4 лактобациллярной флорой (*L. acidophilus*, *L. casei* способны стимулировать TLR4) приводит к увеличению синтеза интерлейкинов (2 и 12), интерферона, ФНО, а при полиморфизме гена TLR меняется активность образующих рецепторов врожденного иммунитета человека [157, 334], соответственно, меняются воспалительные реакции.

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза, ее дефицит является наиболее распространенной генетической причиной повышенного уровня гомоцистеина в плазме (гипергомоцистеинемии). Фермент MTHFR играет важную роль в обработке аминокислот, в частности в превращении гомоцистеина в метионин. Фермент MTHFR может иметь несколько вариантов полиморфизма, в том числе два наиболее важных, C677T и A1298C, которые оказывают влияние на уровень фолатов в организме и общего гомоцистеина (tHcy). MTHFR C677T (замена цитозина (C) на тимин (T) в позиции 677, аланина на валин) меняет термоустойчивость

фермента, снижает его активность. Генетические изменения в гене MTHFR приводят к нарушению функции или инактивации этого фермента, что в дальнейшем способствует повышению уровня гомоцистеина, особенно у людей, которые также испытывают недостаток фолатов [254]. У данной категории пациенток ежедневная добавка низких доз фолиевой кислоты снижает уровень гомоцистеина, однако пока оспариваются вопросы улучшения общего здоровья [253, 310, 481]. Ряд исследований продемонстрировал защитный эффект в виде снижения уровня гомоцистеина при использовании витаминов группы В у женщин с мутацией этого гена [239, 370].

Выявлена важная роль данного гена в канцерогенезе органов репродуктивной системы [318, 322, 375, 391, 409]. Полиморфизм MTHFR C677T может быть фактором риска развития нарушения фертильности. Частота гомозиготных генотипов TT значительно выше среди больных с невынашиванием беременности [173, 188, 191], однако в других исследованиях были получены противоположные результаты; предположительно, различия в этнической принадлежности могут быть одной из основных причин получения разных результатов исследования [373, 380, 383].

Анализ влияния полиморфизма MTHFR на развитие окислительного стресса, сужение артериол, повреждение эндотелия идет в разных направлениях медицины, представляется актуальным его изучение у больных с хронической воспалительной патологией эндометрия [266, 441, 452, 508].

Благодаря техническим достижениям, постоянному снижению стоимости генотипирования и облегчению доступа к базам данных для интерпретации результатов генотипирования, генетическое тестирование находится на пороге более широкой реализации в клинической практике. В настоящее время генетическое тестирование включает обследование на полиморфизм так называемых «групповых генов», они представляют собой гены, экспрессия которых с умеренным риском может быть связана с развитием разных заболеваний. Использование информации о полиморфизме генов, особенно в отношении их ассоциации между

собой, может стать частью будущей клинической практики с расчетами индивидуального риска развития болезни [431].

Как отметили выше (подглавы 1.1, 1.2), ХЭ имеет разную клиническую картину, что еще раз подчеркивает актуальность исследования генов и межгенных ассоциаций, оказывающих влияние на процессы пролиферации, апоптоза, воспаления, ангиогенеза и т.д. в органах репродуктивной системы. Мутации в BRCA1 и BRCA2 широко изучаются в медицине. Тестирование на BRCA1 и BRCA2 уже является частью клинического планового тестирования в соответствии с действующими рекомендациями во многих странах, мутация гена BRCA1 у женщин и шансы заболеть раком молочной железы (МЖ) составили 72 % (95 % CI, 65–79 %), BRCA2 – 69 % (95 % CI, 61–77 %) [168, 342, 347].

Однако все больше исследователей подчеркивает необходимость определения группы генов, их связи между собой в прогнозе развития любых заболеваний, в том числе онкологической и воспалительной патологии [251, 348, 431, 448, 482].

У пациенток с ХЭ вопрос полиморфизма генов BRCA1 и BRCA2 почти не исследован, хотя данная когорта женщин подтверждена самому широкому влиянию лекарственных, физиотерапевтических, иммуностропных препаратов. Программа прогнозирования рисков появления пролиферативных заболеваний у больных с ХЭ должна включать несколько параметров и быть более точной, с интеграцией с данными акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, профилем экспрессии ключевых генов и анализом их связи между собой, что может прогнозировать исход болезни.

Патогенетический механизм хронического эндометрита многогранен. Фенотипирование лимфоцитов имеет важное диагностическое значение при хроническом эндометрите. Ряд биомаркеров воспаления подвергается изменению при хроническом течении заболевания, меняются транскрипционные факторы (NF-κB, STAT3) и их последующие продукты, воспалительные цитокины (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и провоспалительные ферменты, COX-2, MMP-9, VEGF и т.д. [58, 104, 179, 414].

Изучается роль CD95 (Fas/Apo-1) – специализированного рецептора из семейства TN в индукции апоптоза. Имеется индукторный фактор Fas-лиганд (рецептор апоптоза), который экспрессируется на поверхности лимфоцитов крови, что определяет готовность клетки к апоптозу [95]. Известно, что CD95<sup>+</sup> экспрессируется активированными CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>-Т-клетками иммунной системы, но в спокойном состоянии Т-лимфоциты не экспрессируют Fas-лиганд, соответственно, не подвергаются гибели [111]. В периферической крови после распознавания аутоантигена зрелый Т-лимфоцит подвергается удалению с помощью Fas-рецепторов [102]. При взаимодействии CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов с лигандом индуцируется апоптоз, который может быть подавлен влиянием ряда активированных генов. Уменьшение процентного содержания лимфоцитов, которые имеют чувствительность к апоптозу, может быть причиной срыва элиминации активированных форм лимфоцитов, менять интенсивность иммунного ответа на воспаление и определять степень повреждения ткани. При воспалительных процессах с хроническим течением возможно изменение экспрессии CD95<sup>+</sup> на лимфоцитах периферической крови [3, 146]. Исследование поверхностных маркеров лимфоцитов может помочь в оценке тяжести ХЭ, его патогенетических особенностей, прогнозе течения болезни.

Мониторинг абсолютного и относительного количества CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>-клеток при ХЭ представляет ценность для оценки тяжести патологического процесса и контроля эффективности терапии. По данным отечественных авторов, были выявлены изменения активности некоторых субпопуляций лимфоцитов при ХЭ (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>), при бактериальных инфекциях, различные варианты изменения субпопуляционного состава лимфоцитов. Предполагаем, что иммунный ответ часто зависит от свойств инфекционного агента и его локализации, поэтому фенотипирование лимфоцитов у пациенток с ХЭ можно использовать для мониторинга эффективности лечения.

В 2009 г. Colotta et al. предложили считать воспаление седьмым признаком рака: примерно в 15 % случаев рак развивается на фоне хронического воспаления в ткани [18, 205, 305], сотни провоспалительных генов и белков-цитокинов, включая ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, хемокины, MMP-9, 5-LOX, VEGF и COX-2, активируют



ся при хронических воспалительных процессах, индуцируя воспалением процессы ангиогенеза, пролиферацию клеток, инвазию, подавление апоптоза [332, 497], в том числе воспалительные цитокины ИЛ-1 и ИЛ-6 принимают участие в модуляции ряда проонкогенных факторов и увеличивают выживаемость клеток и их способность к пролиферации [336].

Микроорганизмы оказывают разнонаправленное воздействие на макроорганизм. Если вирусы способны вызвать развитие иммуносупрессии из-за прямого инфицирования лимфоидных клеток и тканей, то иммуносупрессорное воздействие бактерий все еще изучается [55]. Синтез цитокинов относится к индуцибельным процессам, они не обладают антигенной специфичностью биологического действия, характеризуются синергизмом. При синтезе протеинов острой фазы воспаления ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 усиливают действие друг друга. ИЛ-17 – цитокин, образуемый Т-клетками иммунной системы, вырабатывается  $CD4^+$ -активированными Т-клетками памяти, часто действует синергично с ИЛ-1 и ФНО $\alpha$  [27, 131]. ИЛ-17 является цитокином провоспалительной активности, в организме человека его источником являются клетки Т-хелперы (Th-17), секретирующие ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22. Семейство ИЛ-17 включает шесть членов – А, В, С, D, Е, F, которые являются структурными гомологами друг друга [179, 220, 221, 233, 234, 323, 475].

При воспалительном процессе паттернраспознающие рецепторы (Toll-рецепторы) начинают взаимодействовать с микробами или с другими повреждающими факторами, что сопровождается индукцией ряда провоспалительных цитокинов (в том числе интерлейкинов-1, -8, ФНО и т.д.), активацией функций эндотелия, увеличением проницаемости сосудистой стенки и инфильтрации ткани лейкоцитам.

В ходе воспалительного процесса макрофаги синтезируют разные интерлейкины (ИЛ-10, ИЛ-13 и др.) с противовоспалительной активностью, принимают непосредственное участие в процессах сохранения баланса активации цитокинов [179, 324]. Ряд цитокинов постоянно образуется в организме человека в очень малом количестве для поддержания общего гомеостаза, в физиологических условиях

происходит постоянный контроль синтеза как про-, так и противовоспалительных цитокинов, но дисбаланс их секреции провоцирует формирование хронического течения болезни [19, 61, 179]. Нарушение регуляции образования цитокинов, в том числе ИЛ-17, связано с развитием многих хронических воспалительных патологий [231, 387, 478]. ИЛ-17, совместно с ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , притягивает в патологический очаг многочисленные эффекторные Т-клетки, популяции CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>-Т-клеток, натуральные киллеры (NK-клетки), которые принимают активное участие в патогенезе воспалительного процесса [393].

ИЛ-17 способен увеличивать продукцию важного провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  при хроническом воспалительном процессе [242, 246, 276, 337]. Хотя данный цитокин осуществляет определённую защиту от патогенного влияния микроорганизмов, особенно от бактерий и грибов, расположенных внеклеточно, их внедрение в ткани активирует экспрессию ИЛ-17, что потом приводит к увеличению синтеза целого каскада провоспалительных цитокинов.

Цитокины и хемокины, регулирующие многие физиологические процессы в матке, могут экспрессироваться и самим эндометрием. В определенных ситуациях некоторые популяции Th17-клеток могут вызвать экспрессию ИЛ-10, ИЛ-17, хотя ИЛ-10 признан в медицине противовоспалительным цитокином, принимающим участие в Th1- и Th2-зависимых процессах [457]. ИЛ-10 является контрольным фактором для ограничения действия иммунного ответа со стороны ИЛ-17 [480]. ИЛ-10 подавляет продукцию интерферонов Th1-клетками, секрецию активированными моноцитами ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, повышает синтез иммуноглобулина Е и улучшает процесс созревания Трег-лимфоцитов [35, 60, 140].

Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов при хроническом эндометрите изучается активно. Имеется точка зрения, согласно которой синтезируемый моноцитами и макрофагами ИЛ-1 $\alpha$  часто участвует в патологическом фиброзе в ткани. Пирогенность – важное свойство ИЛ1 – приводит к активации фибробластов, эндотелия, резидентных макрофагов, лейкоцитов, повышает пролиферацию преактивированных антигеном лимфоцитов; принимает участие в регуляции функциональной активности эндотелия, системы свертывания крови,

приводит к индукции прокоагулянтной активности и к образованию провоспалительных цитокинов, запускает экспрессию на поверхности эндотелия адгезионных молекул, которые способствуют привлечению нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов в очаг воспаления. В тандеме с ИЛ-1 и ИЛ-8 оказывает влияние на миграцию разных типов лейкоцитов в ткани, повышает образование активных форм кислорода [60, 145].

Фактор некроза опухолей альфа (ФНО $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) – кахексин – относится к провоспалительным цитокинам. Его источником являются разные клетки – макрофаги, Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы. ФНО- $\alpha$  принимает участие в апоптозе, в антимикробной и противоопухолевой защите, повышает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, активность фибробластов и процессах ангиогенеза, активизирует моноциты, фагоцитоз и образование свободных радикалов в ответ на интоксикацию липополисахаридами микробной флоры [60, 140].

Многие аспекты формирования эндокринных и метаболических изменений при хроническом воспалительном процессе в ткани до сих пор дискуссионны. Существуют действительно противоречивые сообщения об индивидуальных последствиях влияния каждого цитокина на организм в норме и при хроническом эндометрите, поэтому каждое исследование в этом направлении имеет большую научную ценность. ХЭ может проявить себя нарушением соотношения провоспалительных и регуляторных цитокинов в сторону преобладания Th1-, в частности, ФНО- $\alpha$ , усиление процессов пролиферации клеток эндометрия и апоптоза в поверхностных слоях; изучение уровня ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  продемонстрировало более высокие уровни хотя бы одного цитокина в ткани у пациенток с ХЭ по сравнению со здоровыми женщинами [335]. Отмечено увеличение экспрессии VEGF и коллагена IV типа, приводящее к нарушению ангиоархитектоники ткани, развитию процессов склероза, экспрессии интерстициального коллагена III типа и коллагена базальных мембран IV типа у больных с ХЭ [121].

Подводя итог, отметим, что ключевые факторы работы иммунных клеток, экспрессии генов, лежащих в основе многих хронических воспалительных заболеваний (как инфекционных, так и иной этиологии), во многом остаются неясны-

ми, поэтому представляются актуальными дальнейшие исследования в этом направлении. Анализ научной литературы демонстрирует разные результаты исследования роли генов, микробиоты, иммунных особенностей, касаемых хронического воспалительного процесса, в том числе и эндометрита. Мало данных о межгенном влиянии на патогенез, микробиоту мочеполовой системы и кишечника, фрагментирована информация о клинико-анамнестических особенностях больных. Таким образом, несмотря на большое количество исследовательских работ по изучению хронического эндометрита, проблема его патогенетических механизмов еще далека от решения, соответственно, новые исследования в этой области актуальны и комплексный подход, включающий иммунологические и генетические методы, позволит внести новые коррективы в понимание этой болезни.

### **1.6. Проблема лечения хронического эндометрита**

Лечение ХЭ – актуальная проблема в гинекологии, единой тактики ведения больных с данной патологией не существует, каждый исследователь вносит свою лепту в улучшение лечебных исходов. Хронический эндометрит проявляет себя нарушением фертильности, а бесплодие часто приводит к нестабильности в браке и распаду семьи [261, 399]. Часто для пациенток с бесплодием восстановление репродуктивного здоровья требует использования многократных циклов вспомогательных репродуктивных технологий, а важным фактором, влияющим на доступность ВРТ, является стоимость. Больные с хроническим эндометритом представляют особую когорту пациенток, в отношении которых приходится определить конкретные начальные и конечные пункты лечения.

Проблема лечения ХЭ существует не только у пациенток с бесплодием, она имеется у больных, которые не планируют беременность, но имеют клинические проявления болезни в виде АМК, патологических вагинальных выделений, тазовой боли, негативного влияния на качество жизни и трудоспособность.

Сегодня лечение хронического эндометрита должно строиться не только на устранении воспалительного процесса в эндометрии только ради реализации фертильности, но и на нормализации менструального цикла, устранении боли, мини-

мизации лекарственной агрессии, профилактике онкологической патологии, что в долгосрочном масштабе является крайне важным в сохранении здоровья и социального благополучия женщин.

Проблемы терапии ХЭ кроются в вопросах сложного, но активно изучающегося патогенеза. Самой неоднозначной в лечении ХЭ остается проблема элиминации инфекта. Противоположны результаты многих исследований по эффективности антибиотиков при ХЭ. Регресс воспалительного процесса в эндометрии после лечения антибиотиками может указывать на бактериальную природу воспаления, однако есть и противоположные результаты [215, 417, 436]. При диагностировании ХЭ неспецифической этиологии исследователи использовали фторхинолоны с нитроимидазолами, сочетание антибиотиков (фторхинолонов, цефалоспоринов III поколения, тетрациклинов с нитроимидазолами). Существует мнение о значительной роли сочетанной вирусно-бактериальной природы в патогенезе воспаления при ХЭ [42, 67], однако сложности лечения связаны с невозможностью определить этиологический агент. Сегодня эмпирическое применение АБ и противовирусных препаратов без доказанной персистенции причинно значимого инфекта, на фоне катастрофического роста антибиотикорезистентности и аллергии населения нецелесообразно. На фоне растущей антибиотикорезистентности у людей за последние 20 лет [132] назрела необходимость расширенного, комплексного подхода к диагностике этиологического агента при ХЭ, важно определение конкретного возбудителя или их ассоциации для обоснованной антибактериальной терапии. В научной литературе обсуждаются разные методы лечения ХЭ. В 2008 г. G.M. Trautmann и др. отметили положительный эффект лечения ХЭ при отсутствии конкретного возбудителя препаратами НПВС вместо антибиотиков и гормонов [247]. Однако в последующем были получены противоположные результаты от применения такого метода терапии, доказан негативный эффект влияния нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) на функцию яичников (подавление овуляции) [183, 390], что у больных с ХЭ не улучшило процессы трансформации эндометрия.

Обсуждались результаты терапии при применении индукторов интерферогенеза; коррекция иммунного ответа показала положительную динамику у части пациенток с ХЭ при применении в терапии препаратов «Галавит», «Иммуномакс», «Ликопид», «Полиоксидоний», «Полудан» и др. [46, 67, 80, 121]. Однако использование названных выше технологий в терапии больных с ХЭ не решило проблему лечения, иммунотерапия часто требует персонализированного подхода.

С целью восстановления функциональной активности эндометрия при ХЭ было предложено усилить обмен веществ в ишемизированном эндометрии путем применения актовегина, витамина Е, аскорбиновой кислоты, системных энзимов [42, 67, 80, 84, 85].

Существует методика лечения ХЭ, согласно которой с помощью комбинированных оральных контрацептивов (КОК) можно улучшить структурные и функциональные возможности эндометрия у больных и получить хорошие результаты [57].

Для лечения ХЭ было предложено использовать препараты эстрогенов [59]. В ряде исследований продемонстрирован положительный результат лечения гипопластичного эндометрия при ХЭ циклическими гормональными препаратами [104, 114, 400]. Однако спорными остаются вопросы о необходимости лечения больных с ХЭ гормональными препаратами при нормальной функции яичников. Применение гормональных препаратов без доказанной гипофункции яичников ставится под сомнение [82, 99]. Не определены вопросы патологической пролиферации эндометрия при терапии больных с ХЭ циклическими гормональными препаратами [143]. Существует точка зрения, согласно которой эстрогены могут приводить к провокации и активации воспалительной реакции в ткани эндометрия, увеличивать в 2–4 раза риск тромбообразования [105], способствовать нарушению микроциркуляции, усилению ишемии и активации воспалительных реакций, поэтому целесообразность соблюдения принципа в лечении – «пролиферация без воспаления» – пока требует доказательств.

Две изоформы рецепторов к прогестерону – А и В – кодируются одним и тем же геном, но они являются транскриптами разных промоторных областей.

Стоит отметить, что связывание прогестерона с рецептором В приводит к активации ряда важных генов, с рецептором А – к репрессии их активности [137], поэтому применение в терапии хронического эндометрита не только циклических гормональных препаратов, но и гестогенов остается спорным, нерешенным и требует дальнейшего изучения [2, 122, 123, 134].

Отечественные ученые активно исследовали положительные эффекты от применения нетрадиционных путей введения препаратов в полость матки, физиотерапевтических технологий, санаторно-курортного лечения при ХЭ. Разные физические факторы – электроимпульсная терапия с использованием аппарата КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин», магнитотерапия, интерференционные токи, «бегущее» магнитное поле и т.д. – способствовали улучшению результатов лечения; при этом авторы отмечали эффективность предложенных технологий при учете патогенетических изменений в ткани. Например, «бегущее» магнитное поле эффективнее у женщин с бесплодием на фоне ХЭ с преобладанием экссудативно-пролиферативных изменений в эндометрии [64, 124, 149, 156]. Другие авторы исследовали внутриматочную озонолазерную терапию (облучение полости матки внутриматочным лазером), применяя которую, уменьшали курсовую дозу антибиотиков у больной [28, 69]. В модифицированном варианте вышеописанный метод использовался как способ внутриматочного введения озонированного физиологического раствора, который, по мнению авторов, оказывал бактерицидное действие на эндометрий без повреждающего эффекта слизистой оболочки матки [69]. В другой научной работе достичь качественной санации эндометрия у пациенток с ХЭ получилось с применением низкочастотного ультразвука (НЧУЗ) и лекарственного вещества «Полудан» [128].

Показана эффективность использования низкоинтенсивного импульсного лазерного излучения красного спектра аппарата «Матрикс» у больных с ХЭ [71]. Внутривлагалищное введение оксида азота у пациенток с тонким эндометрием при ХЭ приводило к улучшению исходов лечения в программах ВРТ [93]; отмечена эффективность применения в лечении внутриматочного введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [296, 299, 350] и др.

Получена возможность улучшения функции эндометрия при вагинальном или оральном приеме вазодилататоров – силденафила цитрата совместно с кло-мифеном цитратом у женщин с ХЭ [359, 492].

Положительные эффекты лечения ХЭ были отражены в исследованиях по применению аспирина, витамина Е, пентоксифиллина, L-аргинина,  $\beta$ -блокаторов типа атенолола, глюкокортикоидов и дигидроэпиандростендиона, антагонистов рецепторов и т.д. у больных [142, 271, 362]; имеются сообщения о положительном исходе лечения при внутриматочном и парацервикальном введении аутоплазмы – PRP-плазмы (Platelet Rich Plasma) у больных с ХЭ [10] и т.д.

Высказано мнение, что критериями эффективности терапии при применении физических факторов следует считать: оценку в динамике результатов доплерометрического исследования сосудов матки с цветным доплеровским картированием во II фазе МЦ с оценкой симметричности васкуляризации миометрия, частоту визуализации базальных и спиральных артерий, оценку кровотока в маточных артериях, расчет углoneзависимых индексов PI, RI, S/D для всех калибров маточных сосудов с определением ангиогенных маркеров (СЭФР-А, pСЭФР P-1, pСЭФР P-2) и их соотношений (pСЭФР P-1/СЭФР-А и pСЭФР P-2/СЭФР-А) в сыворотке крови в динамике и т.д. [154], что в практической работе трудновоспроизводимо.

Примечательно, что большинство исследований, описанных выше, указывают на разную степень эффективности восстановления функции эндометрия и репродуктивной функции у пациенток: наступление беременности установлено у 14,5 % у пациенток с включением озонолазерной терапии [28,69], наступление фертильности достигнуто у 52 % больных с применением магнитотерапии [151], на 25 % чаще произошло восстановление нормальной эхоструктуры эндометрия при использовании в лечении полиаденилуредидиловой кислоты [128]; курс лечения с использованием импульсной электротерапии привел к положительной динамике УЗ-картины эндометрия в 93 % случаев и т.д. [28, 151].

Предложенные отечественными авторами результаты и подходы к лечению ХЭ разнятся. Несмотря на широкое применение методов физиотерапии в лечении



ХЭ, дискуссионными и плохо прогнозируемыми остаются вопросы эффективности и непосредственного влияния на здоровье больной преформированного фактора как во время лечения, так и в период последствий.

Таким образом, как уже отметили выше, сегодня исследуются и дискутируются разные возможности и методы терапии ХЭ, однако проблема остается нерешенной, имеется необходимость существенных коррективов стратегий лечения ХЭ в зависимости от иммунного статуса, особенностей микробиоты анатомически близких органов, сопутствующей соматической патологии.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материал и программа исследования

Настоящее исследование проведено в 2012–2017 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ (ректор – доктор медицинских наук, профессор И.П. Корюкина). Номер государственной регистрации темы диссертационного исследования 115030310056. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ. В соответствии с Хельсинкской декларацией последнего пересмотра все пациентки дали письменное согласие на участие в исследовании, использование биологического материала, обработку данных.

Для решения поставленной в научной работе цели и задач выделили основные методологические направления и этапы (рис. 2.1).

I ЭТАП. Особенности методологии. Исследование выполнялось ретро- и проспективно. В соответствии с поставленными задачами проведен ретроспективный анализ 7350 историй болезни женщин репродуктивного возраста с хронической воспалительной гинекологической патологией органов малого таза за 2012–2014 гг.; за указанный период было выявлено 1652 случая морфологически верифицированного хронического эндометрита (данные анализировались по форме 32, 12, 13 Росстата). Методом случайной выборки отобраны 257 женщин с ХЭ (не менее 0,25% от числа женщин репродуктивного возраста г. Перми), больные с ХЭ и бесплодием ( $n = 97$ ) и больные с ХЭ без нарушения фертильности ( $n = 160$ ). Изучены особенности акушерско-гинекологического, соматического анамнеза, клинические данные осмотра больных, ультразвуковые исследования органов малого таза, протоколы оперативных вмешательств – гистероскопии, лапароскопии, морфологические заключения, лечение и исходы терапии, выполнена кластеризация значимых признаков болезни.

II ЭТАП. Особенности методологии: проведено проспективное сравнительное когортное исследование, включающее изучение молекулярно-генетической регуляции, иммунной системы, микробиоты мочеполового тракта, кишечника, соматического статуса у больных с ХЭ.

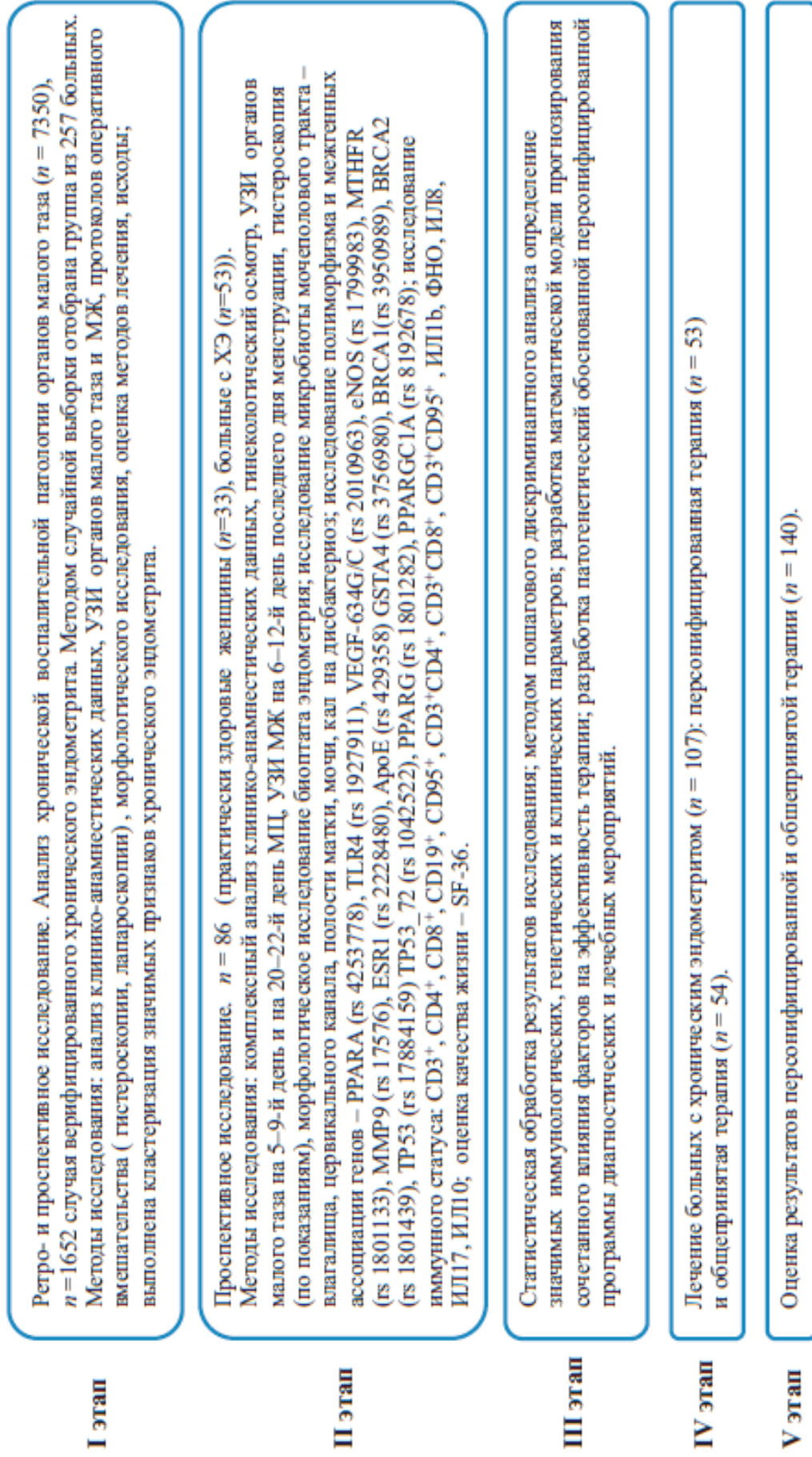


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Сформированы 3 группы пациенток: контрольную группу составили (I группа,  $n = 33$ ) здоровые небеременные женщины фертильного возраста; выполнена рандомизация групп пациенток с ХЭ: II группа ( $n = 53$ ) сформирована из больных, которые в дальнейшем получили персонифицированное, комплексное обследование и лечение, III группа ( $n = 54$ ) – из пациенток, которые в дальнейшем получили общепринятый объем диагностики и лечения.

*Критерии включения в исследование:*

- Репродуктивный возраст от 18 до 45 лет;
- Бесплодие с маточным фактором, ассоциированное с наличием ХЭ (для пациенток групп II и III);
- НМФ, ассоциированное с маточным фактором (для пациенток групп II и III);
- Наличие овуляторного менструального цикла (для пациенток групп I, II, III);
- Отсутствие беременности на момент участия в исследовании (для пациенток групп I, II, III);
- Отсутствие в анамнезе невынашивания, неразвивающейся беременности, при наличии родов – наличие физиологических срочных родов с рождением здоровых детей (для пациенток I группы);
- Отсутствие хронической гинекологической и соматической патологии в стадии обострения (для пациенток групп I, II, III);
- Информированное добровольное согласие на участие в исследовании (для пациенток всех групп).

*Критерии исключения:*

- Возраст младше 18 лет и старше 45;
- Наличие бесплодия, не связанного с ХЭ, анатомические патологии матки, синдром Ашермана, аменорея, эндокринная патология гипоталамо-гипофизарной системы, яичников (для пациенток всех групп);
- Наличие НМФ, не связанного с ХЭ, анатомические патологии матки, синдром Ашермана, аменорея, эндокринная патология гипоталамо-гипофизарной системы, яичников (для пациенток всех групп);

- Миома матки множественная, больших размеров, верифицированный диагноз «эндометриоз, наружная и внутренняя формы»;
- Сопутствующие гинекологические и соматические патологии у пациенток, требующие приема лекарственных препаратов на момент участия в исследовании (для пациенток всех групп);
- Индекс массы тела (ИМТ) 34,9 и более, дислипидемия, гипергомоцистеинемия на момент участия в исследовании (для пациенток всех групп);
- Хронические гинекологические и соматические патологии в стадии обострения (для пациенток всех групп);
- Наличие онкологических патологий в анамнезе (для пациенток всех групп);
- Отсутствие информированного добровольного согласия на участие в исследовании или отказ на любом этапе выполнения работы (для пациенток всех групп).

Проведено комплексное обследование пациенток, включающее анализ жалоб, анамнеза заболевания, жизни, клинический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза на 5–9-й и на 20–22-й день МЦ, ультразвуковое исследование молочных желез, гистероскопию (по показаниям), морфологическое исследование биоптата эндометрия; исследование микробиоты мочевого тракта – влагалища, цервикального канала, полости матки; проведено микробиологическое исследование мочи, кала; исследование полиморфизма и межгенных ассоциаций генов, регулирующих функцию эндотелия, окислительный стресс, ангиогенез, фиброзный процесс, пролиферацию, апоптоз, функциональную активность нейтрофилов и макрофагов, генов, участвующих в ксенобиозе, в детоксикации, в обмене катехолэстрогенов, гена половых рецепторов; выполнена оценка иммунного статуса и экспрессии противо- и провоспалительных цитокинов, оценка качества жизни.

III ЭТАП. Методом пошагового дискриминантного анализа определены значимые иммунологические, генетические и клинические параметры у больных с ХЭ. Разработана математическая модель прогноза значимых факторов, оказывав-

ших влияние на эффективность терапии хронического эндометрита, составлена патогенетически обоснованная персонифицированная программа диагностических и лечебных мероприятий.

IV ЭТАП (проспективное исследование). Проведены персонифицированная и общепринятая терапия в группах; ОТ включала сбор жалоб, анамнестических данных, общеклинические обследования, антибактериальную терапию при выявлении инфекта во влагалище и цервикальном канале, гормональную терапию, физиотерапию при отсутствии противопоказаний.

V ЭТАП – простое слепое контролируемое исследование. Проводились динамическое наблюдение за больными (II и III группы) с оценкой жалоб, соматического статуса, клинический осмотр с использованием функциональных методов, микробиологического исследования; осуществлен анализ менструальной функции и репродуктивных исходов у больных с бесплодием, качества жизни, выполнена оценка эффективности разработанных диагностических и терапевтических подходов к восстановлению здоровья женщин.

## **2.2. Методы исследования**

### ***2.2.1. Клинико-статистический анализ***

Клиническая оценка больных с ХЭ выполнялась по специально разработанной статистической карте. Данные анамнеза фиксировались при личной беседе с пациенткой, также информацию получали из амбулаторной и стационарной карт больной (проводили анализ карт по форме 32, 12, 13 Росстата). Осуществлялось детальное изучение клинико-анамнестических данных, особенно акцентировали внимание на жалобах со стороны органов пищеварения, мочевыделительной системы, органов дыхания. Изучались особенности выявляемой хронической соматической патологии, частота рецидивов, проводимая терапия, эффективность. При оценке физического развития учитывали тип телосложения, фенотип, индекс массы тела (с использованием метода Брея – соотношение массы в килограммах к росту в метрах).

Подробно изучали гинекологический анамнез пациенток, обращали внимание на жалобы, диагностику и методы лечения воспалительных заболеваний органов малого таза, связь с внутриматочными манипуляциями, частотой рецидивов воспаления органов малого таза, проводимую терапию, ее эффективность. Особое внимание уделялось становлению менструальной функции: учитывали возраст менархе, темп и характер менструального ритма, продолжительность менструального цикла, интенсивность и длительность кровянистых выделений, наличие боли, патологических вагинальных выделений. Анализировали репродуктивную функцию пациенток – паритет, течение беременности, исходы родов, течение послеродового периода. Особенное внимание уделялось изучению длительности бесплодия и нарушения менструальной функции после верификации диагноза ХЭ, обследованию, лечебным аспектам, переносимости и эффективности терапии, случаям ВРТ в анамнезе и причин неудачи.

Все больные с ХЭ прошли обследование на основании Приказа № 572-н от 01.01.2012 г. Гинекологическое обследование пациенток включало осмотр наружных половых органов, молочных желез, осмотр влагалища и шейки матки с помощью зеркал, проводилась кольпоскопия, бимануальное влагалищное и ректоабдоминальное исследование с оценкой расположения, величины матки, формы и консистенции, подвижности, обследовали придатки матки; выполнена диагностическая и лечебная гистероскопия либо гистерорезектоскопия по показаниям.

### ***2.2.2. Ультразвуковое исследование органов малого таза***

УЗИ органов малого таза пациентам проводили на 5–11-й и 20–22-й день менструального цикла трансвагинальным и трансабдоминальным датчиком на аппарате «Mindray DC-8» (ультразвуковая диагностическая система экспертного класса с цветным доплеровским картированием, высоким качеством изображения, возможностью эластографии для визуализации мягких тканей, объемного изображения 4D в режиме реального времени; использованы мультисекторные датчики высокой плотности, 21-дюймовый TFT-монитор высокой четкости, 10,4-дюймовый командный сенсорный экран). Исследование начинали с оценки моче-

вого пузыря электронным линейный датчиком 7,5 МГц и конвексным – 3,5 МГц, оценивались форма мочевого пузыря, контуры, объём мочи, состояние стенок и их толщина, внутренняя поверхность мочевого пузыря, количество остаточной мочи, просвет свободный или нет.

При обследовании репродуктивных органов обращали внимание: на положение матки в полости малого таза, ее форму, размеры, структуру миометрия, наличие ультразвуковых признаков миомы матки и аденомиоза, наличие признаков варикозного расширения вен малого таза, состояние цервикального канала, шейки матки, маточных труб; форму и размеры яичников; рассчитывали объём яичников, проводили оценку фолликулярного аппарата яичников, учитывали ультразвуковые признаки наличия желтого тела. При исследовании М-эхо фиксировали: его структуру, четкость контуров, соответствие толщины дню МЦ, наличие жидкости или патологических включений. Полость матки оценивалась как «без патологии», если она была сомкнута, не имела патологических включений, толщина и структура на всем ее протяжении соответствовала дню менструального цикла, визуализировались волны перистальтики эндометрия, имелись четкие, ровные края базального слоя, четкая линия смыкания противоположных стенок полости матки. При УЗИ М-эхо принимали за патологическое, если визуализировалось расширение полости матки после менструации, наблюдалось несоответствие толщины эндометрия дню МЦ, асимметричность полости матки, наличие гиперэхогенных участков около базальной мембраны эндометрия, деформация срединного М-эхо, толщина эндометрия была менее 8 мм на 20–22-й день МЦ.

УЗИ молочных желез проводилось на 6–12-й день последнего дня менструации, использовали линейный датчик 7–12 МГц. В ходе исследования оценивали состояние, количество и характер распределения железистой, жировой и фиброзной тканей, а также млечных протоков; соответствие соотношения тканей желез возрасту и физиологическому состоянию женщины, нарушение архитектоники молочных желез, фиксировали наличие диффузных или очаговых изменений, оценивали состояние зон регионарного лимфооттока подмышечных, над- и подключичных, парастеральных лимфатических узлов), диффузные изменения сравнивали с аналогичной зоной другой молочной железы; для определения лока-



лизации очагового процесса МЖ ее условно делили на 4 квадранта: верхненаружный, нижненаружный, верхневнутренний, нижневнутренний, очаговые изменения оценивали в двух взаимно перпендикулярных проекциях, доплеровские исследования проводили для уточнения характера очагового образования, выявленного при В-режиме.

### ***2.2.3. Микробиологические методы исследования***

Исследование вагинального микробиоценоза выполнялось после менструации в первый раз, в дальнейшем после терапии спустя 6 месяцев. Забор материала осуществляли из заднебокового свода влагалища, использовались урогенитальные зонды, соскоб материала из цервикального канала выполняли стерильным ватным тампоном. Для микроскопического исследования вагинального секрета готовили мазки на двух предметных стеклах, которые подвергались фиксации в смеси Никифорова и окраске по Граму. Идентификацию специфических патогенов – уреаплазмы, микоплазмы, хламидий, гонореи, кандиды, гарднереллы, трихомонад – производили путем ПЦР-диагностики (определение специфических фрагментов ДНК) материала из цервикального канала цитологической щеточкой (Cytobrush).

Культуральное исследование микробиоты половых путей проводили дважды. С целью предупреждения ложноположительных результатов при диагностике этиологического агента ХЭ бактериологическое исследование материала из полости матки и ЦК, мочевыводящих путей, кишечника проводили по оригинальной методике «Способ диагностики микробного фактора при хроническом неспецифическом эндометрите» (патент) [94]. Комплексное определение инфекта и правильный подбор антибактериальных препаратов для минимизации возможной контаминации проб полости матки флорой ЦК осуществлялись исследованием микробиоты урогенитального тракта и кишечника на 7–9-й день менструального цикла. Для исключения контаминации проб полости матки флорой ЦК забор материала из полости матки проводили с помощью внутриматочной цитощетки (Uterobrush, Швеция) или эндометриальной кюретки (Endoram, Италия). Материал помещали в специальные транспортные системы с условиями анаэробии и исследовали микроскопическим и культуральным методом.

При отборе проб и первичном посеве материала на питательные среды из полости матки, секрета цервикального канала руководствовались методическими указаниями МУ 4.2.2039-05, приказом МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 [89,136].

Сбор материала для исследования из половых органов проводили следующим образом: больной на 7–9-й день менструального цикла предлагали собрать в стерильную посуду среднюю порцию утренней мочи, в стерильную посуду пациентка собирала 2–4 г каловых масс. Посев биологического материала из цервикального канала выполняли согласно приказу МЗ СССР №535 от 22.04.85г «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Метод исследования – микробиологический (таблица 2.1).

**Таблица 2.1**

**Материалы исследования**

| № п/п | Наименование объекта наблюдения и материала исследования                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Задачи исследования                                                           |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 1.1   | Материал из полости матки, секрет цервикального канала, отделяемое уретры, моча, кал                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Изучение уровня колонизации микрофлорой, выделение бактериальных изолятов     |
| 1.2   | Штаммы микроорганизмов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Биологическая характеристика                                                  |
| 1.2.1 | <i>Enterobacteriaceae</i> sp.<br><i>Staphylococcus</i> spp.<br><i>Streptococcus</i> spp.<br><i>Enterococcus</i> spp.<br><i>Corynebacterium</i> spp.<br><i>Candida</i> spp.<br><i>Lactobacillus</i> spp.<br><i>Gardnerella</i> spp.<br><i>Bifidobacterium</i> spp.<br><i>Leptotrix</i> spp.<br><i>Veillonella</i> spp.<br><i>Peptostreptococcus</i> spp.<br><i>Fusobacterium</i> spp. | Видовая идентификация, оценка чувствительности к антибиотикам и бактериофагам |
| 1.2.2 | Эталонные штаммы микроорганизмов (n = 18)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Контроль качества питательных сред                                            |

Отбор проб и первичный посев на питательные среды проводили следующим образом:

1. Посев материала из полости матки осуществляли с помощью внутриматочной цитощетки. Процедуру забора из полости матки выполняли следующим образом: втягивали утерощетку полностью в трубку аппликатора, после прохождения цервикального канала (слизь из которого удаляли стерильным тампоном), осторожно вводили инструмент в полость матки до упора, раскрывали его в полости матки путем подачи на себя выводящей трубки, вращали ручку щетки по часовой стрелке и против нее для сбора полноценного образца, перед выводом втягивали утерощетку в трубку, потянув за ручку для сохранения материала и защиты от контаминации микрофлорой цервикального канала. Выводили инструмент и раскрывали утерощетку, вводя ручку в трубку до упора, помещали утерощетку в стерильную среду и делали вращения по часовой и против часовой стрелки в течение 5–10 секунд. Немедленно закрывали среду посева и транспортировали в лабораторию. Материал переносили в полужидкую коммерческую транспортную питательную среду («COPAN») с протеолитическими ферментами для транспортировки анаэробных микроорганизмов с многослойной пленкой, покрывающей пластик. Хранение образца осуществляли:

- при комнатной температуре 20–25° С – до 2 ч;
- при температуре холодильной камеры 2–8° С – до 24 ч.

Для посева биологического материала (таблица 2.1; 2.2) использовали жидкую часть питательной среды из транспортной системы.

Инкубацию биологического материала на питательных средах (5%-ный кровяной агар, шоколадный агар, желточно-солевой агар, агар Эндо, агар Сабуро, тиогликолевая среда, среда МРС-2) проводили в стандартном режиме 48 часов в термостате при 35 °С. При наличии видимого роста колоний до времени окончания инкубации начинали проведение идентификации, при отсутствии роста продолжали термостатирование. Чашки с агаром Сабуро на 2-е сутки инкубации переносили в термостат при 22° С. Чашки с анаэробным кровяным агаром помещали в анаэроостат «HiAnaerobic System – Mark II “HiMedia”» с газогенераторными пакетами «AnaeroHiGas Pack «HiMedia»», контролем создания анаэробной среды в режиме инкубации 35 °С в течение 72–120 часов. При

наличии роста микрофлоры в анаэробных условиях проводили тест на аэротолерантность (высев на чашку с 5%-ным кровяным агаром в стандартном режиме инкубации) для исключения (подтверждения) анаэробного роста.

Таблица 2.2

## Первичный посев материала полости матки на питательные среды

| Питательная среда                                                 | Способ посева                                 | Преимущественный рост                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 5%-ный кровяной агар                                              | Посев 0,1 мл на поверхность питательной среды | Аэробная и факультативно-анаэробная микрофлора                                 |
| 5%-ный анаэробный кровяной агар с добавками (твин 80 и витамин К) | Посев 0,1 мл на поверхность питательной среды | Анаэробная микрофлора                                                          |
| Шоколадный агар                                                   | Посев 0,1 мл на поверхность питательной среды | Труднокultивируемые виды факультативно-анаэробной микрофлоры                   |
| Желточно-солевой агар                                             | Посев 0,1 мл на поверхность питательной среды | Стафилококки                                                                   |
| Агар Эндо                                                         | Посев 0,1 мл на поверхность питательной среды | Условно-патогенные энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные бактерии |
| Агар Сабуро                                                       | Посев 0,1 мл на поверхность питательной среды | Грибы рода <i>Candida</i>                                                      |
| Тиогликолевая среда (полужидкая среда для контроля стерильности)  | Посев 0,2 мл в глубину питательной среды      | Стрептококки и анаэробная микрофлора                                           |
| Полужидкая среда МРС-2                                            | Посев 0,2 мл в глубину питательной среды      | Лактобактерии                                                                  |

На плотных питательных средах за количество микроорганизмов в биологическом материале принимали число колоний, выросших на чашке с агаром, возведенное в степень  $10^2$ . Посев на чашку 0,1 мл инокулюма при разведении нативного материала в транспортной системе в 10 раз дает двойную степень, например, при росте на чашке 1 колонии микробное число будет соответствовать  $10^2$  или 100 КОЕ/мл. На жидких питательных средах учет точного количества микроорганизмов не проводили и принимали за  $>10^1$  КОЕ/мл при наличии видимого роста в глубине столбика с полужидким агаром.

2. Микробиота цервикального канала. При заборе материала из ЦК использовали стерильный зонд-тампон транспортной системы со средой

«Амиеса». После обнажения шейки матки в зеркалах тщательно очищали ее от слизи с помощью сухого ватного тампона. После этого зонд осторожно вводили в цервикальный канал на глубину 1,0–1,5 см, не касаясь стенок влагалища. Вращая зонд несколько раз вокруг оси, захватывали материал (клетки, экссудат) по периметру цервикального канала и переносили в транспортную среду. Хранение образца:

- при комнатной температуре 20–25 °С – до 2 ч;
- при температуре холодильной камеры 2–8 °С – до 24 ч.

Перечень питательных сред и техника посева биологического материала из цервикального канала и уретры представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3

**Первичный посев секрета цервикального канала на питательные среды**

| Питательная среда                                               | Способ посева                                   | Опции                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 5%-ный кровяной агар                                            | Посев методом истощающих штрихов                | Аэробная и факультативно-анаэробная микрофлора                                 |
| Шоколадный агар                                                 | Посев методом истощающих штрихов                | Труднокультивируемые виды факультативно-анаэробной микрофлоры                  |
| Агар МРС                                                        | Посев методом истощающих штрихов                | Лактобактерии                                                                  |
| Желточно-солевой агар                                           | Посев тампоном на поверхность питательной среды | Стафилококки                                                                   |
| Энтерококк-агар                                                 | Посев тампоном на поверхность питательной среды | Энтерококки                                                                    |
| Агар Эндо                                                       | Посев тампоном на поверхность питательной среды | Условно-патогенные энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные бактерии |
| Агар Сабуро                                                     | Посев тампоном на поверхность питательной среды | Грибы рода <i>Candida</i>                                                      |
| Хромогенный селективный агар для выделения <i>S. agalactiae</i> | Посев тампоном на поверхность питательной среды | Стрептококк группы В                                                           |

Техника посева биологического материала, взятого тампоном из цервикального канала, выполнена методом истощающих штрихов (рисунок 2.2).

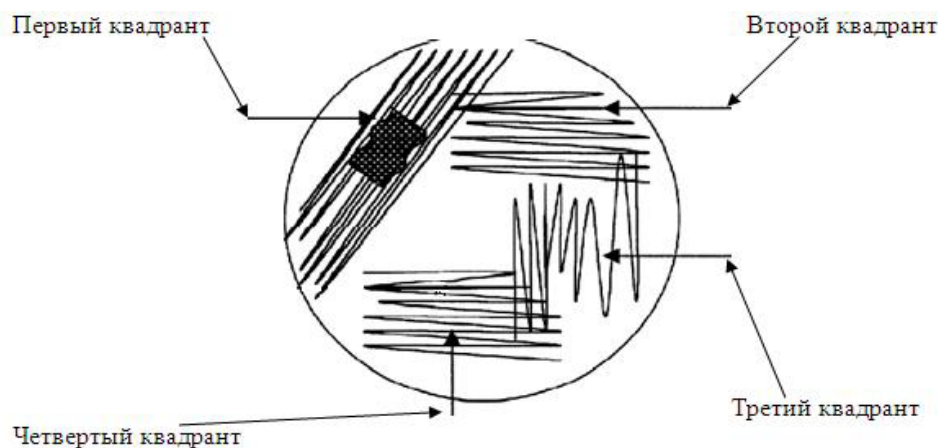


Рисунок. 2.2 – Посев методом истощающих штрихов (квадрантов)

Инкубацию биологического материала на 5%-ном кровяном агаре, шоколадном, желточно-солевом, энтерококковом, хромогенном агаре, агаре МРС, Эндо, Сабуро проводили в стандартном режиме 48 часов при термостатировании при температуре 35°C, аналогично работе с посевом материала полости матки. Чашки с агаром Сабуро на 2-е сутки инкубации переносили в термостат при 22 °C. За количество микроорганизмов в биологическом материале при посеве с использованием метода истощающих штрихов принимали число колоний, выросших в первом квадранте (табл. 2.4).

Таблица 2.4

**Количество микроорганизмов в 1 г (1 мл) исследуемого материала при посеве методом истощающих штрихов**

| Количество микроорганизмов в исследуемом материале* (КОЕ/г, КОЕ/мл) | Число колоний в первом квадранте |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <sup>1</sup><br>10                                                  | До 10 колоний                    |
| <sup>2</sup><br>10                                                  | До 25 колоний                    |
| <sup>3</sup><br>10                                                  | 25–100                           |
| <sup>5</sup><br>10                                                  | Есть изолированные колонии       |
| <sup>7</sup><br>10                                                  | Нет изолированных колоний        |

Примечание: \* – учет количества выросших колоний микроорганизмов проводили по первому квадранту.

При посеве тампоном на всю поверхность питательной среды (дифференциально-диагностические и селективные среды) учет количества

колоний микроорганизмов проводили аналогично, принимая за первый квадрант всю поверхность посева.

3. Моча – посев проб мочи выполняли по стандартной операционной процедуре согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Бактериологический анализ мочи» [14, 62]. При заборе пробы использовали стерильный пластиковый контейнер объемом 120 мл промышленного производства. Необходимость учета точного количества микроорганизмов в 1 мл исследуемой мочи определяла особые требования к ее сбору, который осуществлялся самой пациенткой. В связи с этим женщина была обеспечена письменной инструкцией с детализацией процесса сбора, включающей пункты: руки вымыть с мылом и насухо вытереть, провести тщательный туалет наружных половых органов теплой водой без использования антисептиков и просушить их салфеткой, влагалище прикрыть сухим ватным тампоном, открыть стерильный контейнер, не дотрагиваясь до его внутренних стенок, собрать в контейнер среднюю порцию мочи (первая порция не собирается, так как всегда контаминирована микрофлорой уретры; мочеиспускание завершается в туалет), плотно закрыть крышку контейнера.

Хранение образца мочи:

- при комнатной температуре 20–25 °С – до 2 ч;
- при температуре холодильной камеры 2–8 °С – до 24 ч.

Первичный посев включал использование двух питательных сред (таблица 2.5).

**Таблица 2.5**

**Первичный посев мочи на питательные среды**

| Питательная среда    | Способ посева                                 | Опции                                                                          |
|----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 5%-ный кровяной агар | Посев по 4-секторному методу Голда*           | Аэробная и факультативно-анаэробная микрофлора                                 |
| Агар Эндо            | Посев 0,1 мл на поверхность питательной среды | Условно-патогенные энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные бактерии |

Примечание: \* – техника посева по методу Голда представлена в приказе МЗ № 535 от 22.04.1985.

Инкубацию чашек с 5 %-ным кровяным агаром и агаром Эндо проводили описанным выше способом, как при работе с секретом цервикального канала. Определение титра бактерий в моче при посеве по методу Голда выполняли по расчетам, представленным в таблице 2.6.

Таблица 2.6

**Определение степени бактериурии 4-секторным методом**

| Количество колоний, выросших в секторах |                |       |      | Количество бактерий<br>в 1 мл мочи |
|-----------------------------------------|----------------|-------|------|------------------------------------|
| A                                       | I              | II    | III  |                                    |
| 1–6                                     | —              | —     | —    | Менее $1 \cdot 10^3$               |
| 8–20                                    | —              | —     | —    | $3 \cdot 10^3$                     |
| 20–30                                   | —              | —     | —    | $5 \cdot 10^3$                     |
| 30–60                                   | —              | —     | —    | $1 \cdot 10^4$                     |
| 70–80                                   | —              | —     | —    | $5 \cdot 10^4$                     |
| 100–150                                 | 5–10           | —     | —    | $1 \cdot 10^5$                     |
| Сплошной газон                          | 20–30          | —     | —    | $5 \cdot 10^5$                     |
| Сплошной газон                          | 40–60          | —     | —    | $1 \cdot 10^6$                     |
| Сплошной газон                          | 100–140        | 10–20 | —    | $5 \cdot 10^6$                     |
| Сплошной газон                          | Сплошной газон | 30–40 | —    | $1 \cdot 10^7$                     |
| Сплошной газон                          | Сплошной газон | 60–80 | 5–10 | $1 \cdot 10^8$                     |

Для определения титра бактерий в моче при ее посеве на агаре Эндо в объеме 0,1 мл (100 мкл) число выросших колоний умножали на коэффициент  $10^1$ .

4. Исследование кала выполняли по отраслевому стандарту «Протокол ведения больных – дисбактериоз кишечника», Приказ МЗ РФ № 231 от 09-06-2003 [107]. При заборе пробы кала использовали стерильный пластиковый контейнер объемом 120 мл с вмонтированным в крышку шпателем для забора материала промышленного производства. Как и в случае с забором мочи, женщину обучали технике правильного сбора биологического материала в связи с необходимостью точного количественного учета микрофлоры в образце. Из пробы, поступившей в лабораторию, готовили разведение  $10^{-1}$ . Кал взвешивали непосредственно в стерильном контейнере, предназначенном для его сбора. Вычитали вес чистого стерильного контейнера (аналогичного производства), таким образом определяя вес биоматериала. Вес условно принимали за искомый объем. В контейнер с биоматериалом вносили 0,9%-ную тиогликолевую среду для сохранения анаэробной микрофлоры в соотношении 1:9, принимая полученную взвесь за разведение  $10^{-1}$ .



Гомогенизацию образца проводили с использованием перемешивающего устройства типа «Вортекс» в обычном режиме 1 000 об/мин 10–15 с. После гомогенизации из разведения  $10^{-1}$  методом последовательных разведений делали разведения до концентрации  $10^{-11}$ :

- готовили ряд из пробирок с 9 мл полужидкой тиогликолевой среды, подписывали степени разведения на пробирках: от  $10^{-2}$  до  $10^{-11}$ ;

- стерильной пипеткой или стерильным одноразовым наконечником дозатора 1 мл суспензии с биологическим материалом из разведения  $10^{-1}$  переносили в 9 мл тиогликолевой среды, гомогенизировали взвесь с использованием аппарата «Вортекс», получали разведение  $10^{-2}$ , утилизировали пипетку (наконечник);

- стерильной пипеткой или стерильным одноразовым наконечником дозатора 1 мл суспензии с биологическим материалом из разведения  $10^{-2}$  переносили в 9 мл тиогликолевой среды, гомогенизировали взвесь, получали разведение  $10^{-3}$ , утилизировали пипетку (наконечник);

- повторяли операцию до получения конечного разведения  $10^{-11}$ .

Посев биологического материала включал использование плотных и жидких питательных (табл. 2.7).

Инкубацию проводили в стандартном режиме, описанном выше. За количество микроорганизмов в биологическом материале на плотных и полужидких питательных средах при посеве 0,1 мл принимали число, возведенное в степень  $10^1$ . При посеве 1,0 мл на питательную среду Вильсон-Блера – согласно степени разведения, указанной на пробирке.

Видовая идентификация микроорганизмов, интерпретация результатов проводились следующим образом. Изучение культуральных свойств бактериальных изолятов на плотных питательных средах включало учет формы, размера колоний, наличия пигмента, способности роста при определенной температуре и при концентрации газа определенного состава. На жидкой среде визуализировали характер образования осадка, степень мутности, газообразования, изменение цвета питательной субстанции и т.д. Предварительная идентификация бактерий состояла из оценки некоторых биохимических свойств (наличие ферментов, разложение сахаров и спиртов).

## Первичный посев кала на питательные среды

| Питательные среды                                              | Способ посева                                                                                                                   | Преимущественный рост                                                                      |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5%-ный кровяной агар                                           | Посев из разведения $10^{-1}$ методом истощающих штрихов. Посев 0,1 мл из разведения $10^{-5}$ на поверхность питательной среды | Гемолитические формы кишечной палочки и прочих энтеробактерий                              |
| Агар Эндо                                                      | Посев 0,1 мл из разведения $10^{-3}$ , $10^{-5}$ и $10^{-7}$ на поверхность питательной среды                                   | Условно-патогенные энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные бактерии             |
| Агар Левина                                                    | Посев из разведения $10^{-1}$ методом истощающих штрихов                                                                        | Условно-патогенные, патогенные энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные бактерии |
| Энтерококковый агар                                            | Посев 0,1 мл из разведения $10^{-3}$ и $10^{-5}$ на поверхность питательной среды                                               | Энтерококки                                                                                |
| Желточно-солевой агар                                          | Посев 0,1 мл из разведения $10^{-1}$ и $10^{-3}$ на поверхность питательной среды                                               | Стафилококки                                                                               |
| Агар Сабуро                                                    | Посев 0,1 мл из разведения $10^{-1}$ и $10^{-3}$ на поверхность питательной среды                                               | Грибы рода <i>Candida</i>                                                                  |
| Тиогликолевая среда                                            | Посев 0,1 мл из разведения $10^{-5}$ , $10^{-7}$ и $10^{-9}$ в глубину столбика с питательной средой                            | Представители анаэробной микрофлоры                                                        |
| Тиогликолевая среда с канамицином (200 мкг/мл) и 2%-ной желчью | Посев 0,1 мл из разведения $10^{-5}$ , $10^{-7}$ и $10^{-9}$ в глубину столбика с питательной средой                            | Бактероиды                                                                                 |
| Полужидкая среда МРС-2                                         | Посев 0,1 мл из разведения $10^{-5}$ , $10^{-7}$ и $10^{-9}$ в глубину столбика с питательной средой                            | Лактобактерии                                                                              |
| Полужидкая среда Блаурокка                                     | Посев 0,1 мл из разведения $10^{-5}$ , $10^{-7}$ и $10^{-9}$ в глубину столбика с питательной средой                            | Бифидобактерии                                                                             |
| Среда Вильсон-Блера                                            | Посев 1,0 мл из разведения $10^{-3}$ , $10^{-5}$ в глубину столбика с питательной средой, прогретой до 80 °С                    | Клостридии                                                                                 |

Установление семейственной и родовой принадлежности выделенных микроорганизмов осуществляли по нормативным документам, методическим пособиям и рекомендациям, регламентирующим работу бактериологической лаборатории [22, 41, 50–52, 92, 107, 270].

Для дифференциации бактерий и *Candida spp.* применяли коммерческие микропланшетные тест-системы API NFT «BioMerieux», «АНАЭРО-тест “Lachema”», «API 20 Strep “BioMerieux”», «ПБДС НПО “Диагностические системы”», «НЕЙССЕРИЯ-тест “Lachema”», «NH-IDENT API “BioMerieux”», «Coryne API 20C “BioMerieux”», «Candidatest-21 “Lachema”».

При интерпретации результатов исследований учитывали рекомендации ведущих научных школ в области акушерства и гинекологии, микробиологии, лабораторной диагностики [74].

5. Оценка чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (антибиотикам, антимикотикам, бактериофагам). Изучение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам дискодиффузионным методом проводили по диаметрам зон задержки роста в плотной среде агара «Мюллера Хинтона (МХА)» фирмы «HiMedia» с использованием аппарата «Densi-La-Meter II “Lachema”» с антибиотиками производства «HiMedia» из профильных групп [62].

В случае культивирования труднорастущих микроорганизмов в питательный агар МХА добавляли 5 % дефибринированной крови или специальные ростовые добавки коммерческого производства.

Чувствительность грибов рода *Candida* к антифунгальным препаратам определяли методом серийных разведений в микропланшетах коммерческой тест-системы «Fungitest™ “Bio-Rad”» в режиме инкубации 48 ч при 37 °С.

Определение чувствительности микроорганизмов к бактериофагам выполняли спот-тестом согласно клиническим рекомендациям «Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике», 2014 [110]. Последовательно выполнены несколько этапов: приготовление питательной среды, приготовление суспензии исследуемых микроорганизмов, посев микроорганизма на питательные среды с последующим нанесением бактериофага, инкубация, учет и интерпретация результата. Оценку литической активности фага осуществляли по пятибалльной шкале (количеству «крестов»):

«–» отсутствие литической активности;

«+» низкая литическая активность;

«++» образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста;

«+++» образование зоны лизиса с единичными колониями вторичного роста;

«++++» прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста.

Для лечения использовали производственные серии коммерческих препаратов бактериофагов, давшие *in vitro* отчетливый лизис тестируемой бактериальной культуры на чашке с питательной средой на +++ или +++. Использовались бактериофаги производства НПО «Микроген», в их числе монофаги (стафилококковый, стрептококковый, колифаг), комбинированные (клебсиеллезный) и комплексные (колипротейный, интестифаг, пиофаг, секстафаг).

Использование эталонных штаммов: для оценки качества приготовленных питательных сред с целью культивирования микроорганизмов, определения у них антибиотикочувствительности брали эталонные штаммы микроорганизмов из международных и отечественных коллекций. В их числе штаммы:

- *Streptococcus agalactiae* № 6175 (Lister Institute, London)
- *E. faecalis* ATCC 29212 и ATCC 51299;
- *H. influenzae* ATCC 35056, ATCC 49766;
- *S. aureus* ATCC 29213, ATCC 25923, ATCC 43300 и ATCC 209-P;
- *E. coli* ATCC 25922, ATCC 35218 и ATCC 212;
- *P. aeruginosa* ATCC 27853;
- *K. pneumoniae* ATCC 700603, ATCC 49619;
- *S. pneumoniae* ATCC 49619;
- *C. xerosis* ATCC 181;
- *M. luteus* ATCC 211001.

#### **2.2.4. Молекулярно-генетические методы исследования**

Использовали качественный полиморфизм с применением метода ПЦР, идентифицировали состояние гена, мутации, изучали полиморфные сайты (SNP). Подбор олигопраймеров проводили на основании анализа нуклеотидных последовательностей в участках ДНК, фланкирующих ту или иную мутацию. Методика изучения ге-

нетического полиморфизма с помощью ПЦР состояла из нескольких этапов, которые дали возможность исследовать мутации в режиме реального времени и при необходимости детекции и учета продуктов амплификации – выполнить дополнительно исследование гель-электрофорезом. Аппаратура, материалы, реактивы, подготовка материалов и порядок исследований определялись в соответствии с методическими рекомендациями МР 4.2.0075-13 от 20.08.2013 [96]. Исследование выполнялась в ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ Н.В. Зайцева.

Для исследования полиморфных вариантов изучаемых генов применяли методику полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Забор крови у больной выполняли утром натощак в количестве до 2,0 миллилитров в одноразовую пробирку с 0,1 мл 6 %-ного ЭДТА, в дальнейшем образцы ДНК выделяли из свежей цельной крови (для выделения ДНК применяли «Цитолизин», Россия, ТУ 9398-108-01897593-10). Для определения генотипа человека применялся метод аллельной дискриминации, получали 2 варианта состояния гена – гомозиготное (одно из значений порогового цикла не определяется – оно ниже пороговой линии) и гетерозиготное (имеются 2 значения пороговых циклов и параболические кривые флуоресценции). В зависимости от того, накопление какого продукта амплификации происходило в реакции, устанавливалось гомозиготное нормальное или минорное состояние гена; различия между гетерозиготами, гомозиготами дикого и минорного варианта устанавливали по различиям в протекании реакций амплификации соответствующих праймеров. Анализ полученных результатов проводили с использованием наличия или отсутствия пересечений кривой флуоресценции с установленной на заданном уровне пороговой линией с учетом соответствия значения порогового цикла (N) в соответствующей графе в таблице результатов, отображаемой в программном обеспечении для амплификатора «CFX96». При анализе подсчитывали процент гомозигот и гетерозигот, частоты аллелей для расчётов их распространенности в популяции и сравнения со средне-европейской популяцией по данным медицинской научной литературы.

Распространенность минорной аллели в группе Р рассчитывалась по формуле

$$P_i = \frac{Ч_{mho} \cdot 2 + Ч_{het}}{2N} 100\%,$$

где  $Ч_{mho}$  – число лиц с минорным гомозиготным генотипом;  $Ч_{het}$  – число лиц с гетерозиготным генотипом;  $N$  – количество обследованных лиц.

Коэффициент распространенности минорных аллелей  $K_p$  для изучаемых генов производили по формуле

$$K_p = \frac{P_{CYP} + P_{CPOX} + P_{TNF}}{3},$$

где  $K_p$  – коэффициент распространенности минорных аллелей в группе;  $P$  – распространенность минорных аллелей соответствующих генов [96].

Проводили исследование следующих аллельных пар по полиморфным локусам следующих генов у больных с хроническим эндометритом:

- генов онкопролиферативных состояний – BRCA1 3361C>T, (rs RS3950989), BRCA2 Ser455Ser (rs 1801439) A>G; TP53 Pro72Arg (rs17884159) C>T; TP53\_72 C/T (rs1042522) C>G;
- генов рецепторов активации пролиферации пероксисом (гены семейства PPAR) – PPARA G2528C (rs4253778), PPARGC1A Gly482Ser (rs8192678) G>A, PPARG Pro12A1a(rs1801282) C>G;
- генов регуляции эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза: eNOs, Glu298Asp (rs 1799983) G>T; MTHFR- C677T (rs 1801133); VEGF-A G634C (rs 2010963);
- гена 2-й фазы детоксикации: GSTA4 T/C (rs 37569806).
- генов иммунорегуляции – TLR4 A8595G (rs 1927911); ApoE Cys130Arg (rs429358) T>C;
- гена ремоделирования тканей – MMP9 Gln279Arg (rs17576);
- гена рецепторов половых стероидов: ESR1 Thr594Thr (rs 2228480) G > A.

### ***2.2.5. Гистологические методы исследования***

Морфологическое исследование биоптатов эндометрия проводилось на 5–7-й день и 20–22-й день МЦ методом световой микроскопии. Аспирационную биопсию эндометрия проводили с помощью кюретки Pipelle-PAMP de Cornie после тщательной обработки шейки матки раствором антисептика.

Методика включала в себя фиксацию биоптатов эндометрия в 10%-ном нейтральном формалине, заключение в парафин, приготовление срезов до 5 мкм в толщину и окраску гематоксилином и эозином. Выполняли оценку структуры эндометрия в соответствии с фазой менструального цикла. За критерии морфологической верификации ХЭ принимали наличие воспалительных лимфоплазматических инфильтратов и очагового фиброза в строме, лейкоцитарную инфильтрацию, склеротические изменения спиральных сосудов, тромбоз в сосудах [32].

### ***2.2.6. Иммунологические методы исследования***

Для исследования иммунного статуса определяли в крови  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD95^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD3^+CD95^+$  методом иммуноцитохимии. Анализировали уровни сывороточных провоспалительных цитокинов – ИЛ1b (за нормальные значения принимали 0–11 пг/мл), ФНО $\alpha$  (за нормальные значения принимали 0–6 пг/мл), ИЛ-8 (за нормальные значения принимали 0–10 пг/мл), ИЛ-17 (за нормальные значения принимали 0–31 пг/мл) и противовоспалительных ИЛ-10 (норма – 0–31 пг/мл) у больных и здоровых женщин. Исследование уровня цитокинов проводилось в сыворотке крови с помощью тест-систем («Вектор-Бест», РФ; «Цитокин», РФ) методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Elx808IU» (BioTek, США) [55, 118, 141].

### ***2.2.7. Оценка качества жизни больных с хроническим эндометритом***

Качество жизни оценивали, используя опросник SF-36, который относится к неспецифическим опросникам и используется при проведении исследований качества жизни здорового населения и групп больных с различными хроническими заболеваниями. Анализ качества жизни выполняли по шкалам: физическое функ-

ционирование (Physical Functioning – PF) – в какой степени физическое состояние больной ограничивает выполнение физических нагрузок, низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении физической активности состоянием здоровья; ролевая деятельность (Role-Physical Functioning – RP) – оценка влияния физического состояния человека на повседневную жизнедеятельность: низкие значения – указывают на ограничения повседневной деятельности вследствие физического состояния; телесная боль (Bodily pain – BP) – шкала показывает интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность больной заниматься повседневной деятельностью, низкие значения соответствуют значительному ограничению повседневной активности из-за боли; общее здоровье (General Health – GH) – пациент в настоящий момент оценивает состояние здоровья, сопротивляемость болезням, низкие показатели говорят об ухудшении состояния здоровья; жизнеспособность (Vitality – VT) – на основании ощущений больной можно определить, имеется ли у нее повышенная усталость или она полна энергии, соответственно, низкие значения баллов указывают на повышение утомляемости; социальное функционирование (Social Functioning – SF) – исследуется удовлетворенность пациентки уровнем социальной активности: низкие баллы указывают на снижение уровня социальной деятельности; эмоциональное состояние (Role-Emotional – RE) – показывает влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность пациента, низкие баллы свидетельствуют о снижении работоспособности, обусловленном ухудшением эмоционального состояния, и психическое здоровье (Mental Health – MH) – шкала показывает настроение пациента, низкие значения соответствуют тревожным переживаниям. Показатели каждой шкалы могут варьироваться от 0 и 100 баллов, где 100 соответствует уровню полного здоровья, чем выше оценка – тем более высок уровень качества жизни и состояния здоровья пациента; результаты представлены в виде оценок в баллах по восьми шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни [40, 101, 444, 498].



### 2.2.8. Математические методы исследования

Статистическая обработка результатов научной работы проводилась с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel (2010), StatSoft Statistica 6.0 (StatSoft, США), SPSS Statistics, версия 22.0 (IBM Microsoft, США). В случае нормального распределения признака использовали среднюю величину ( $M$ ) и стандартной ошибки средней ( $m$ ). Статистическая гипотеза об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков в независимых группах выполнялась с применением дисперсионного анализа. При отклонении распределения признака от закона нормального распределения – применяли медиану ( $Me$ ) и нижний и верхний квартили (25-й и 75-й процентиля,  $P_{25}$ – $P_{75}$ ). Для качественных признаков использовали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистической значимости гипотезы проводили с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ), критический уровень значимости различий ( $p$ ), при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергается и используется альтернативная, устанавливали равным 0,025 (критерий Краскела – Уоллиса),  $p < 0,05$  (критерий Вилкоксона).

Для оценки взаимосвязи признаков использовали расчет коэффициента ранговой корреляции по Спирмену. Распределение генотипов проводили на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ , а также при сравнении с параболой DeFinetti, отличие по частоте аллелей и генотипов между группами проводили с применением критерия  $\chi^2$  Пирсона.

Для оценки ассоциации генотипов и аллелей с ХЭ рассчитаны отношения шансов (Odds Ratio, OR) с 95%-ным доверительным интервалом (Confidence Interval, CI). Для кластеризации использовалось измерение расстояния методом «манхэттенского расстояния» («сити-блок расстояния») с применением алгоритма Варда. Анализ межгенных взаимодействий проводили с использованием метода сокращения многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR); применили общий дискриминантный анализ для имеющейся выборки объектов, характеризующихся совокупностью показателей с наибольшим относительным информационным весом (метод распознавания образов). Применили ло-

гистическую регрессию (David Cox), дискриминантный анализ (Рональд Фишер) Анализ четырехпольных таблиц, критерий хи-квадрат, коэффициент сопряженности Карла Пирсона (Karl Pearson).

Зависимость чувствительности и специфичности классификации функции прогноза исследовали методом ROC-анализа, использовали построение ROC-кривой, которая показывала количество верно классифицированных положительных примеров и неверно классифицированных отрицательных примеров.

Оценку эффективности прогностических критериев проводили по показателям чувствительности (процентное выражение частоты истинноположительных (ИП) результатов у больных) и специфичности (процентное выражение частоты истинноотрицательных (ИО) результатов у здоровых) разработанных методов: чувствительность = (ИП/больные)  $\times$  100 %; специфичность = (ИО/здоровые)  $\times$  100 %. Эффективность разработанных методов прогнозирования выражали отношением истинных (соответствующих состоянию обследуемых пациентов) результатов тестов к общему числу полученных результатов:

$$\text{Эффективность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ЛП} + \text{ИО} + \text{ЛО}) \times 100 \%,$$

где ЛП – ложноположительные результаты (количество здоровых, имеющих положительный результат); ЛО – ложноотрицательные результаты (количество больных, имеющих отрицательный результат).

### ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

#### 3.1. Комплексная оценка клинических факторов у больных с хроническим эндометритом

Комплексный анализ клинико-анамнестических данных больных с ХЭ позволил выявить следующие особенности. Средний возраст пациенток соответствовал 33,5 г. (медиана – 34 г., минимальный возраст – 21 г., максимальный – 43 г.), что подтверждает преимущественно молодой, социально активный возраст женщин, страдающих ХЭ.

Обращала на себя внимание высокая коморбидность ХЭ, в частности частота тазовых болей у женщин выявлена в 27 % случаев (69) ( $\chi^2 = 77,4$ ,  $p < 0,001$ ), хронический сальпингит и сальпингоофорит – в 39 % (102) ( $p < 0,001$ ), хронический цервицит – в 40 % (103) ( $p < 0,001$ ). У 19,07±4,83 % (49) пациенток анамнез был отягощён ИППП ( $\chi^2 = 51,9$ ,  $p < 0,001$ ); у 66,9±5,78 % (172) обследованных ( $p < 0,001$ ) при микроскопическом исследовании выявлена 3-я и 4-я степень чистоты влагалищного мазка. Анализ бактериологических исследований вагинальной микробиоты подтвердил доминирующий рост микробов *Escherichia coli* в 49,03±6,14 % (126) случаев ( $p < 0,001$ ), *Enterococcus faecalis* – в 29,9±5,63 % (77) ( $p < 0,001$ ), *Streptococcus* – в 28,8±5,56 % (74), *Staphylococcus* – в 23,5±5,23 % (60) ( $p < 0,001$ ), отсутствие роста микрофлоры установлено лишь у 31,5±5,71 % (81) женщин; только в 1/3 случаев при положительном росте микроорганизмов выявлялся один возбудитель, средняя бактериальная нагрузка превышала  $10^{4\pm1}$  КОЕ/мл. В 19,07±4,83 % (49) случаев получены высокие шансы патологических влагалищных выделений у пациенток, принимающих с целью терапии КОК ( $p < 0,001$ ; ОШ 2,54; 95 % ДИ 1,15; 5,61;  $r = 0,02$  ( $p < 0,05$ )).

Таким образом, выявлены высокая частота отягощённого гинекологического анамнеза в виде хронической воспалительной патологии придатков и шейки матки у больных с ХЭ; изменения микробиоты влагалища с лидирующим ростом

условных патогенов кишечной микрофлоры, в 1/3 случаев рост микробов отсутствовал.

Изучение менструальной функции больных с ХЭ показало, что до  $75,4 \pm 5,28$  % (194) женщин имели разные варианты нарушений ( $p < 0,001$ ), в частности превалировало АМК в виде: удлинения (более 7–8 дней) менструальных выделений – до  $26,1 \pm 5,39$  % (67) ( $p < 0,001$ ), в виде обильных, со сгустками крови менструаций – в  $29,9 \pm 5,63$  % (77), ( $p < 0,001$ ), в виде скудных кровянистых выделений – до  $29,1 \pm 4,12$  % (74);  $42,4 \pm 6,07$  % (109) больных страдало от выраженной дисменореи, требующей приема медикаментозных средств ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у большинства больных ХЭ сопровождался НМФ, с преобладанием увеличения количества менструальных выделений и выраженной дисменореи.

Изучение репродуктивной функции у больных с ХЭ показало, что роды имели  $55,8$  % (143) женщин, бесплодие (первичное и вторичное) отмечено у  $56,6$  % (144) ( $\chi^2 = 17,1$ ,  $p < 0,001$ ), лечение методом ВРТ с неудачным исходом выявлено более чем у  $34,6$  % больных (86) ( $p < 0,001$ ). Количество женщин с неразвивающейся беременностью (НБ) составило  $12,4 \pm 4,06$  % (32) ( $\chi^2 = 32,03$ ,  $p < 0,001$ ), выкидыши 2 раза и более имели  $17,1 \pm 4,63$  % (44) ( $\chi^2 = 45,9$ ,  $p < 0,001$ ) пациенток. Обращала на себя внимание высокая частота медицинских аборт в анамнезе, в  $57 \pm 9,8$  % (146) случаев ( $p < 0,001$ ) пациентки прерывали беременность по собственному желанию, при этом 2 аборта и более отмечены у  $28,2$  % (72) больных. С целью контрацепции  $10,1 \pm 3,7$  % (26) ( $p < 0,001$ ) пациенток применяли внутриматочные спирали (ВМС).

Таким образом, более половины больных с ХЭ имели нарушение фертильности, у 1/3 пациенток выявлено инвазивное вмешательство в полость матки, связанное с беременностью (аборт, НБ).

Изучение протоколов УЗИ малого таза позволило выявить, что в  $61,9 \pm 5,71$  % (159) ( $p < 0,001$ ) случаев визуализировались разные варианты нарушения эхо-структуры эндометрия, в частности: неоднородная структура эндомет-

рия – до  $39,7 \pm 6,01$  % (102) случаев ( $p < 0,001$ ), гиперэхогенные включения около базальной мембраны эндометрия – до  $35,8 \pm 5,89$  % (92) случаев ( $p < 0,001$ ), толщина эндометрия во II фазе МЦ оценена менее чем 8 мм – до  $31,5 \pm 5,71$  % (81) ( $p < 0,001$ ), неровные («зазубренность») края эндометрия – до  $25,68 \pm 5,37$  % (66), полость матки была дилатирована у  $3,5 \pm 2,26$  % (9) женщин, подозрение на полип эндометрия имели  $38,9 \pm 5,9$  % (100) больных ( $p < 0,001$ ).

Анализ корреляционных связей показал, что при ультразвуковом исследовании эндометрия такие признаки, как неоднородная эхо-структура эндометрия ( $r = 0,05$ ) и М-эхо менее 8 мм во второй фазе МЦ ( $r = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ), чаще трактовались как проявления ХЭ, а дилатация полости матки при УЗИ ( $r = -0,02$ ,  $p < 0,05$ ) продемонстрировала обратную корреляцию.

Таким образом, при УЗИ малого таза у больных с ХЭ наблюдалась достаточно высокая частота визуализации патологических изменений слизистой оболочки. Итоги корреляционного анализа УЗ-признаков изменения эндометрия у больных с ХЭ приведены в таблице 3.1.

Из сопутствующей патологии органов репродуктивной системы у больных с ХЭ обращала на себя внимание высокая частота пролиферативных заболеваний МЖ. Более 38 % (97) пациенток имели доброкачественную дисплазию молочной железы (ДДМЖ) ( $p < 0,001$ ), которая ассоциировалась с АМК ( $\chi^2 = 4,14$ ,  $p = 0,04$ ; ОШ 0,571; 95 % ДИ 0,34; 0,95, ( $r = 0,03$  ( $p < 0,05$ ))), достоверно коррелировала с неоднородной структурой эндометрия при УЗИ ( $r = 0,04$  ( $p < 0,05$ ));  $p = 0,002$ ; ОШ 0,40; 95 % ДИ 0,23; 0,7); лейомиома была выявлена у  $19,8 \pm 4,9$  % (51) больных с ХЭ, у  $6,61 \pm 3,05$  % (17) женщин был диагностирован аденомиоз.

Стоит отметить высокую частоту ГС у пациенток с ХЭ. В  $86,4 \pm 4,21$  % (222) случаев больные имели 2 ГС и более ( $p < 0,001$ ) в анамнезе, в  $35,8 \pm 5,89$  % (92) случаев проводилось выскабливание полости матки без ГС.

При анализе доминирующих визуальных признаков (ГС) изменения эндометрия у больных с ХЭ выявлено, что визуальная картина оценивалась как «ХЭ» в  $39,7 \pm 6,01$  % (102) случаев ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.1

## Ультразвуковые признаки изменения эндометрия у больных с ХЭ репродуктивного возраста

| Параметр                                    | Spearman Rank Order Correlations (Данные без лишнего)                   |                            |                          |                                   |                                           |                                             |                     |           |        |  |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------|-----------|--------|--|
|                                             | MD pairwise deleted Marked correlations are significant at $p < ,05000$ |                            |                          |                                   |                                           |                                             |                     |           |        |  |
|                                             | УЗ-признаки ХЭ                                                          | полость матки дилатирована | неровные края эндометрия | неоднородная структура эндометрия | гиперэхогенность около базальной мембраны | толщина эндометрия менее 8 мм во II фазе МЦ | полип полости матки | аденомиоз | миома  |  |
| УЗ-признаки ХЭ                              | 1,000                                                                   | -0,150                     | 0,425                    | 0,490                             | 0,484                                     | 0,429                                       | 0,051               | 0,048     | 0,150  |  |
| Полость матки дилатирована                  | -0,150                                                                  | 1,000                      | 0,276                    | 0,148                             | 0,160                                     | 0,053                                       | 0,108               | 0,034     | -0,042 |  |
| Неровные края эндометрия                    | 0,425                                                                   | 0,276                      | 1,000                    | 0,415                             | 0,195                                     | 0,061                                       | 0,097               | 0,094     | -0,002 |  |
| Неоднородная структура эндометрия           | 0,490                                                                   | 0,148                      | 0,415                    | 1,000                             | 0,313                                     | -0,122                                      | 0,087               | 0,168     | 0,075  |  |
| Гиперэхогенность около базальной мембраны   | 0,484                                                                   | 0,160                      | 0,195                    | 0,313                             | 1,000                                     | 0,243                                       | 0,133               | -0,041    | -0,016 |  |
| Толщина эндометрия менее 8 мм во II фазе МЦ | 0,429                                                                   | 0,053                      | 0,061                    | -0,122                            | 0,243                                     | 1,000                                       | 0,094               | -0,079    | -0,044 |  |
| Полип полости матки                         | 0,051                                                                   | 0,108                      | 0,097                    | 0,087                             | 0,133                                     | 0,094                                       | 1,000               | 0,012     | -0,057 |  |
| Аденомиоз                                   | 0,048                                                                   | 0,034                      | 0,094                    | 0,168                             | -0,041                                    | -0,079                                      | 0,012               | 1,000     | 0,103  |  |
| Миома                                       | 0,150                                                                   | -0,042                     | -0,002                   | 0,075                             | -0,016                                    | -0,044                                      | -0,057              | 0,103     | 1,000  |  |

П р и м е ч а н и е : красным цветом выделена статистически значимая связь между параметрами.

Окраска слизистой эндометрия была нефизиологической в 69,6 % (179) случаев, из них у  $25,68 \pm 5,37$  % (72) женщин эндометрий имел выраженную гиперемию ( $\chi^2 = 73,4$ ,  $p < 0,001$ ) и выраженную сосудистую сеть слизистой оболочки –  $39,7 \pm 6,01$  % (102) ( $p < 0,001$ ); очаговая гипертрофия эндометрия визуализировалась у  $28,02 \pm 5,52$  % (72) больных ( $\chi^2 = 81,42$ ,  $p < 0,001$ ), в  $33,07 \pm 5,78$  % (85) случаев был обнаружен полип ( $\chi^2 = 99,5$ ,  $p < 0,001$ ), а в  $28,02 \pm 5,52$  % (72) случаев визуальная картина была оценена как «полипозная трансформация эндометрия» ( $\chi^2 = 81,4$ ,  $p < 0,001$ ); синехии в полости матки выявлены только у 3,5 % (9) пациенток, точечные кровоизлияния – у 1,95 % (5), устья маточных труб свободно визуализировались у  $84,8 \pm 4,4$  % (218) больных ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у больных с ХЭ выявлены: высокая частота патологии МЖ, в каждом четвертом случае сочетание ХЭ и лейомиомы матки, высокая частота инвазивного вмешательства на полость матки (ГС).

Анализ морфологических протоколов биоптатов эндометрия у больных с ХЭ позволил выявить следующие статистически значимые особенности: доминировала инфильтрация лейкоцитами и лимфоцитами эндометрия в  $46,3 \pm 6,13$  % (119) случаев ( $p < 0,001$ ), тромбоз мелких сосудов выявлен в  $39,7 \pm 6,01$  % (102) ( $p < 0,001$ ), фрагменты полипа эндометрия – в  $31,9 \pm 5,73$  % (82) случаев ( $p < 0,001$ ), фиброз стромы – у  $29,9 \pm 5,63$  % (77) ( $p < 0,001$ ) больных и сложная гиперплазия эндометрия – у  $4,28 \pm 2,49$  % (11) женщин.

Таким образом, у больных с ХЭ при морфологическом исследовании биоптатов подтверждено преобладание инфильтрации лейкоцитами и лимфоцитами эндометрия, патологического фиброза и нарушения кровообращения в ткани. У пациенток с хроническим сальпингоофоритом в анамнезе получена прямая корреляция с преобладанием инфильтрации эндометрия лейкоцитами ( $r = 0,04$  ( $p < 0,05$ )).

Анализ ассоциации клинико-анамнестических признаков у пациенток с ХЭ продемонстрировал статистически значимые корреляции. В частности, у больных с АМК выявлены положительная прямая корреляция с тазовой болью в анамнезе ( $r = 0,01$  ( $p < 0,05$ )) и высокие шансы формирования полипов эндометрия ( $p < 0,001$ ; ОШ 2,88; 95 % ДИ 1,4; 5,95;  $r = 0,03$  ( $p < 0,05$ )) (таблица 3.2).

Таблица 3.2

**Взаимосвязь признаков  
«бесплодие – хроническая тазовая боль – АМК» у больных с ХЭ**

| Признак      | Spearman Rank Order Correlations. MD pairwise deleted Marked correlations are significant at $p < ,05000$ |                 |                  |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
|              | бесплодие                                                                                                 | тазовая боль    | АМК              |
| Бесплодие    | $r = 1,000000$                                                                                            | $r = -0,000775$ | $r = -0,198614$  |
| Тазовая боль | $r = -0,000775$                                                                                           | $r = 1,000000$  | $r = 0,118023^*$ |
| АМК          | $r = 0,198614^*$                                                                                          | $r = 0,118023$  | $r = 1,000000$   |

Примечание: \* – коэффициент корреляции является статистически значимым ( $p < 0,05$ ).

Выявлены высокие шансы развития нарушения фертильности у пациенток с АМК в анамнезе ( $p = 0,003$ ; ОШ 0,22; 95 % ДИ 0,08;0,6); в случае наступления беременности шансы развития неразвивающейся беременности оказались высокими ( $p = 0,002$ ; ОШ 6,26; 95 % ДИ 2,01;19,5), в случае применения ВРТ наблюдалась высокая частота неудачных исходов ( $\chi^2 = 6,30$ ;  $p = 0,01$ ; ОШ 0,23; 95 % ДИ 0,1;0,74;  $r = 0,04$ , ( $p < 0,05$ )).

Больные с ХЭ при АМК в анамнезе чаще предъявляли жалобы на болезни желчного пузыря ( $p = 0,007$ ) и нарушение функции кишечника (непостоянство стула, повышенный метеоризм, дискомфорт в животе) ( $p = 0,007$ ;  $r = 0,04$ ,  $p < 0,05$ )) (таблица 3.3).

Таблица 3.3

**Частота нарушений фертильности и болезней органов пищеварения  
у больных с АМК при ХЭ по критерию  $\chi^2$**

| Признак 1 | Признак 2                  | $\chi^2$ | $p$    | ОШ   | ДИ 95 %    |
|-----------|----------------------------|----------|--------|------|------------|
| АМК       | Бесплодие                  | 8,99     | 0,003* | 0,23 | 0,08; 0,6  |
|           | Неудачный исход ВРТ        | 6,30     | 0,01*  | 0,28 | 0,1; 0,74  |
|           | НБ                         | 9,78     | 0,002* | 6,26 | 2,01; 19,5 |
|           | Хронический холецистит     | 7,18     | 0,007* | 0,19 | 0,06; 0,66 |
|           | Синдром кишечной диспепсии | 7,18     | 0,007* | 0,19 | 0,06; 0,66 |

Примечание: \* $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака от 0. Результаты представлены в виде оценки доли признака ( $Q$ ) с 95%-ным доверительным интервалом  $Q \pm q$ .



У пациенток с ХЭ и АМК в анамнезе выявлена высокая частота визуализации при УЗИ патологических изменений эндометрия ( $\chi^2 = 7,6$ ;  $p = 0,06$ ), установлены высокие шансы развития полипа эндометрия (ОШ 2,88; 95 % ДИ 1,4; 5,9) (таблица 3.4), кроме того, получена достоверная связь с частотой рецидивов роста полипа эндометрия при АМК ( $\chi^2 = 4,15$ ,  $p = 0,004$ , ОШ 1,82; 95 % ДИ 1,06; 3,14;  $r = 0,03$ , ( $p < 0,05$ )), что подчёркивает целесообразность динамического УЗ-контроля состояния эндометрия у больных с эпизодами АМК при ХЭ.

Таблица 3.4

**Частота УЗ-признаков патологии эндометрия у больных с ХЭ при АМК в анамнезе по критерию  $\chi^2$**

| Признак 1 | Признак 2                                        | $\chi^2$ | $p$    | ОШ   | 95 % ДИ     |
|-----------|--------------------------------------------------|----------|--------|------|-------------|
| АМК       | УЗИ – полип эндометрия                           | 7,63     | 0,006* | 2,88 | 1,4; 5,9    |
|           | УЗИ – неровные края эндометрия                   | 12,7     | 0,001* | 3,23 | 1,72; 6,06  |
|           | УЗИ – неоднородная структура эндометрия          | 49,4     | 0,001* | 8,14 | 4,46; 15,02 |
|           | УЗИ – гиперэхогенные включения                   | 68,9     | 0,001* | 16,6 | 7,78; 35,52 |
|           | УЗИ – толщина эндометрия не соответствует дню МЦ | 24,0     | 0,001* | 4,54 | 2,46; 8,33  |

Примечание: \* $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака от 0. Результаты представлены в виде оценки доли признака ( $Q$ ) с 95%-ным доверительным интервалом  $Q \pm q$ .

Обратим внимание, что у больных с ХЭ и тазовой болью в анамнезе наблюдалась высокая частота применения в терапии препаратов КОК ( $\chi^2 = 4,41$ ;  $p = 0,04$ ; ОШ 2,05; 95 % ДИ 1,09; 3,82;  $r = 0,02$  ( $p < 0,05$ )), гестагенов ( $\chi^2 = 4,11$ ;  $p = 0,04$ ;  $r = 0,03$  ( $p < 0,05$ )) (таблица 3.5), при этом выявлена прямая корреляция тазовой боли с хронической патологией поджелудочной железы ( $r = 0,04$ , ( $p < 0,05$ )).

У пациенток с ХЭ при дисменорее определена положительная корреляционная связь с нарушением фертильности ( $r = 0,03$ ,  $p < 0,05$ ).

Как отметили выше, установлена высокая частота применения гормональных препаратов в терапии пациенток с ХЭ и эпизодами АМК в анамнезе. Анализ УЗ-признаков эндометрия во время терапии КОК показал, что прием комбинированных оральных контрацептивов со статистически высокой частотой сопровож-

дался сохранением признаков структурных нарушений эндометрия ( $\chi^2 = 6,48$ ;  $p = 0,01$ ), визуализацией патологических изменений слизистой и полости матки (табл. 3.6).

Таблица 3.5

**Статистически значимые ассоциативные связи тазовой боли  
у больных с ХЭ репродуктивного возраста**

| Признак 1    | Признак 2                 | Значимость<br>коэффициента<br>корреляции | $\chi^2$ | $p$    | ОШ   | 95 %<br>ДИ |
|--------------|---------------------------|------------------------------------------|----------|--------|------|------------|
| Тазовая боль | Лечение<br>КОК            | $r = 0,023^*$                            | 4,41     | 0,04** | 2,05 | 1,09;3,82  |
|              | Лечение<br>гестагенами    | $r = 0,03^*$                             | 4,11     | 0,04** | 0,39 | 0,17;0,92  |
|              | Хронический<br>панкреатит | $r = 0,04^*$                             | 3,29     | 0,07   | 0,29 | 0,09;1,02  |

Примечание: \* – коэффициент корреляции является статистически значимым ( $p < 0,05$ ); \*\* –  $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака от 0. Результаты представлены в виде оценки доли признака ( $Q$ ) с 95 %-ным доверительным интервалом  $Q \pm q$ .

Таблица 3.6

**Частота УЗ-признаков патологии эндометрия у больных с ХЭ  
при лечении препаратами КОК по критерию  $\chi^2$**

| Признак 1         | Признак 2                                  | Коэффициент<br>корреляции | $\chi^2$ | $p$    | ОШ   | 95 % ДИ    |
|-------------------|--------------------------------------------|---------------------------|----------|--------|------|------------|
| Применение<br>КОК | УЗ-признаки ХЭ                             | $r = 0,01^*$              | 6,48     | 0,01** | 2,50 | 1,27; 4,93 |
|                   | УЗИ – дилатация<br>полости матки           | $r < 0,001^*$             | 8,19     | 0,01** | 7,72 | 1,87;31,95 |
|                   | УЗИ – неоднородная структура<br>эндометрия | $r = 0,03^*$              | 4,45     | 0,03** | 1,98 | 1,09;3,58  |

Примечание: \* – коэффициент корреляции является статистически значимым ( $p < 0,05$ ); \*\* –  $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака от 0. Результаты представлены в виде оценки доли признака ( $Q$ ) с 95 %-доверительным интервалом  $Q \pm q$ .

Анализ ассоциативных связей морфологических признаков ХЭ у больных после отмены препаратов КОК (таблица 3.7) показал, что отмечается высокая частота сохранения гистологических признаков хронического воспаления в эндометрии, в частности выявлена корреляция между приемом КОК в анамнезе и нарушением кровообращения в виде микротромбов и патологического изменения

стенки сосудов ( $r^1 = 0,02$ ;  $r^2 = 0,02$  ( $p < 0,05$ )); отмечалось сохранение в эндометрии иммунных клеток (инфильтрация лимфоцитами и лейкоцитами), что может свидетельствовать о персистенции инфекта в матке, о сохранении воспалительного процесса. Однако стоит отметить достоверное уменьшение случаев образования полипов эндометрия у больных с ХЭ, получающих КОК ( $r = -0,03$ ;  $p = 0,05$ ; ОШ 0,41).

Таблица 3.7

**Частота морфологических признаков патологии эндометрия у больных с ХЭ после лечения препаратами КОК по критерию  $\chi^2$**

| Признак 1            | Признак 2                              | Коэффициент корреляции | $\chi^2$ | $p$    | ОШ   | ДИ 95 %    |
|----------------------|----------------------------------------|------------------------|----------|--------|------|------------|
| Прием КОК в анамнезе | Полип эндометрия                       | $r = -0,03^*$          | 3,75     | 0,05   | 0,41 | 0,18; 0,93 |
|                      | Инфильтрация лимфоцитами               | $r = 0,006^*$          | 6,30     | 0,01** | 0,21 | 0,06; 0,72 |
|                      | Инфильтрация лейкоцитами и лейкоцитами | $r = 0,006^*$          | 6,41     | 0,01** | 2,90 | 1,31; 6,41 |
|                      | Фиброз стромы                          | $r = 0,006^*$          | 6,31     | 0,01** | 0,21 | 0,06; 0,72 |
|                      | Микротромбы в сосудах                  | $r = 0,02^*$           | 4,39     | 0,03** | 2,40 | 1,12; 5,15 |
|                      | Склероз сосудистой стенки              | $r = 0,03^*$           | 4,03     | 0,04** | 0,38 | 0,16; 0,92 |

Примечание: \* – коэффициент корреляции является статистически значимым ( $p < 0,05$ ); \*\* –  $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака от 0. Результаты представлены в виде оценки доли признака ( $Q$ ) с 95 %-доверительным интервалом  $Q \pm q$ .

Анализ корреляционных связей результатов бактериологического исследования влагалищного биотопа у больных с ХЭ с клинико-анамнестическими данными (таблица 3.8) показал, что выявлена высокая частота сочетания роста во влагалищном биотопе бактерии *Streptococcus faecalis* с *Staphylococcus* ( $\chi^2 = 34,6$ ;  $p < 0,001$ ; ОШ 6,19; 95 % ДИ 3,31; 11,59;) *Streptococcus faecalis* – с ростом бактерии *Enterococcus faecalis* ( $p < 0,001$ ; ОШ 9,8; 95 % ДИ 5,27; 18,24), рост *Staphylococcus* у пациенток с ХЭ часто сочетался с увеличением количества *Enterococcus faecalis* ( $p < 0,001$ ; ОШ 9,53; 95 % ДИ 4,96; 18,2). Пациентки с доминирующим ростом *Enterococcus faecalis* во влагалищном биотопе имели высокую

частоту визуализации расширенных сосудов слизистой оболочки полости матки при ГС ( $r = 0,04$ ;  $\chi^2 = 3,86$ ;  $p = 0,04$ ; ОШ 0,55; 95 % ДИ 0,31; 0,96).

Таблица 3.8

**Взаимосвязь доминирующей влагалищной микробиоты по данным микробиологического исследования с клинико-анамнестическими данными у больных с ХЭ**

| Признак 1                     | Признак 2                            | Коэффициент корреляции | $\chi^2$ | $p$    | ОШ    | 95 % ДИ    |
|-------------------------------|--------------------------------------|------------------------|----------|--------|-------|------------|
| <i>Escherichia coli</i>       | ИППП в анамнезе                      | $r = 0,02^*$           | 5,08     | 0,03** | 0,465 | 0,24; 0,87 |
|                               | Хронический аднексит                 | $r = 0,03^*$           | 5,48     | 0,03** | 1,78  | 1,07; 2,85 |
|                               | НМФ (АМК)                            | $r = 0,01^*$           | 6,63     | 0,01** | 0,455 | 0,25; 0,8  |
| <i>Streptococcus faecalis</i> | Патологические влагалищные выделения | $r = 0,03^*$           | 3,75     | 0,05   | 2,28  | 1,06; 4,9  |
|                               | НБ                                   | $r = 0,03^*$           | 3,87     | 0,04** | 0,32  | 0,11; 0,94 |
| <i>Enterococcus faecalis</i>  | Патологические влагалищные выделения | $r = 0,02^*$           | 4,75     | 0,03** | 2,48  | 1,16; 5,32 |
|                               | Рецидив – полип эндометрия           | $r = 0,03^*$           | 4,10     | 0,04** | 1,85  | 1,06; 3,23 |
|                               | НМФ (АМК)                            | $r = 0,03^*$           | 4,39     | 0,04** | 0,51  | 0,28; 0,92 |
|                               | Тазовые боли                         | $r = 0,02^*$           | 5,50     | 0,03** | 0,51  | 0,29; 0,89 |

Примечание: \* – коэффициент корреляции является статистически значимым ( $p < 0,05$ ); \*\* –  $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака от 0. Результаты представлены в виде оценки доли признака ( $Q$ ) с 95%-ным доверительным интервалом  $Q \pm q$ .

Пациентки с патологическими вагинальными выделениями имели высокие шансы формирования структурных изменений эндометрия, выявляемых при УЗИ ( $p < 0,001$ ; ОШ 3,58; 95 % ДИ 1,66; 7,74). Обращала на себя внимание высокая частота роста бактерий кишечной микробиоты *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli* у больных с АМК в анамнезе ( $p^1 = 0,04$ ;  $p^2 = 0,01$ ), при этом выявлена корреляция рецидива роста полипа эндометрия с доминированием во влагалищном биотопе *Enterococcus faecalis* ( $r = 0,03$ ;  $\chi^2 = 4,10$ ;  $p = 0,04$ ; ОШ 1,85; 95 % ДИ 1,06; 3,23).

Таким образом, у больных ХЭ сопровождался высокой частотой хронической воспалительной патологии органов малого таза, АМК, нарушением фертильности, тазовой болью, патологией молочных желез. Отягощённый гинеколо-

гический анамнез коррелировал с патологическими изменениями эндометрия, выявляемыми при УЗИ. Получено сохранение ультразвуковых и морфологических критериев патологии эндометрия у пациенток после применения КОК; высокая частота нарушения микробиоты влагалища с превалированием роста кишечных бактерий, что подтверждает персистенцию эндогенной микрофлоры в урогенитальном тракте и свидетельствует о необходимости дальнейшего исследования.

### 3.2. Комплексный статистический анализ клинико-анамнестических данных больных с хроническим эндометритом

Комплексное изучение соматического анамнеза больных с ХЭ позволило выявить высокую частоту болезней органов пищеварения, в частности, у каждой второй больной выявлен синдром кишечной диспепсии –  $65,1 \pm 15,4 \%$  ( $p < 0,001$ ), болезни желчного пузыря (хронический холецистит) – у  $58 \pm 14,4 \%$  ( $p < 0,001$ ), синдром желудочной диспепсии – у  $58 \pm 14,4 \%$  ( $p < 0,001$ ); хронические заболевания дыхательных путей, в частности хронический назофарингит, – у  $28,57 \pm 14,08 \%$  ( $\chi^2 = 11,7$ ;  $p < 0,001$ ), болезнь щитовидной железы (гипотиреоз) – у  $8,17 \pm 3,36 \%$  (21) женщин. Инфекции мочевыводящих путей в анамнезе установлены у  $49,5 \pm 15,6 \%$  больных с ХЭ ( $p < 0,001$ ).

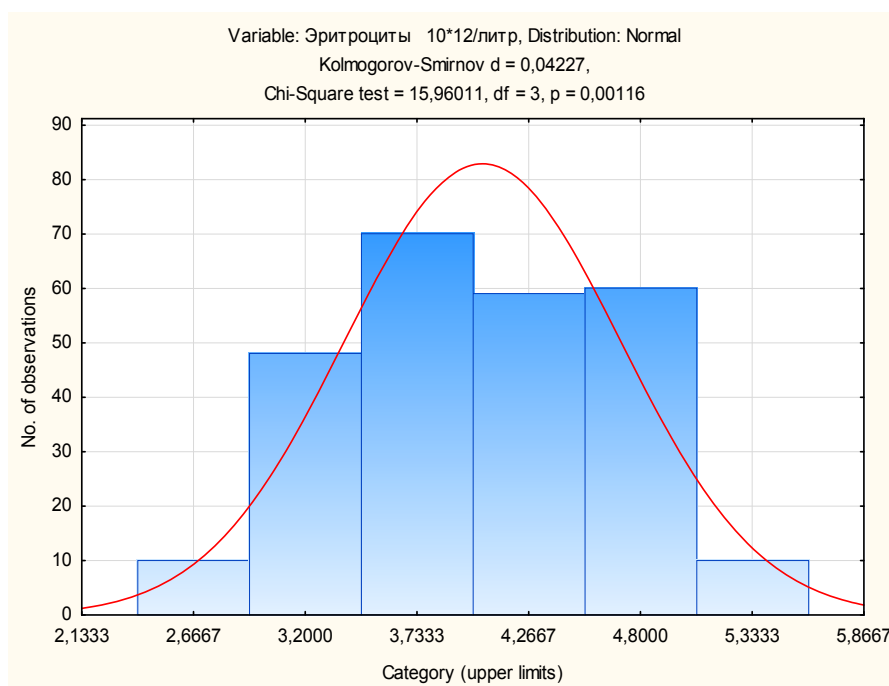


Рисунок 3.1 – Гипотеза о нормальном распределении параметра «эритроциты»,  $10^{12}/\text{л}$

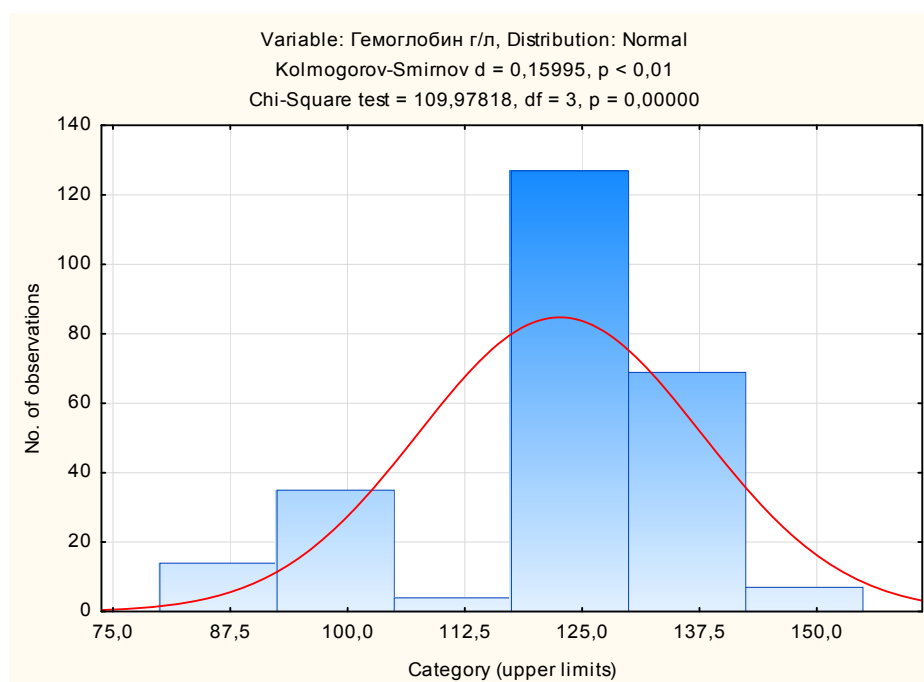


Рисунок 3.2 – Гипотеза о нормальном распределении параметра «гемоглобин», г/л

По уровню половых гормонов, в частности эстрогена и прогестерона, результаты больных с ХЭ не отличались от нормальных референтных значений. Среднее содержание эстрогена у больных с ХЭ на 2-й день МЦ –  $38,3 \pm 9,3$  пг/мл, на 5-й день МЦ –  $89 \pm 11,4$  пг/мл, среднее содержание прогестерона во второй фазе МЦ –  $13,9 \pm 4,3$  нг/мл.

Анемический синдром выявлен у 1/5 ( $19,84 \pm 4,91$  %) части больных с ХЭ, по результатам общего анализа крови, среднее содержание эритроцитов у женщин соответствует  $4 \pm 0,66 \cdot 10^{12}/л$ , среднее содержание гемоглобина –  $122 \pm 15$  г/л, среднее количество тромбоцитов –  $(260 \pm 46,4) \cdot 10^9/л$ , среднее значение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) –  $10,7 \pm 5,5$  мм/ч. Особо отметим наличие статистически значимой взаимосвязи между анемией у больной и гиперэхогенными включениями в базальной мембране при УЗИ по критерию  $\chi^2$  ( $p = 0,042$ ; ОШ 2,0; 95 % ДИ 1,07; 3,74;  $r = 0,03$  ( $p < 0,05$ )), а также дилатацией полости матки ( $p < 0,001$ ; ОШ 9,273; 95 % ДИ 2,23; 38,5); пациентки со снижением гемоглобина чаще имели склероз сосудистой стенки в эндометрии при морфологическом исследовании биоптатов ( $p = 0,01$ ; ОШ 2,399; 95 % ДИ 1,26; 4,58).

Установлен разнонаправленный характер изменения иммунокомпетентных клеток в периферической крови у больных. В частности, у  $43,1 \pm 9,6$  % пациенток

преобладала лимфоцитопения ( $\chi^2 = 99,46$ ,  $p < 0,001$ ), у 33,07±5,58 % ( $p < 0,001$ ) наблюдалось снижение нейтрофилов (табл. 3.9); у больных со снижением содержания лимфоцитов выявлена высокая частота хронического цервицита ( $p = 0,01$ ) и высокая частота рецидива роста полипа эндометрия в анамнезе ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.9

**Взаимосвязь изменения уровня лимфоцитов в периферической крови  
с клиничко-анамнестическими данными у больных с ХЭ**

| Признак 1                     | Признак 2                 | $\chi^2$ | $p$     | ОШ   | 95 % ДИ    |
|-------------------------------|---------------------------|----------|---------|------|------------|
| Количество лимфоцитов снижено | Рецидив полипа эндометрия | 10,5     | 0,001** | 2,54 | 1,47; 4,4  |
|                               | Хронический цервицит      | 6,51     | 0,01**  | 2,06 | 1,21; 3,5  |
|                               | Снижение нейтрофилов      | 54,2     | 0,001** | 15,4 | 6,93; 34,0 |

Примечание: \* – коэффициент корреляции является статистически значимым  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака от 0. Результаты представлены в виде оценки доли признака ( $Q$ ) с 95%-ным доверительным интервалом  $Q \pm q$ .

Изучение взаимосвязи ХЭ и экстрагенитальной патологии у больных с ХЭ показало, что наблюдается статистически значимая связь между ХЭ и хронической патологией органов пищеварения: больные имели высокие шансы развития хронического холецистита ( $p < 0,05$ ), синдрома желудочной диспепсии в рамках хронического гастрита ( $p < 0,001$ ; ОШ 58,300; 95 % ДИ 24,29; 139,90), хронического панкреатита ( $p < 0,001$ ; ОШ 10,21; 95 % ДИ 4,11; 25,36). У пациенток с хроническим гастритом в анамнезе статистически значимо часто выявлялся синдром кишечной диспепсии по критерию  $\chi^2$  ( $p < 0,001$ ; ОШ 58,3; 95 % ДИ 24,29; 139,9). Наличие у больной ДДМЖ показало достоверную корреляцию ( $r = 0,8$ ,  $p < 0,05$ ) с синдромом кишечной диспепсии ( $p < 0,001$ ) и синдромом желудочной диспепсии в анамнезе ( $p < 0,001$ ; ОШ 27,4; 95 % ДИ 11,65; 64,6) (таблица 3.10).

Таблица 3.10

**Ассоциация клиничко-анамнестических данных у больных с ХЭ**

| Параметр                                       | Spearman Rank Order Correlations. MD pairwise deleted<br>Marked correlations are significant at $p < ,05000$ |                                                |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                | хронический холецистит                                                                                       | доброкачественная дисплазия<br>молочной железы |
| Синдром кишечной диспепсии                     | 1,0                                                                                                          | 0,8*                                           |
| Доброкачественная дисплазия<br>молочной железы | 0,8*                                                                                                         | 1,0                                            |

Примечание: \* – показатели имеют статистически значимую взаимосвязь.

Как отметили выше, у каждой второй больной с ХЭ были выявлены эпизоды ИМП в анамнезе. Анализ ассоциативных связей у пациенток с ХЭ продемонстрировал статистически значимую взаимосвязь хронической воспалительной патологии мочевыводящих путей с хроническим цервицитом по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 = 4,9$ ;  $p = 0,03$ ; ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,28; 0,89;  $r = 0,02$  ( $p < 0,05$ )) и доминирующим ростом бактерии *E. coli* во влагалищном биотопе ( $\chi^2 = 0,04$ , ОШ 1,81; 95 % ДИ 1,05; 3,12;  $r = 0,03$  ( $p < 0,05$ )).

Учитывая высокую частоту соматической и гинекологической патологии у больных с ХЭ, выполнен статистический анализ количества случаев применения антибиотиков в течение 1 года: применение до 3 курсов АБ выявлено у  $69,65 \pm 5,65$  % (179) больных, до 5 курсов – у  $20,23 \pm 4,93$  % (52), более 5 курсов – у  $10,12 \pm 3,7$  % (26) пациенток ( $\chi^2 = 87,66$ ;  $p < 0,001$ ), это может трактоваться как высокая частота использования АБ у больных с ХЭ. Выявлена статистически значимая связь и получена прямая корреляция снижения нейтрофилов в периферической крови у больных и высокой частоты (3–5 курсов) использования антибиотиков в течение 1 года ( $\chi^2 = 2,62$ ;  $p = 0,01$ ; ОШ 4,01; 95 % ДИ 0,94; 17,3;  $r = 0,05$  ( $p < 0,05$ )).

Стоит отметить низкую частоту выявления полипов эндометрия у пациенток, которые в анамнезе имели до 3 курсов АБ в год ( $\chi^2 = 5,97$ ,  $p = 0,02$ , ОШ 0,42; 95 % ДИ 0,22; 0,81), что может свидетельствовать о частичном воспалительном генезе полипообразования в эндометрии при ХЭ.

В дальнейшем выполнена группировка клинико-анамнестических и лабораторных признаков у больных с ХЭ посредством кластерного анализа, в результате получено разбиение множества исследуемых признаков на однородные группы, или кластеры. Для кластеризации использовалось измерение расстояния методом «манхэттенского расстояния» («сити-блок расстояния») с применением алгоритма Варда (рис. 3.3). Так как выявленные качественные и количественные признаки имели разный масштаб и шкалу, была выполнена процедура стандартизации, и исходные признаки были преобразованы в признаки с нулевыми средними и единичными стандартными отклонениями.



# Tree Diagram for 87 Variables

## Ward's method

### City-block (Manhattan) distances

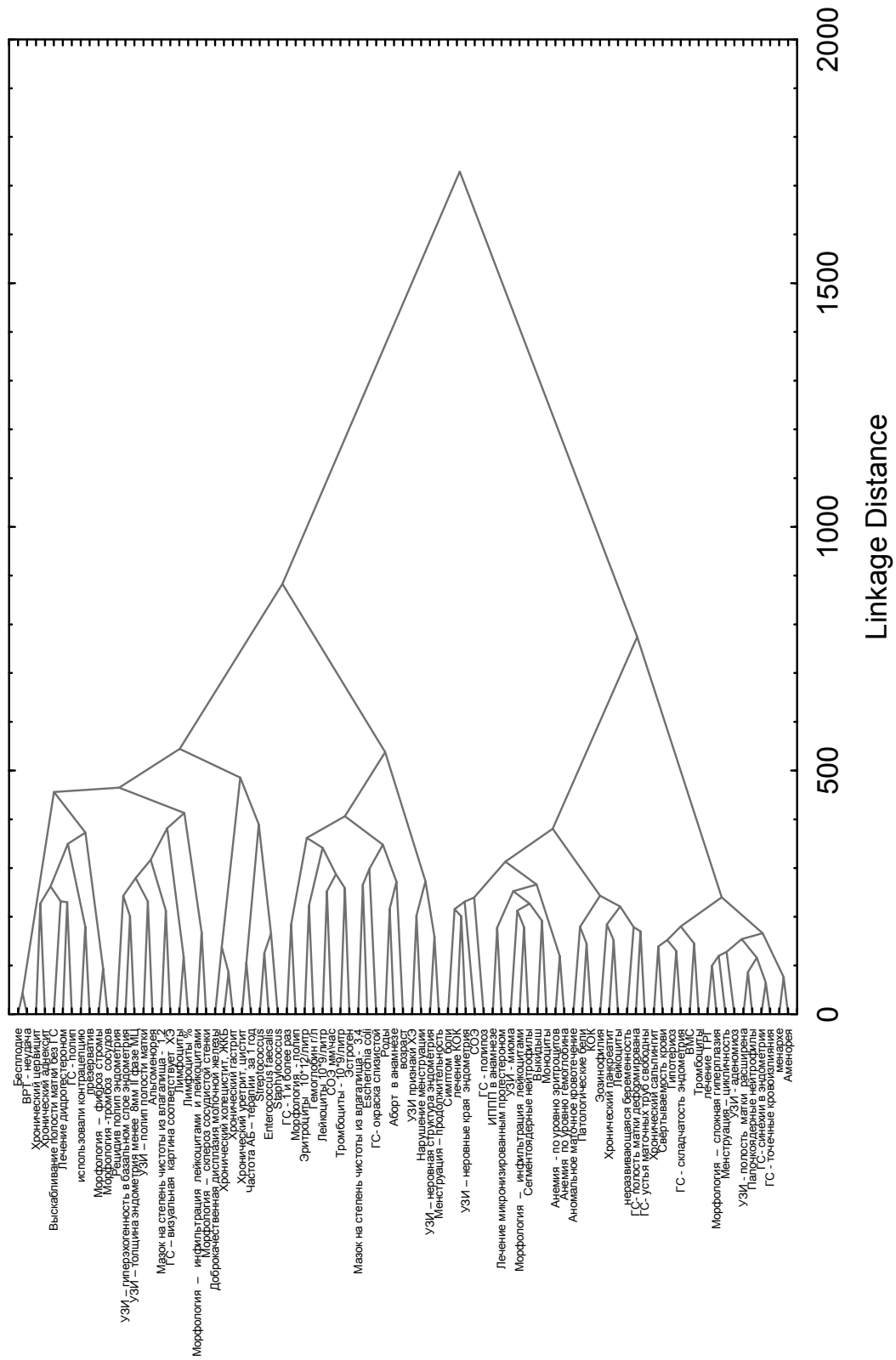


Рисунок 3.3 – Дендограмма кластеризации признаков

Исходя из анализа построенной дендограммы (см. рис. 3.3) было получено семь кластеров. Для того чтобы определить входящие в кластеры признаки и дать им характеристику, применили метод  $k$ -средних, рассчитанные значения евклидова расстояния между центрами кластеров и квадрат этого расстояния представлены в таблице 3.11 (чем выше значения расстояний, тем выше различие свойств пары кластеров).

Нами была составлена таблица со значением величин, используемых при сравнении средних значений между кластерами, с помощью однофакторного дисперсионного анализа, суммы квадратов дисперсий внутри кластеров и между ними. Следует отметить, что наиболее важной в данной таблице является полученная информация о значениях  $F$ -критерия Фишера и достигнутых уровнях статической значимости для данной величины: чем больше  $F$ -критерий, тем меньше уровень значимости и тем больше различие средних значений, данные ранжировались по убыванию  $F$ -критерия.

Таблица 3.11

**Расстояния между центрами кластеров**

| Cluster Number | Euclidean Distances between Clusters. Distances below diagonal Squared distances above diagonal |          |          |          |          |          |          |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                | No. 1                                                                                           | No. 2    | No. 3    | No. 4    | No. 5    | No. 6    | No. 7    |
| No. 1          | 0,000000                                                                                        | 0,543745 | 0,666439 | 0,606178 | 0,810948 | 0,597954 | 0,614723 |
| No. 2          | 0,737391                                                                                        | 0,000000 | 0,450033 | 0,269293 | 0,404605 | 0,254325 | 0,297984 |
| No. 3          | 0,816357                                                                                        | 0,670845 | 0,000000 | 0,302575 | 0,508234 | 0,341640 | 0,399587 |
| No. 4          | 0,778574                                                                                        | 0,518934 | 0,550068 | 0,000000 | 0,357662 | 0,252637 | 0,266040 |
| No. 5          | 0,900527                                                                                        | 0,636085 | 0,712905 | 0,598049 | 0,000000 | 0,431798 | 0,399754 |
| No. 6          | 0,773275                                                                                        | 0,504307 | 0,584500 | 0,502630 | 0,657114 | 0,000000 | 0,259192 |
| No. 7          | 0,784043                                                                                        | 0,545879 | 0,632129 | 0,515791 | 0,632261 | 0,509108 | 0,000000 |

Таким образом, в верхней части таблицы расположились те наблюдения (данные пациенток), по которым установлено максимальное различие между кластерами. Взяв по таблице 3.12 за границу уровня значимости 0,05 (5 %), можно говорить о максимальном различии по кластерам у 119 больных; в дальнейшем мы отразили элементы (признаки), отнесённые к каждому кластеру, а также евклидово расстояние от центра кластера до этого признака.

Данные о дисперсиях наблюдений кластеров

| №      | Пациент<br>ФИО | Analysis of Variance (стандартизованные данные без повторов) |                         |                    |                                |
|--------|----------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------------|
|        |                | Межгрупповые<br>дисперсии                                    | Внутренние<br>дисперсии | <i>F</i> -критерий | Уровень<br>значимости <i>p</i> |
| 1      | Г..... Л.А     | 35,54304                                                     | 54,2335                 | 8,738275           | 0,000000                       |
| 2      | Л..... М.В.    | 31,73561                                                     | 53,5927                 | 7,895514           | 0,000001                       |
| 3      | К..... А.А.    | 32,80296                                                     | 56,7048                 | 7,713151           | 0,000001                       |
| 4      | Т..... И.Н.    | 39,27649                                                     | 70,1662                 | 7,463511           | 0,000002                       |
| 5      | Д..... М.Н.    | 62,56463                                                     | 112,9081                | 7,388264           | 0,000003                       |
| 6      | Т..... Н.С.    | 66,94216                                                     | 122,1393                | 7,307739           | 0,000003                       |
| 7      | Ш..... А.Ф.    | 29,79782                                                     | 55,1814                 | 7,199962           | 0,000004                       |
| 8      | А..... Е.А.    | 24,99443                                                     | 47,6693                 | 6,991067           | 0,000005                       |
| 9      | Г..... В.И.    | 34,35373                                                     | 69,2248                 | 6,616841           | 0,000010                       |
| 10     | Б..... Е.М.    | 24,29333                                                     | 49,8036                 | 6,503761           | 0,000013                       |
| 11     | Х..... О.А.    | 23,32732                                                     | 49,9769                 | 6,223495           | 0,000021                       |
| 12–257 | и. т. д.       | 23,33478                                                     | 52,3427                 | 5,944108           | 0,000036                       |

Были созданы графики средних значений наблюдаемых признаков (стандартизованных) пациенток для каждого кластера, что позволило показать: чем выше разница средних значений, тем сильнее кластеры отличаются друг от друга (рисунок 3.4).

После анализа признаков, отнесённых к каждому кластеру, а также евклидова расстояния от центра кластера до этого признака, нами были выделены из кластеров полезные концептуальные схемы группирования признаков, что позволило изучить случаи высокой степени сходства признаков внутри каждого кластера, кластеры объединили 6, 14, 11, 19, 7, 17 и 13 признаков соответственно.

Кластеризация признаков подтвердила, что имеется высокая частота сочетания определённых клинико-анамнестических особенностей у больных с ХЭ: в кластере 1 (таблица 3.13) наблюдается высокая степень сходства признаков, подчеркивающих связь УЗ-признаков патологии эндометрия у больных с ХЭ, с эпизодами АМК в анамнезе.

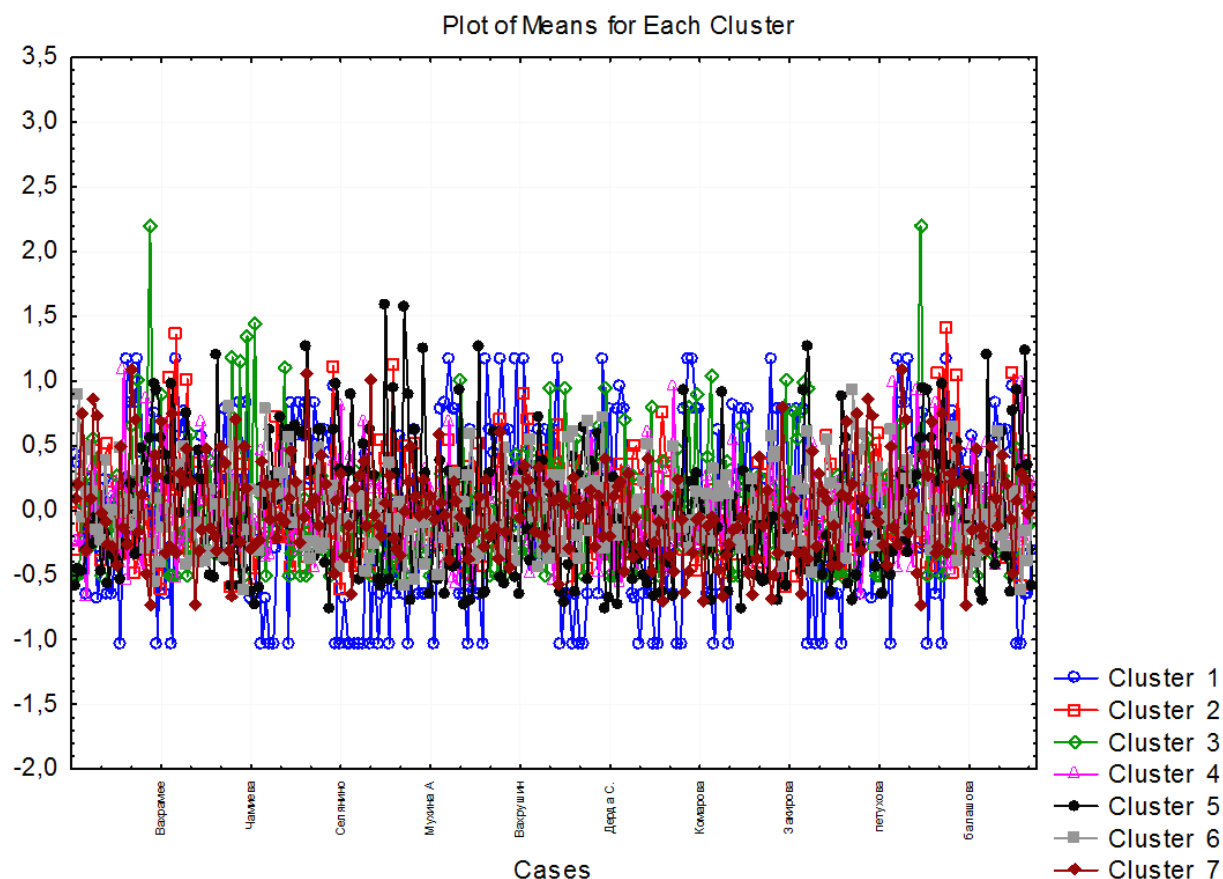


Рисунок 3.4 – Средние стандартизованные значения признаков  
в рамках каждого кластера

**Таблица 3.13**

### Признаки кластера 1

| № | Признак                                         | Distance |
|---|-------------------------------------------------|----------|
| 1 | УЗ-признаки ХЭ                                  | 0,638809 |
| 2 | УЗИ – неровные края эндометрия                  | 0,818226 |
| 3 | УЗИ – неоднородность эндометрия                 | 0,665963 |
| 4 | УЗИ – гиперэхогенность у базальной мембраны     | 0,766340 |
| 5 | АМК (увеличение объёма кровотечения)            | 0,788157 |
| 6 | АМК (увеличение продолжительности кровотечения) | 0,598773 |

Кластер 2 (таблица 3.14) позволил выделить полезные концептуальные схемы группирования признаков и подтвердил ценность комплексного анализа клинико-anamнестических данных, в частности, получено наглядное отражение сочетания у пациенток с ХЭ частой тазовой боли и патологических выделений из влагалища, частоты роста полипов эндометрия с АМК в анамнезе, широкого применения КОК и гестагенов в терапии и сниженной общей реактивности организма.

Таблица. 3.14

## Признаки кластера 2

| №  | Признак                                             | Distance |
|----|-----------------------------------------------------|----------|
| 1  | Хроническая тазовая боль                            | 0,935932 |
| 2  | Патологические влагалищные выделения                | 0,902141 |
| 3  | Применение КОК в терапии                            | 0,909551 |
| 4  | УЗИ – дилатация полости матки                       | 0,875732 |
| 5  | УЗИ – толщина эндометрия менее 8 мм во II фазе МЦ   | 0,956961 |
| 6  | УЗИ – полип полости матки                           | 0,961059 |
| 7  | Снижение количества эритроцитов                     | 0,962257 |
| 8  | Применение гестагенов в терапии                     | 0,912282 |
| 9  | Морфология – инфильтрация лейкоцитами и лейкоцитами | 0,895999 |
| 10 | Морфология – склероз сосудистой стенки              | 0,914643 |
| 11 | Снижение уровня гемоглобина                         | 0,895166 |
| 12 | Снижение СОЭ                                        | 0,917694 |
| 13 | АМК (нарушение цикличности менструации)             | 0,973712 |
| 14 | Снижение лейкоцитов                                 | 0,920328 |

Кластер 3 отразил частое сочетание таких признаков у больных с ХЭ, как ДДМЖ, АМК, доминирование в эндометрии патологического фиброзного процесса с нарушением функции сосудов, высокая частота патологии органов пищеварения (таблица 3.15).

Таблица 3.15

## Признаки кластера 3

| №  | Признак                                        | Distance |
|----|------------------------------------------------|----------|
| 1  | Доброкачественная дисплазия молочной железы    | 0,819810 |
| 2  | Менархе (до 14 лет)                            | 0,860800 |
| 3  | АМК                                            | 0,932578 |
| 4  | Дисменорея                                     | 0,946666 |
| 5  | Хронический холецистит, желчнокаменная болезнь | 0,794772 |
| 6  | Хронический гастрит                            | 0,796820 |
| 7  | Хронический панкреатит                         | 0,853213 |
| 8  | ГС – точечные кровоизлияния                    | 0,932004 |
| 9  | Морфология – фиброз стромы                     | 0,890072 |
| 10 | Морфология – тромбоз сосудов                   | 0,918920 |
| 11 | Лейкопения в периферической крови              | 0,930184 |

Кластер 5 объединил пациенток с нарушением биотопа влагалища, с рецидивами роста полипов эндометрия и снижением реактивности организма (таблица 3.16).

Таблица 3.16

## Признаки кластера 5

| № | Признак                                   | Distance |
|---|-------------------------------------------|----------|
| 1 | Рецидив – полип эндометрия                | 0,887638 |
| 2 | <i>Streptococcus</i>                      | 0,892610 |
| 3 | <i>Staphylococcus</i>                     | 0,863518 |
| 4 | <i>Enterococcus faecalis</i>              | 0,809893 |
| 5 | Лимфопения (абс.) по общему анализу крови | 0,746093 |
| 6 | Сегментоядерные нейтрофилы снижены        | 0,888841 |
| 7 | Лимфопения (%)                            | 0,767375 |

Одной из серьезных проблем у пациенток с ХЭ было нарушение фертильности. Анализ признаков, объединившихся в кластер 6 (таблица 3.17), продемонстрировал частое сочетание бесплодия у больных с высокой частотой структурных патологий эндометрия по ГС и при морфологическом исследовании.

Таблица 3.17

## Признаки кластера 6

| №  | Признак                                           | Distance |
|----|---------------------------------------------------|----------|
| 1  | Бесплодие                                         | 0,882317 |
| 2  | Хронический сальпингит                            | 0,967338 |
| 3  | ВРТ – неудача                                     | 0,876633 |
| 4  | ИППП в анамнезе                                   | 0,906102 |
| 5  | Неразвивающаяся беременность                      | 0,991662 |
| 6  | Выкидыш                                           | 0,965806 |
| 7  | ГС – полипоз                                      | 0,931506 |
| 8  | ГС – складчатость эндометрия                      | 0,980846 |
| 9  | ГС – визуальная картина соответствует ХЭ          | 0,950368 |
| 10 | ГС – полость матки деформирована                  | 0,952369 |
| 11 | ГС – устья маточных труб свободны                 | 0,972584 |
| 12 | Морфология – гиперплазия                          | 0,965789 |
| 13 | Морфология – инфильтрация лейкоцитами/лимфоцитами | 0,964853 |
| 14 | Моноцитоз                                         | 0,962508 |
| 15 | Снижение тромбоцитов                              | 0,936610 |
| 16 | Снижение СОЭ                                      | 0,953079 |

Таким образом, использование кластерного анализа позволило выделить значимые комбинации клинических признаков у больных с ХЭ, имеющие важное значение в профилактической работе с пациентками; комплексное многофакторное изучение случаев ХЭ у больных репродуктивного возраста продемонстрировало высокую частоту сопутствующей хронической воспалительной патологии органов малого таза и органов пищеварения, частое сочетание болезни МЖ с ХЭ, наличие статистически значимых ассоциаций микробиологических, ультразвуковых, гистероскопических и морфологических признаков болезни с клинико-анамнестическими данными.

## ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕПЦИИ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ СОМАТИЧЕСКОЙ И АКУШЕРСКО- ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

### 4.1. Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных в когорте практически здоровых женщин и больных хроническим эндометритом

Детальный анализ клинико-анамнестических данных в когортах здоровых женщин и больных с хроническим эндометритом позволил выявить следующие особенности: средний возраст пациенток в исследуемых группах составил  $30,9 \pm 7,1$  г. Анализ хронической воспалительной патологии органов репродуктивной системы показал, что в группе здоровых женщин болеющих хроническим сальпингитом, аднекситом, цервицитом нет, хронический цервицит закончился хирургическим лечением шейки матки у  $6,06 \pm 8,46$  % (2) пациенток ( $\chi^2 = 0,52$ ;  $p = 0,5$ ).

Статистически значимых нарушений со стороны менструальной функции в I группе не выявлено; пролиферативные заболевания репродуктивных органов, такие как лейомиома, были у  $6,06 \pm 8,5$  % женщин, аденомиоз не выявлен, ДДМЖ – у  $15,15 \pm 12,7$  % пациенток. Анализ репродуктивного анамнеза в данной группе выявил следующие особенности: роды имели  $33,3 \pm 16,7$  % (11) женщин, до 5 недель гестации выкидыши были у  $15,15 \pm 12,7$  % (5) ( $\chi^2 = 3,46$ ;  $p = 0,06$ ), не выявлено случаев неразвивающейся беременности. Медицинские аборты делали  $24,24 \pm 15,2$  % (8) женщин ( $\chi^2 = 6,97$ ;  $p = 0,008$ ), и по частоте встречаемости данного признака в этой группе получена статистическая значимость. Более  $96,9 \pm 6,08$  % пациенток использовали барьерные методы контрацепции ( $\chi^2 = 58,3$ ;  $p < 0,001$ ).

Детальный анализ анамнестических данных в когорте больных с хроническим эндометритом (II группа пациенток) позволил выявить следующие особенности: имелась высокая частота воспалительных заболеваний органов малого та-



за, в частности, хронический аднексит выявлен в  $35,85 \pm 13,2$  % случаях, что по критерию  $\chi^2$  является статистически значимым ( $\chi^2 = 20,8$ ,  $p < 0,001$ ), хронический сальпингит – в  $37,74 \pm 13,4$  % ( $\chi^2 = 22,3$ ,  $p < 0,001$ ), хронический цервицит – в  $43,4 \pm 13,66$  % ( $\chi^2 = 26,9$ ,  $p < 0,001$ ). Сравнительный анализ результатов обследования пациенток I и II групп на вирус простого герпеса I и II типа, цитомегаловирус, вирус папилломы человека не показал статистически достоверную разницу. Нарушения менструальной функции в виде АМК установлены у  $67,92 \pm 12,9$  % женщин ( $p < 0,001$ ) (рисунок 4.1).

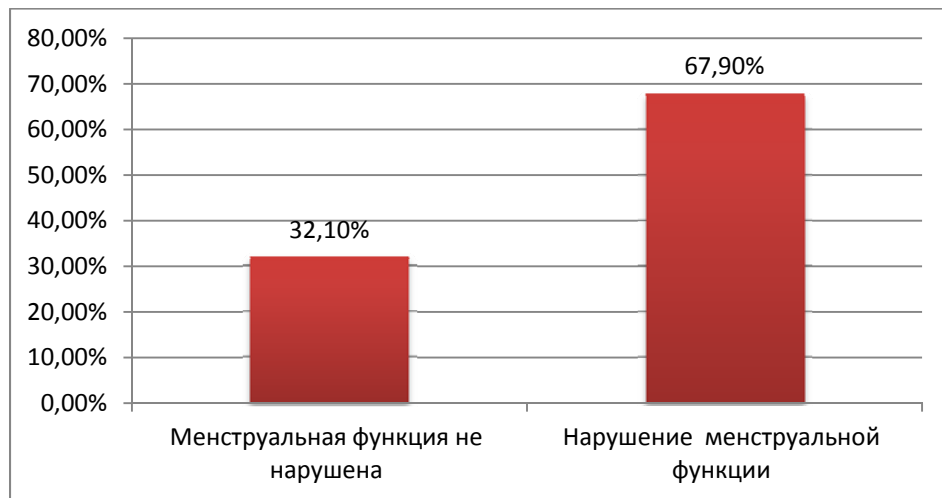


Рисунок 4.1 – Особенности менструальной функции у больных II группы

У  $35,85 \pm 13,2$  % больных с ХЭ наблюдалась высокая частота АМК в виде обильных менструаций ( $\chi^2 = 26,9$ ,  $p < 0,001$ ), у  $26,42 \pm 12,1$  % – в виде скудных, но более 8 дней менструаций ( $\chi^2 = 26,8$ ,  $p < 0,001$ ), в остальных случаях преобладали нерегулярные маточные кровотечения в межменструальном периоде (рисунок 4.2). У больных с эпизодами АМК в анамнезе выявлена высокая частота патологических выделений из половых путей ( $\chi^2 = 7,84$ ,  $p = 0,005$ , ОШ 6,61; 95 %ДИ 1,9; 23,1), расчет рисков формирования АМК на фоне нарушения микробиоты влагалища показал, что они высоки – ОР 3,07; 95 %ДИ 1,46; 6,46.

Больные с ХЭ имели более высокую частоту потери беременности в виде выкидыша в анамнезе, чем здоровые пациентки, особо отметим статистически значимую взаимосвязь между эпизодами АМК в анамнезе и случаями выкидыша по критерию  $\chi^2$  ( $p = 0,05$ ; ОШ 4,57; 95 % ДИ 1,21; 17,3), корреляция прямая  $r = 0,02$  ( $p < 0,05$ ).

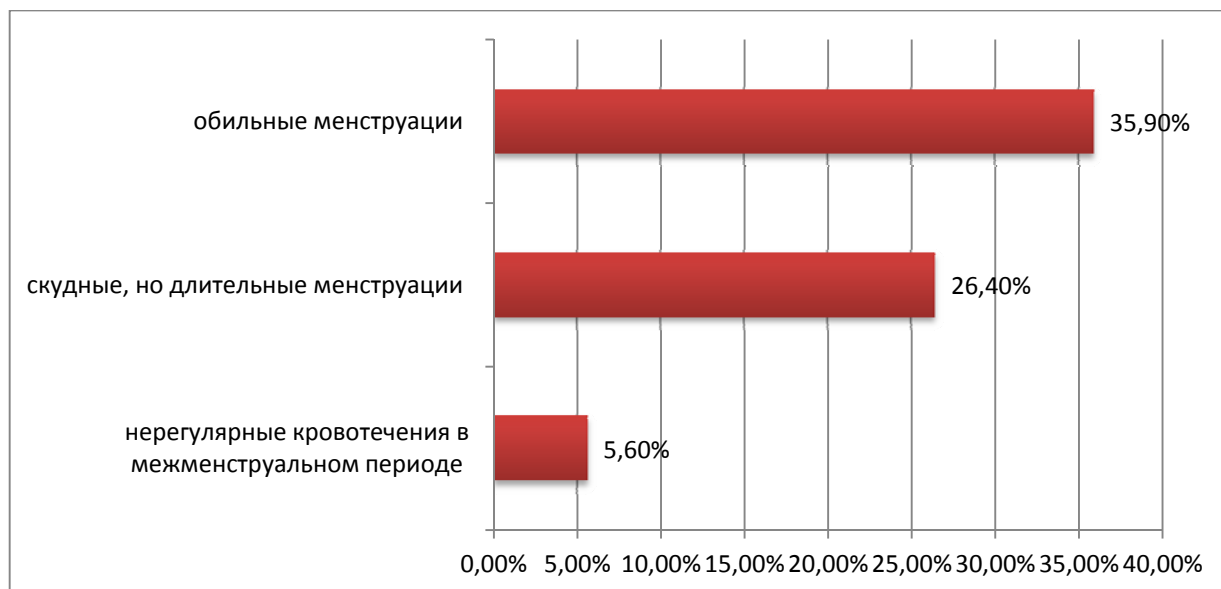


Рисунок 4.2 – Структура АМК у пациенток II группы

Сравнительная характеристика особенностей акушерско-гинекологического анамнеза пациенток двух групп продемонстрировала статистически значимое нарушение фертильности, высокую частоту встречаемости хронической воспалительной патологии органов малого таза у больных с ХЭ (таблица 4.1).

Таблица 4.1

**Сравнительная характеристика акушерско-гинекологического анамнеза у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин**

| №  | Признак                     | Группа I<br>(n = 33), % | Группа II<br>(n = 53), % | $\chi^2$ | p      | ОШ   | ДИ 95 %    |
|----|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|----------|--------|------|------------|
| 1  | Медицинский аборт           | 24,24±15                | 56,6±13,6                | 7,37     | 0,007* | 4,07 | 1,55; 10,6 |
| 2  | НБ                          | 0                       | 24,5±11,8                | 3,68     | 0,05*  | —    | —          |
| 3  | Выкидыш                     | 15,15±12                | 26,4±12,1                | 0,03     | 0,33   | 2,01 | 0,65; 6,23 |
| 4  | Бесплодие                   | 0                       | 56,6±13,6                | 15,7     | 0,001* | —    | —          |
| 5  | Роды                        | 33,33±16                | 37,8±13,4                | 0,86     | 0,03*  | 1,21 | 0,49; 3,02 |
| 9  | Хронический сальпингит      | 0                       | 37,7±13,4                | 7,47     | 0,006* | —    | —          |
| 10 | Хронический сальпингоофорит | 0                       | 35,8±13,2                | 6,85     | 0,009* | —    | —          |
| 11 | Хронический цервицит        | 0                       | 43,4±13,6                | 9,54     | 0,002* | —    | —          |

Примечание:  $p^*$  – при сравнении групп I и II выявлены статистически значимые различия между частотами встречаемости данного признака.

Среди пациенток с ХЭ при нарушении фертильности (бесплодие первичное и вторичное) неудачный исход ВРТ более чем 1 раз зафиксирован у  $41,5 \pm 13,5$  % (22) женщин ( $\chi^2 = 25,3$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 4.3).

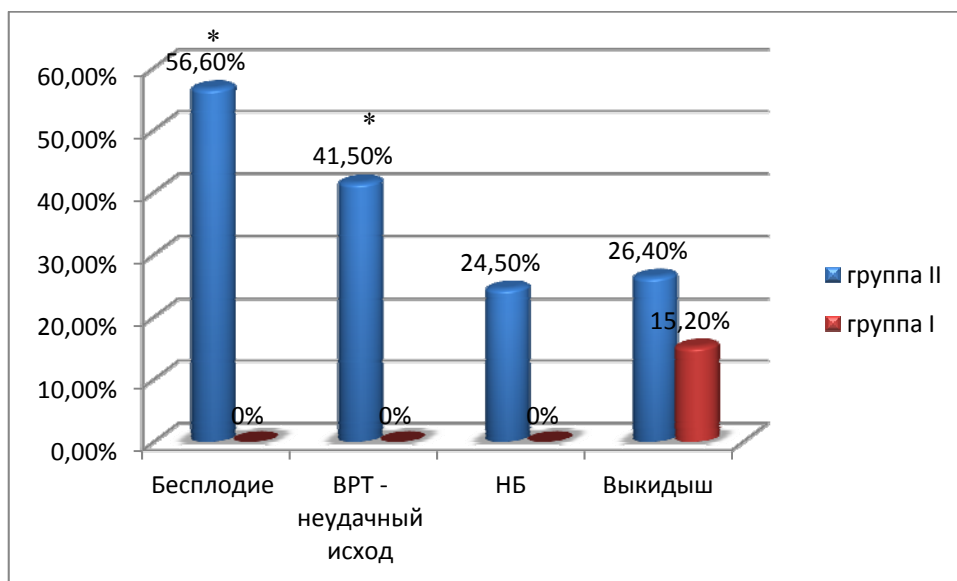


Рисунок 4.3 – Особенности репродуктивного анамнеза у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин (\* –  $p < 0,001$ )

Анализ экстрагенитальной патологии в группах показал, что у больных с ХЭ выявлена высокая частота патологии органов пищеварения, мочевыводящих путей и органов дыхания (таблица 4.2).

**Таблица 4.2**

**Сравнительная характеристика значимой соматической патологии у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин**

| Признак                         | Группа I<br>(n = 33), % | Группа II<br>(n = 53), % | $\chi^2$ | p      | ОШ   | 95 % ДИ     |
|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------|--------|------|-------------|
| Синдром кишечной диспепсии      | 3,03±6,06               | 67,9±12,9                | 32,3     | 0,001* | 67,8 | 8,53; 538,2 |
| Хронический холецистит          | 3,03±6,06               | 64,2±13,2                | 28,9     | 0,001* | 57,3 | 7,24; 452,7 |
| Хронический панкреатит          | 9,09±10,2               | 26,4±12,2                | 2,83     | 0,09   | 3,59 | 0,94; 13,64 |
| Синдром желудочной диспепсии    | 2,12±11,5               | 56,6±13,7                | 15,03    | 0,001* | 9,46 | 2,91; 30,7  |
| Хронический тонзиллит           | 6,06±8,46               | 30,2±12,6                | 5,77     | 0,016* | 6,70 | 1,43; 31,4  |
| ИМП, хронический уретрит/цистит | 0                       | 52,8±13,8                | 13,7     | 0,001* | –    | –           |
| Аллергия на АБ                  | 8,18±13,6               | 35,8±13,2                | 2,28     | 0,13   | 2,51 | 0,88; 7,17  |

Примечание: \* – при сравнении групп I и II выявлены статистически значимые различия между частотами встречаемости данного признака.

Стоит обратить внимание на статистически значимую разницу в отсутствии патологии органов пищеварения у пациенток в группах: 32,6 % женщин с ХЭ не имели болезней ЖКТ против 72,7 % практически здоровых женщин ( $p < 0,001$ ) (рис. 4.4).

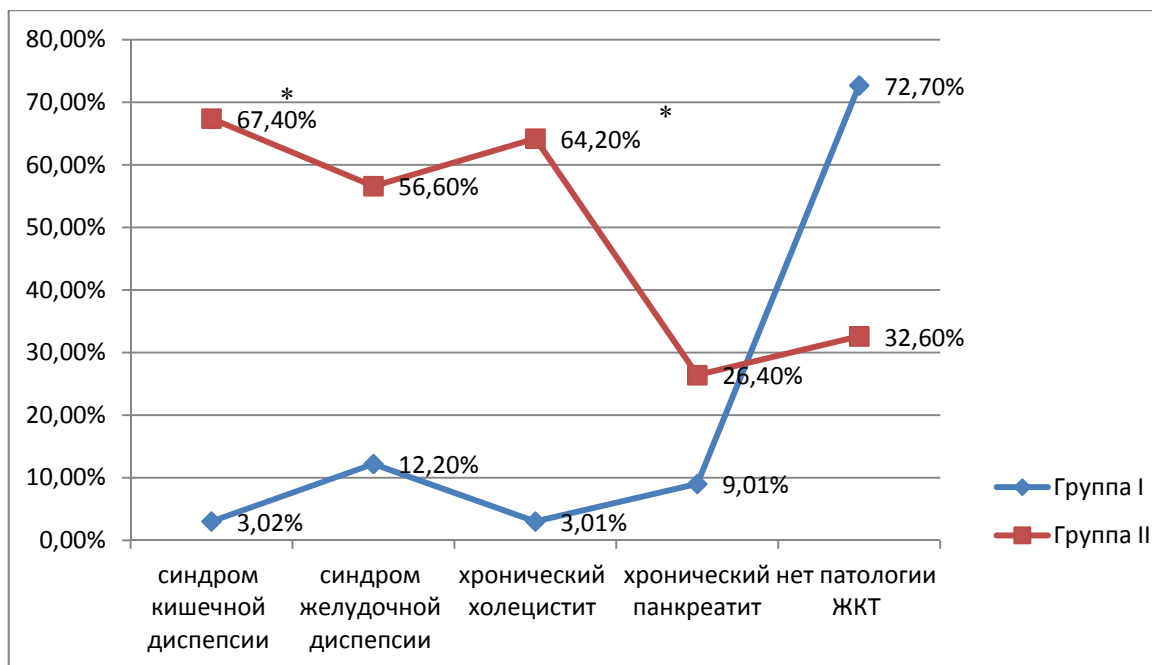


Рисунок 4.4 – Патология органов пищеварения у обследуемых

#### 4.2. Исследование микробиоты кишечника в когортах здоровых женщин и больных с хроническим эндометритом, оптимизация диагностики патологии ЖКТ у больных ХЭ

Результаты исследования микробиоты кишечника в группах показали, что у женщин с ХЭ (II группа) имеются более значительные нарушения микробиоты кишечника (таблица 4.3).

Выявлено снижение в обеих группах количества анаэробных представителей нормобиоты: у пациенток I группы содержание бифидобактерий (*Bifidobacterium bif.*) соответствовало  $10^{8\pm1}$  КОЕ/г, II –  $10^{4\pm1}$  КОЕ/г (референтные значения –  $10^9$ – $10^{10}$  КОЕ/г).

У пациенток обеих групп выявлено снижение количества бактероидов ниже референтных значений (менее  $10^9$ – $10^{10}$  КОЕ/г), фузобактерий –  $10^8$ – $10^9$  КОЕ/г, пептострептококков – ниже  $10^9$ – $10^{10}$  КОЕ/г. У практически здоровых женщин

I группы не обнаружен *Clostridium* в кишечной микробиоте, в группе больных с ХЭ рост *Clostridium* наблюдался более чем у 20 % женщин до  $10^{5\pm1}$  КОЕ/г.

Таблица 4.3

**Особенности изменения микробиоты кишечника  
у практически здоровых (I группа) и больных  
(II группа) ХЭ женщин**

| № | Признак                                | Группа I<br>(n = 33), % | Группа II<br>(n = 53), % | $\chi^2$ | p      | ОШ   | 95 %<br>ДИ     |
|---|----------------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------|--------|------|----------------|
| 1 | Дефицит<br><i>Bifidobacterium bif.</i> | 7<br>(21,2 %)           | 43<br>(81,1 %)           | 25,9     | 0,001* | 27,7 | 5,97;<br>128,8 |
| 2 | Дефицит<br><i>Lactobacillus</i>        | 2<br>(6,0 %)            | 34<br>(64,2 %)           | 27,6     | 0,001* | 15,9 | 5,41;<br>47,11 |

Примечание: \* – при сравнении групп I и II выявлены статистически значимые различия между частотами встречаемости данного признака.

По содержанию в кишечной микробиоте факультативно-анаэробной микрофлоры пациентки двух групп имели отличие. В I группе у 51,5 % (17) женщин наблюдалось достаточное количество *Escherichia coli* в кишечной микрофлоре, у 36,6 % (12) обнаружены *E. coli* с гемолитическими свойствами – до 10 КОЕ/г (рисунок 4.5).

Во II группе 39,6 % (21) пациенток имели достаточное количество *E. coli* в кишечной микробиоте; в  $24,5\pm 11,8$  % (13) случаев ( $\chi^2 = 12,6$ ;  $p < 0,001$ ) выявлена патологическая обсеменённость кишечника гемолитической формой *E. coli*, в  $33,9\pm 11,8$  % случаях ( $\chi^2 = 19,3$ ;  $p < 0,001$ ) обнаружена *E. coli* лактозонегативной формы (в  $10^{3\pm 1}$  КОЕ/г) (рисунок 4.6). Анализ выявленных изменений показал, что в группе женщин с ХЭ статистически чаще отмечается присутствие в кишечной микробиоте *E. coli* лактозонегативной и неподвижной форм (рисунок 4.7).

Присутствие в кишечной микробиоте грибов рода *Candida albicans* у больных II группы выявлено в  $43,4\pm 13,7$  % (23) случаев ( $\chi^2 = 26,8$ ;  $p < 0,001$ ) до  $10^{4\pm 1}$  КОЕ/г, у пациенток I группы – в  $27,3\pm 15,8$  % (9) ( $\chi^2 = 8,23$ ;  $p = 0,004$ ) менее чем в  $10^{2\pm 1}$  КОЕ/г. Бактерии *Streptococcus sp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* были обнаружены лишь у пациенток II группы (рисунок 4.8).

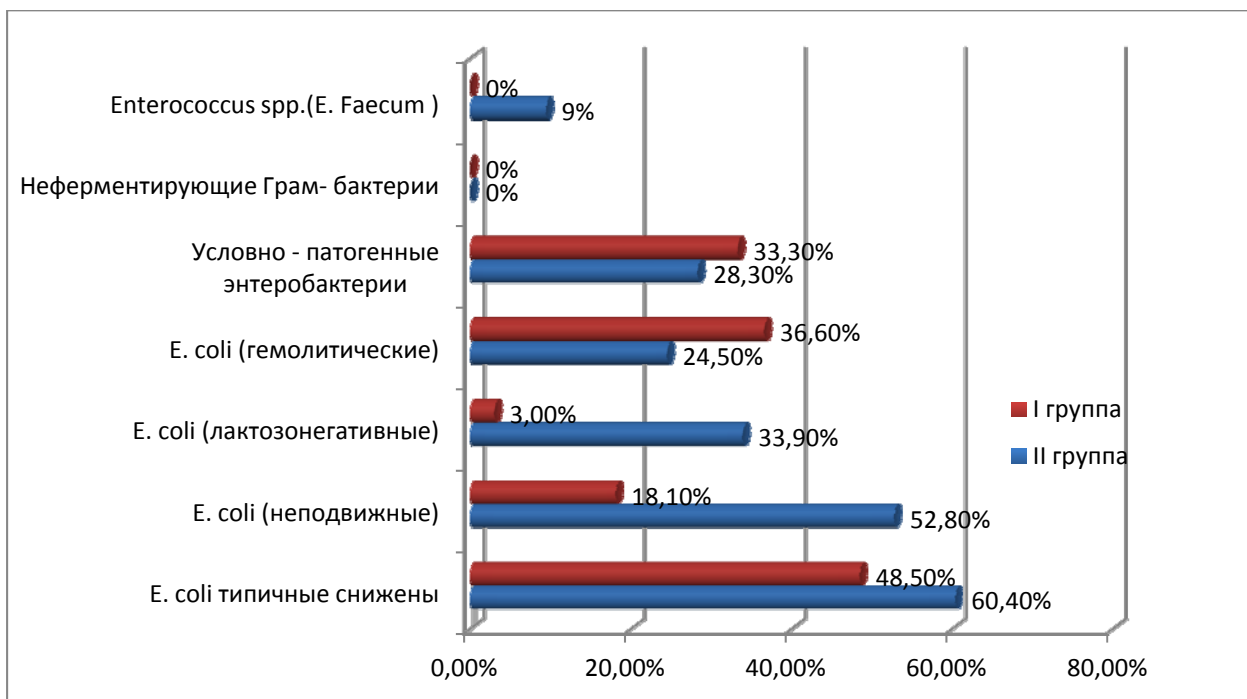


Рисунок 4.5 – Факультативно-анаэробная микрофлора в кишечнике у пациенток I и II групп

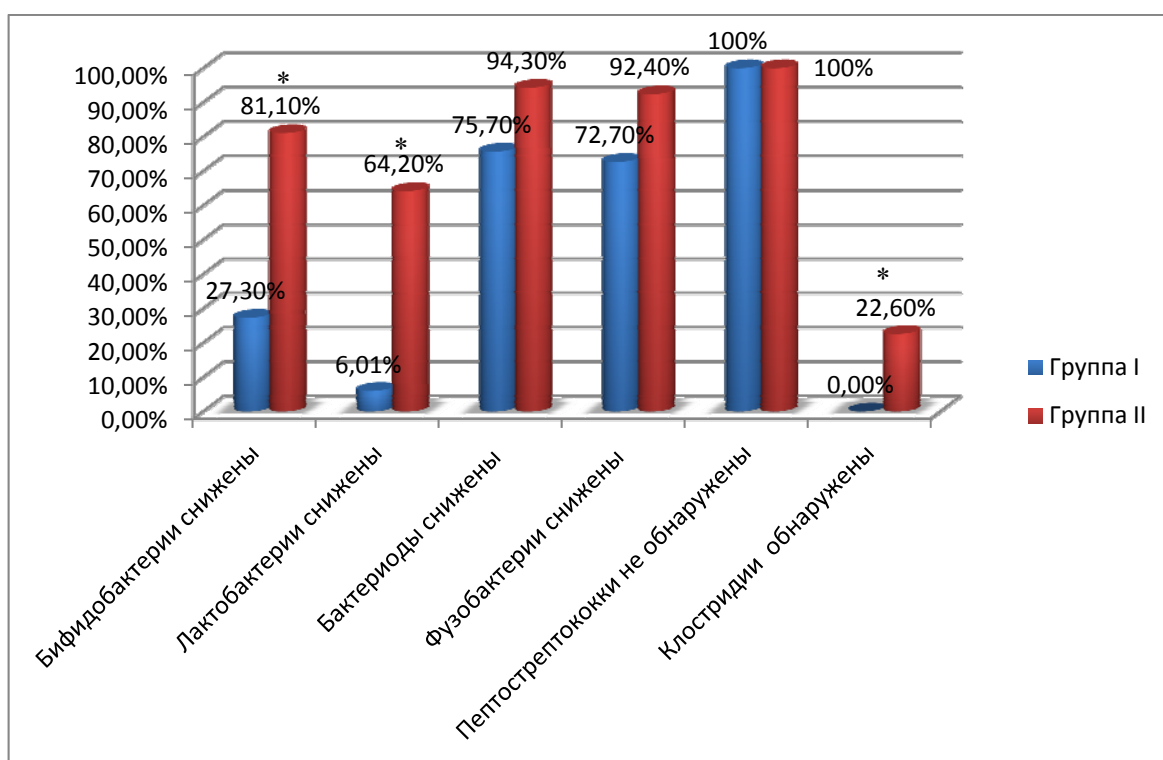


Рисунок 4.6– Особенности микробного пейзажа кишечной микробиоты у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин (\* –  $p < 0,001$ )

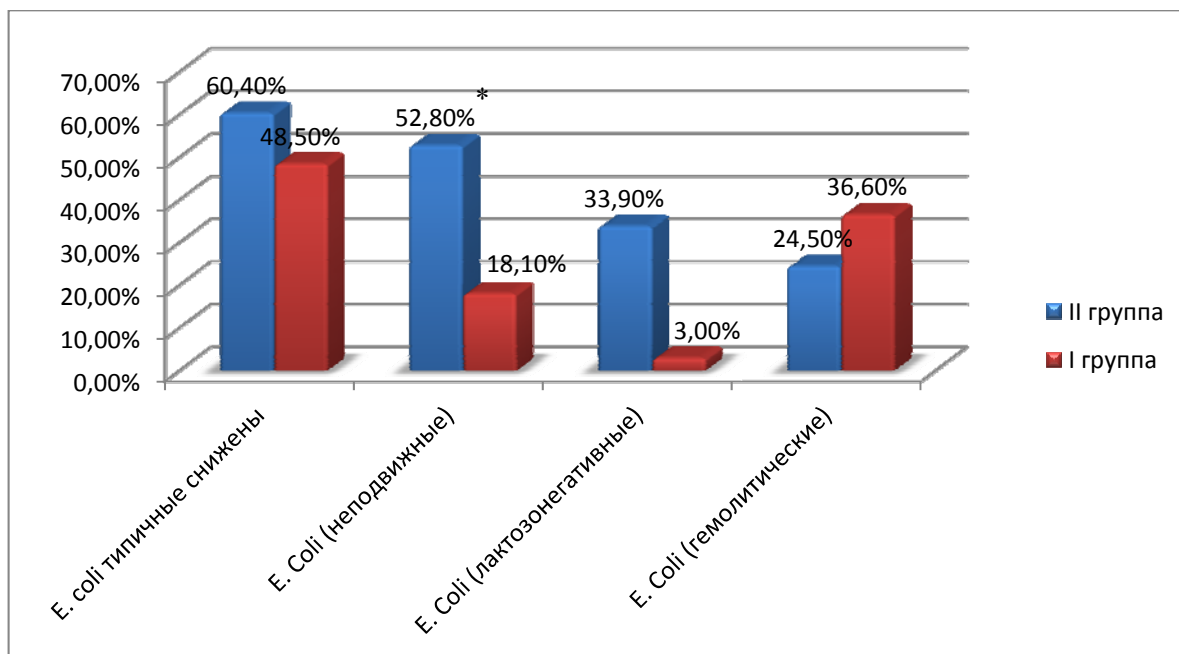


Рисунок 4.7 – Композитный состав бактерий *E. coli* в кишечнике у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин (\* –  $p < 0,0001$ )

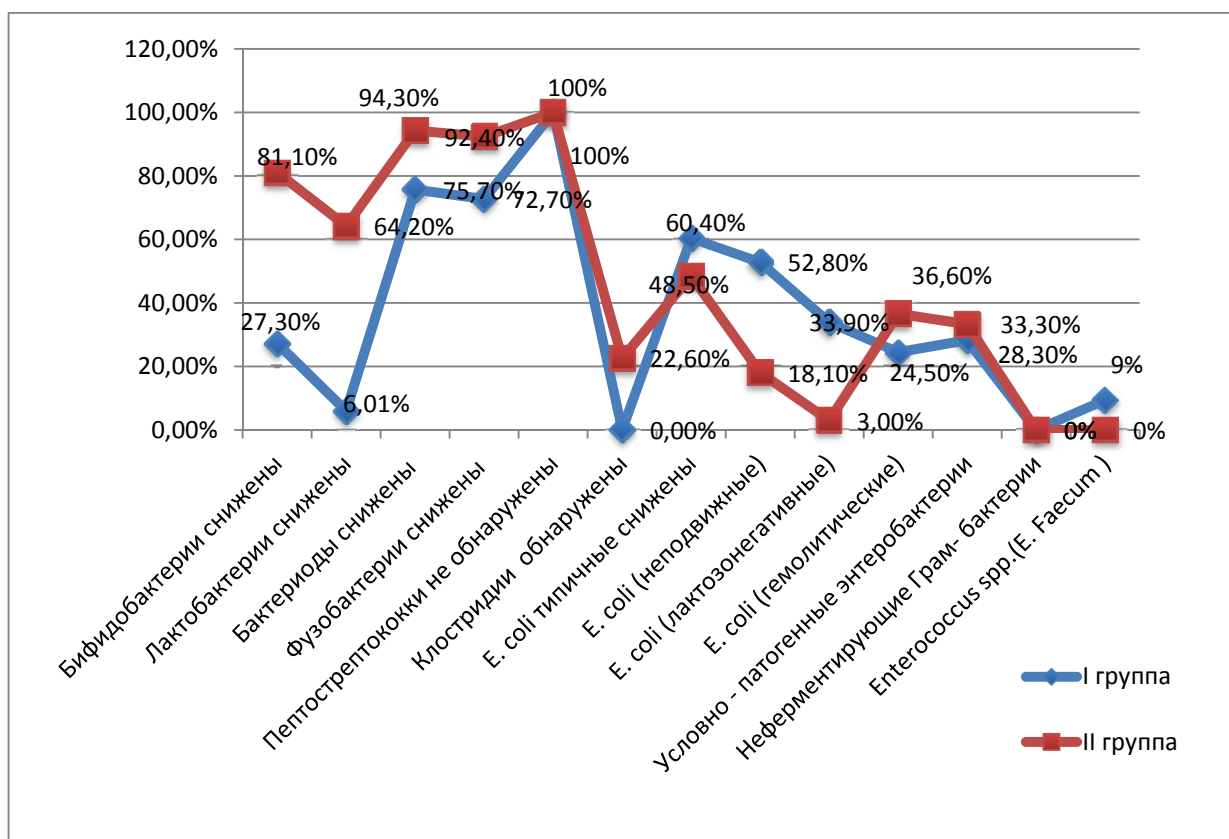


Рисунок 4.8 – Тренд микробного пейзажа кишечника у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин

При анализе результатов чувствительности к АБ *E. coli* лактозонегативной, *E. coli* неподвижной и *E. coli* гемолитической форм установлено, что в преобладающем числе случаев чувствительность имеется к препаратам группы цефалоспоринов ( $57,6 \pm 17,5$  %,  $p < 0,001$ ), аминогликозидов ( $51,5 \pm 17,7$  %,  $p < 0,001$ ), к пенициллинам ( $15,1 \pm 12,7$ ,  $\chi^2 = 3,46$ ,  $p = 0,063$ ); в  $81,8 \pm 13,6$  % случаев имеется чувствительность к бактериофагам ( $\chi^2 = 4,58$ ,  $p = 0,03$ ), что указывает на высокую возможность использования препаратов данной группы в терапии больных с ХЭ.

Статистически значимые корреляционные связи между наличием *E. coli* лактозонегативной, *E. coli* неподвижной и *E. coli* гемолитической в I группе пациенток с соматическими или акушерско-гинекологическими патологиями практически отсутствовали. У женщин I группы не выявлена высокая частота ассоциации изменения микробиоты кишечника с клинико-анамнестическими данными, отметим слабую корреляцию дефицита *Lactobacillus* в кишечной микрофлоре с проявлением синдрома кишечной диспепсии ( $r = 0,001$  ( $p < 0,05$ )), однако при критерии  $\chi^2$  между частотой встречаемости признака 1 и признака 2 достоверной связи нет ( $p = 0,07$ ). В таблице 4.4 приведены данные корреляционного анализа видового состава микроорганизмов кишечной микрофлоры у пациенток I группы с расчетами рисков развития нарушений.

Таким образом, у пациенток I группы при дефиците *Bifidobacterium bif.* выявлены статистически доказанные риски снижения количества типичных бактерий *E. coli* и увеличения количества условно-патогенных энтеробактерий, неподвижных видов *E. coli*; расчет рисков показал высокий риск формирования аллергических состояний при приеме антибиотиков в случае роста *Candida albicans* в кишечной микробиоте (ОР 5,625; 95 % ДИ 2,13; 14,8).

У больных II группы получена прямая корреляционная связь с увеличением частоты роста бактерии *Clostridium* в кишечной микрофлоре и с патологической обсеменённостью кишечника *E. coli* гемолитической формы – ОР 4,923; 95 % ДИ 1,95; 12.



Таблица 4.4

## Корреляционный анализ микроорганизмов кишечной микрофлоры пациентов I группы

| Признак 1                                      | Признак 2                                              | Коэффициент сопряженности | Значимость коэффициента сопряженности | $\chi^2$ | p       | ОШ    | ОШ 95 % ДИ  | ОР    | ОР 95 % ДИ |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|----------|---------|-------|-------------|-------|------------|
| <i>E. coli</i> типичные снижены                | количество условно-патогенных энтеробактерий увеличено | 0,47                      | $r = 0,006^*$                         | 5,48     | 0,02**  | 9,64  | 1,63; 5,04  | 2,57  | 1,31; 5,04 |
| <i>E. coli</i> гемолитические                  | количество условно-патогенных энтеробактерий увеличено | -0,53                     | $r = 0,001^*$                         | 4,16     | 0,04**  | 0,00  | —           | 0,000 | —          |
| Количество <i>Bifidobacterium bif.</i> снижено | количество <i>E. coli</i> типичных снижено             | 0,50                      | $r = 0,003^*$                         | 6,02     | 0,01**  | 16    | 1,69; 151,1 | 8,5   | 1,19; 60,5 |
|                                                | <i>E. coli</i> неподвижные                             | 0,42                      | $r = 0,02^*$                          | 3,57     | 0,05    | 8,8   | 1,25; 62,2  | 3,6   | 1,36; 9,52 |
|                                                | <i>Candida albicans</i>                                | -0,38                     | $r = 0,03^*$                          | 1,39     | 0,24    | 0,00  | —           | 0,000 | —          |
| <i>E. coli</i> лактозонегативные               | количество условно-патогенных энтеробактерий увеличено | 0,58                      | $r = 0,001^*$                         | 8,42     | 0,004** | 17,5  | 2,61; 117,3 | 7,0   | 1,74; 28,2 |
| <i>E. coli</i> неподвижные                     | <i>E. coli</i> неподвижные                             | 0,38                      | $r = 0,03^*$                          | 0,58     | 0,4     | —     | —           | —     | —          |
|                                                | количество условно-патогенных энтеробактерий увеличено | 0,50                      | $r = 0,003^*$                         | 5,73     | 0,02**  | 17,5  | 1,7; 18     | 10,0  | 1,31; 75,5 |
|                                                | количество <i>E. coli</i> типичных снижено             | -0,46                     | $r = 0,007^*$                         | 5,02     | 0,03**  | 0,075 | 0,01; 0,7   | 0,13  | 0,02; 0,95 |
| <i>Candida albicans</i>                        | <i>E. coli</i> гемолитическая                          | 0,53                      | $r = 0,002^*$                         | 6,98     | 0,009** | 13,3  | 2,08; 84,9  | 6,13  | 1,51; 24,9 |
|                                                | количество <i>Bifidobacterium bif.</i> снижено         | -0,38                     | $r = 0,03^*$                          | 1,386    | 0,24    | 0,000 | —           | 0,00  | —          |
|                                                | аллергия на АБ                                         | 0,59                      | $r = 0,001^*$                         | 8,42     | 0,004** | 28,8  | 2,62; 315,4 | 5,63  | 2,13; 14,8 |

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели; \* – коэффициент корреляции является статистически значимым ( $p < 0,05$ ); \*\* $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака от 0. Результаты представлены в виде оценки доли признака ( $Q$ ) с 95%-ным доверительным интервалом ( $Q \pm q$ ).

В данной группе пациенток установлена прямая корреляционная связь между наличием аллергии на АБ в анамнезе и увеличением количества условно-патогенных энтеробактерий в кишечной микрофлоре ( $r = 0,02$ ,  $p < 0,05$ ), формируются высокие риски развития патологии органов пищеварения у женщин с ХЭ ( $p < 0,05$ ; ОШ 4,2; ОШ 95 % ДИ 1,19; 14,8; ОР 2,28, ОР 95 % ДИ 1,16; 4,47).

Рост бактерии *Clostridium* в кишечной микробиоте напрямую коррелировал с ростом *E. coli* неподвижных форм ( $r = 0,05$ ;  $p < 0,05$ ), таблица 4.5. Уменьшение количества лактобактериальной флоры у больных II группы отрицательно коррелировало с ростом *Clostridium* ( $r = -0,03$ ,  $p < 0,05$ ,  $\chi^2 = 3,57$ ;  $p = 0,05$ ; ОШ 0,24; 95 % ДИ 0,06; 0,88). Снижение количества *E. coli* типичных форм сопровождалось увеличением случаев роста *E. coli* лактозонегативной формы ( $r = 0,02$ ; ОР 0,42; 95 % ДИ 0,19; 9,1). Стоит отметить увеличение частоты обсеменённости кишечника гемолитической формой *E. coli* у больных при снижении количества *Bifidobacterium bif.* ( $r = 0,04$ ; ОШ 17,5; 95 % ДИ 0,05; 0,98).

Корреляционный анализ показал достоверные, статистически значимые связи между изменением микробиоты кишечника и отягощённым соматическим и гинекологическим анамнезом у больных с ХЭ. Пациентки с НБ в анамнезе статистически значимо часто имели уменьшение микробной массы *Bifidobacterium bif.* в кишечнике ( $p < 0,013$ , ОШ 0,130; 95 % ДИ 0,03; 0,58;  $r = 0,003$ ) и увеличение частоты роста *Clostridium* по критерию  $\chi^2$  ( $p < 0,001$ ; ОШ 11,20; 95 % ДИ 2,61; 48,1).

Больные с АМК достоверно чаще имели снижение *Bifidobacterium bif.* в кишечной микробиоте (ОШ 0,160; ОШ 95 % ДИ 0,04; 0,75; ОР 0,693; ОР 95 % ДИ 0,48; 0,99;  $r = 0,01$  ( $p < 0,03$ )).

У больных во II группе обнаружена статистически значимая связь между частотой синдрома желудочной диспепсии в анамнезе и обсеменённостью гемолитической *E. coli* кишечника по критерию  $\chi^2$  ( $p = 0,013$ ; ОШ 0,144; 95 % ДИ 0,03; 0,62), расчет рисков показал достоверность – ОР 0,342, ОР 95 % ДИ 0,12; 0,94. Больные с синдромом кишечной диспепсии имели прямую корреляционную связь с увеличением массы условно-патогенных энтеробактерий в кишечной микробиоте ( $r = 0,04$  ( $p < 0,05$ )).

Таблица 4.5

## Корреляционный анализ микроорганизмов кишечной микрофлоры пациентов II группы

| Признак 1                                  | Признак 2                                       | Коэффициент сопряженности | Значимость коэффициента сопряженности | $\chi^2$ | p       | ОШ    | ОШ 95 % ДИ     | ОР    | ОР 95 % ДИ    |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|----------|---------|-------|----------------|-------|---------------|
| <i>Clostridium</i>                         | <i>E. coli</i> лактозонегативные                | -0,4                      | <i>r</i> = 0,002*                     | 3,49     | 0,06    | 9,64  | –              | 0,000 | –             |
|                                            | <i>E. coli</i> гемолитические                   | 0,5                       | <i>r</i> = 0,001*                     | 10,2     | 0,001** | 11,2  | 2,61;<br>48,14 | 4,92  | 1,95;<br>12,4 |
|                                            | <i>E. coli</i> неподвижные увеличены            | 0,3                       | <i>r</i> = 0,05*                      | 2,83     | 0,09    | 4,07  | 0,97;<br>17,07 | 2,98  | 0,92;<br>9,61 |
| Дефицит <i>Lactobacillus</i>               | <i>Clostridium</i>                              | -0,3                      | <i>r</i> = 0,03*                      | 3,57     | 0,05**  | 0,24  | 0,06;<br>0,88  | 0,53  | 0,26;<br>1,08 |
|                                            | <i>E. coli</i> лактозонегативные                | 0,5                       | <i>r</i> = 0,001*                     | 7,47     | 0,006** | –     | –              | 2,19  | 1,52;<br>3,14 |
|                                            | <i>Klebsiella</i>                               | -0,4                      | <i>r</i> = 0,001*                     | 4,75     | 0,029** | 0,001 | –              | –     | –             |
| <i>E. coli</i> гемолитические              | Количество <i>Bifidobacterium bif.</i> снижено  | -0,3                      | <i>r</i> = 0,04*                      | 2,79     | 0,09    | 17,5  | 0,05;<br>0,98  | 0,37  | 0,15;<br>0,9  |
| <i>Candida albicans</i>                    | Количество <i>E. coli</i> неподвижных увеличено | -0,32                     | <i>r</i> = 0,02*                      | 4,11     | 0,04**  | 0,27  | 0,08;<br>0,84  | 0,48  | 0,24;<br>0,93 |
| Количество <i>E. coli</i> типичных снижено | Количество <i>E. coli</i> неподвижных увеличено | 0,6                       | <i>r</i> = 0,001*                     | 13,8     | 0,001** | 12,75 | 3,3;<br>49,26  | 2,69  | 1,48;<br>4,48 |

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели; \* – коэффициент корреляции является статистически значимым ( $p < 0,05$ ); \*\* $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака от 0. Результаты представлены в виде оценки доли признака ( $Q$ ) с 95 %-ным доверительным интервалом ( $Q \pm q$ ).

Пациентки с хроническим тонзиллитом в анамнезе имели прямую ассоциацию с увеличением массы *E. coli* неподвижной формы в кишечной микробиоте ( $r = 0,04$  ( $p < 0,05$ )).

Таким образом, исследование микробиоты кишечника продемонстрировало высокую частоту дисбиоза кишечника у больных с ХЭ, выявлены ассоциации нарушения микрофлоры с отягощенным гинекологическим анамнезом (АМК, НБ), с отягощённым соматическим анамнезом (синдром кишечной диспепсии, синдром желудочной диспепсии, хронический тонзиллит). Результаты исследования позволяют говорить о необходимости оптимизирования диагностики болезни органов пищеварения и исследования кишечной микробиоты у больных с ХЭ.

#### **4.3. Исследование микробиоты мочевыводящих путей в когортах практически здоровых женщин и больных с хроническим эндометритом, оптимизация диагностики патологии мочевыводящих путей у больных с ХЭ**

В I группе пациенток отсутствовали женщины с неспецифическим уретритом или хроническим циститом в анамнезе; оценка результатов общего анализа мочи (микроскопическое исследование) не показала патологических отклонений. Бактериологический посев мочи выявил следующие особенности: без учета микробной нагрузки рост микроорганизмов не получен в  $21,2 \pm 14,5$  % (7) образцов, в  $78,79 \pm 14,5$  % (26) отмечался рост бактерий ( $\chi^2 = 39,6$ ,  $p < 0,001$ ), микробная нагрузка не превышала 10 КОЕ/мл. Анализ микробиоты мочи практически здоровых обследуемых показал, что из 26 образцов с положительным ростом в 22 случаях наблюдалась *E. coli* менее чем 10 КОЕ/мл; у данных пациенток в 11 случаях ( $33,5 \pm 16,7$  %) была выделена патогенная кишечная палочка с гемолитическими свойствами, в 5 ( $15,1 \pm 12,7$  %) случаях *E. coli* сочеталась с ростом с других *Enterobacteriaceae* (менее чем 10 КОЕ/мл) ( $p = 0,06$ ), в 4 ( $12,1 \pm 11,5$  %) образцах обнаружен рост *Lactobacillus sp.* менее чем  $10^2$  КОЕ/мл.

До  $52,8 \pm 13,7$  % (28) пациенток во II группе в анамнезе имели ИМП, неспецифический уретрит или хронический цистит, что статистически значимо больше, чем в I группе женщин ( $\chi^2 = 35,4$ ,  $p < 0,001$ ). Анализ результатов общего анализа

мочи показал, что среднее количество лейкоцитов не превышало референтные значения, однако медиана была выше ( $4 \pm 1,5$  лейкоцита в поле зрения), чем в группе практически здоровых женщин. При микроскопическом исследовании бактерии визуализировались в 19 образцах мочи. Анализ бактериологического посева мочи показал рост микробов в  $75,5 \pm 11,8$  % (40) случаев, микробная нагрузка – от  $10^{2 \pm 1}$  до  $10^{5 \pm 1}$  КОЕ/мл, в  $24,5 \pm 11,8$  % (13) случаев моча была стерильной ( $\chi^2 = 61,1$ ,  $p < 0,001$ ).

Анализ микробного пейзажа взятого биологического материала внутри группы показал, что у большинства больных преобладал рост бактерии *E. coli*, типичные и неподвижные формы, – до  $24,5 \pm 11,8$  % (13) ( $\chi^2 = 12,6$ ;  $p < 0,001$ ), гемолитическая форма – до  $24,5 \pm 11,8$  % (13) ( $\chi^2 = 12,6$  ( $p < 0,001$ ), в  $13,21 \pm 9,3$  % (7) случаев обнаружен рост MRSE *Staphylococcus epidermidis* и *Klebsiella pneumoniae* ( $\chi^2 = 5,51$ ,  $p = 0,02$ ) (рис. 4.9).

Особенность микробного пейзажа мочи женщин II группы заключалась в следующем: в  $24,5 \pm 1$  % образцов имелся рост кишечной палочки, в  $24,5$  % – рост патогенной *E. coli* гемолитической формы, в 13 % случаях выявлен патоген MRSE *Staphylococcus epidermidis*, в  $13,2$  % – *Klebsiella*.

Во всех случаях присутствия *Klebsiella pneumoniae* в моче имелось сочетание его с *E. coli* гемолитической формы, в  $3,7 \pm 5,2$  % (2) отмечено сочетание роста *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus agalactiae* – группа В ( $p = 0,4$ ), в  $9,43 \pm 8,06$  % (5) – *Enterobacteriaceae* и *E. coli* неподвижной формы ( $p = 0,067$ ), в  $5,6 \pm 6,3$  % (3) ( $p = 0,24$ ) обнаружен *Staphylococcus warneri* менее чем в  $10^2$  КОЕ/мл (рисунок 4.10).

Получена высокая частота чувствительности выявленных бактерий-патогенов в моче к фагопрепаратам по критерию  $\chi^2$  ( $p = 0,04$ ), в частности, бактерий *Streptococcus agalactiae* группы В и *Klebsiella*.

Таким образом, при сравнении групп между собой рост бактерий в моче выявлен у большинства обследуемых (в группе как практически здоровых, так и больных с ХЭ) ( $\chi^2 = 0,008$ ;  $p = 0,9$ ), однако при сравнении результатов микробной нагрузки в КОЕ/мл у больных с ХЭ (кроме *Lactobacillus*) превалирует рост бактерий от  $10^2$  до

$10^{5\pm1}$  КОЕ/мл, а в группе практически здоровых пациенток – менее чем 10 КОЕ/мл ( $\chi^2 = 24,6$ ;  $p < 0,001$ ; ОР 2,77). Высокая частота присутствия бактерий кишечной микрофлоры у больных с ХЭ свидетельствует о необходимости оптимизации у них исследования микробиоты мочевыводящих путей.

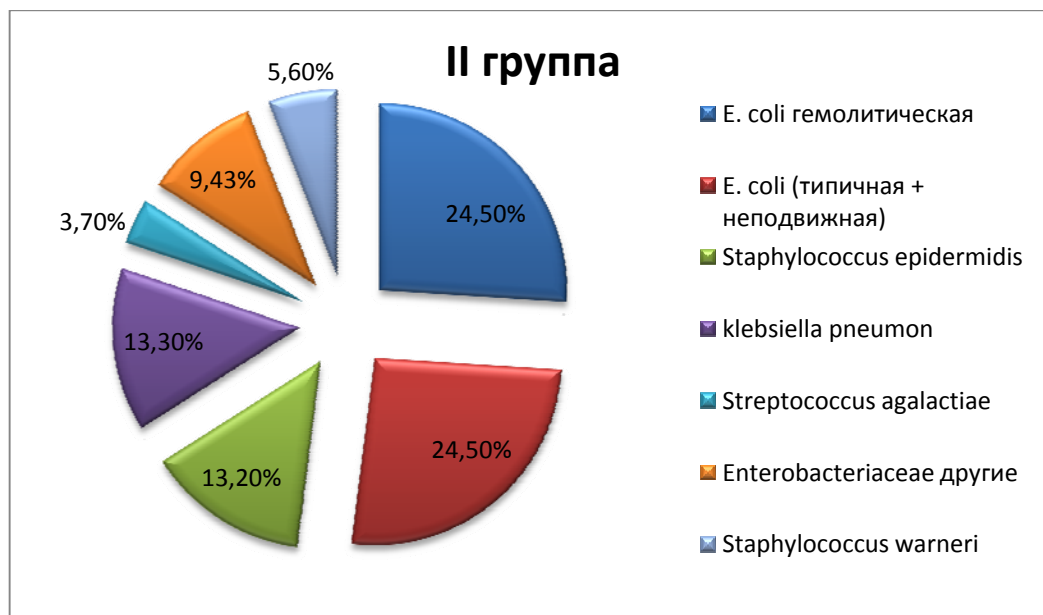


Рисунок 4.9 – Результаты микробиологического исследования мочи у больных II группы

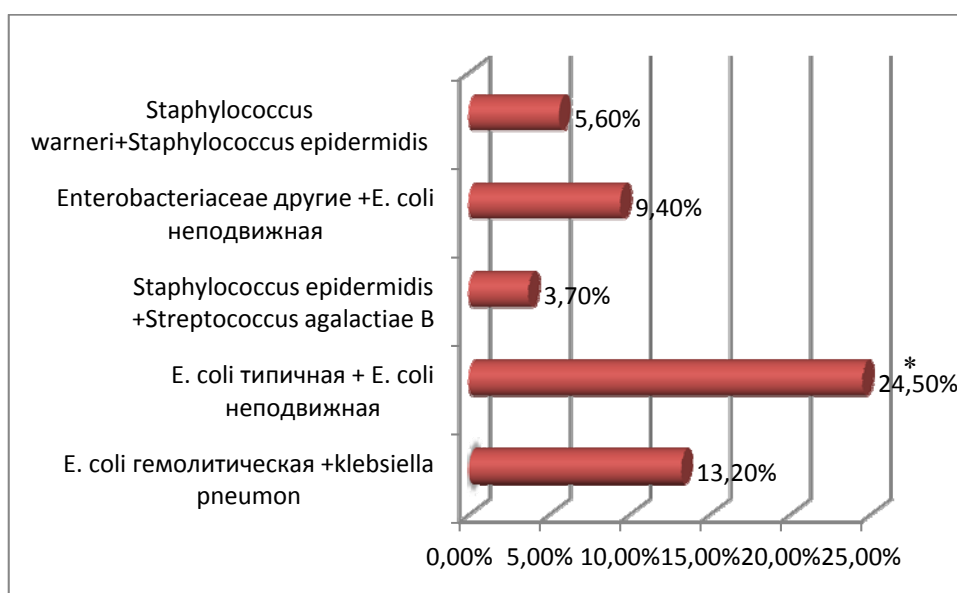


Рисунок 4.10 – Сочетанный рост бактерий в образцах мочи во II группе больных (\* –  $p < 0,001$ )

#### 4.4. Исследование микробиоты полости матки и цервикального канала у больных с хроническим эндометритом и практически здоровых женщин

Методом ПЦР у обследуемых женщин в группах не выявлены микроорганизмы специфической этиологии, хотя в анамнезе до  $28,3 \pm 12,4$  % (15) пациенток II группы имели ИППП ( $\chi^2 = 4,63$ ;  $p = 0,031$ ; ОР 1,868; ОР 95 % ДИ 1,5; 2,3). Микроскопические методы исследования влагалищной микрофлоры в группах показали, что у пациенток I группы количество полиморфно-ядерных лейкоцитов не превышало 20 в поле зрения, эпителиоциты не преобладали над лейкоцитами; во II группе больных выявлено преобладание значимой лейкоцитарной реакции во влагалище, в частности, степень чистоты влагалищного мазка у  $45,24 \pm 15,5$  % (25) больных оценена как III и IV ( $\chi^2 = 30,2$ ;  $p < 0,001$ ), с преобладанием полиморфно-ядерных лейкоцитов, со значительным увеличением количества эпителиоцитов.

Полученные результаты микробиологического исследования микробиоты цервикального канала обследованных женщин были классифицированы на три группы: первая группа – в посевах обнаружена *Lactobacillus*, вторая – выявлена флора, отличающиеся от *Lactobacillus*, третья – рост микрофлоры не наблюдается (рисунок 4.11).

Результаты бактериологического исследования в I группе пациенток показали, что микрофлора ЦК отсутствует («роста нет») в  $30,3 \pm 16,3$  % (10), в  $56,6 \pm 13,6$  % (30) – получен рост бактерий ( $\chi^2 = 32,30$ ;  $p < 0,001$ ), что подчёркивает статистически значимую разницу по частоте положительного роста микрофлоры ЦК у практически здоровых женщин. В ЦК рост нелактобациллярной микрофлоры выявлен в единичной микробной нагрузке – менее 10 КОЕ/мл, при этом особо отметим увеличение количества *E. coli* у 6 пациенток, из них у 1 (3 %) – *E. coli* с гемолитическими свойствами.

Бактериологические исследования микробиоты ЦК у пациенток II группы показали, что у  $33,9 \pm 13,5$  % (18) женщин среда стерильна («роста нет»), у  $66,04 \pm 13$  % (35) имеется рост бактерий ( $\chi^2 = 9,03$ ;  $p = 0,003$ ; ОШ 0,22; ОШ 95 % ДИ 0,09; 0,57), расчет рисков указывает на достоверность признаков – ОР 0,56; ОР95 % ДИ 0,32; 0,83 (рисунок 4.11). У больных с ХЭ в ЦК рост лактобацилляр-

ной микрофлоры выявлен в  $18,87 \pm 10,8$  % (10) случаев, что статистически значимо меньше, чем результаты практически здоровых пациенток ( $\chi^2 = 17,9$ ;  $p < 0,001$ ; ОШ 0,11; ОШ 95 % ДИ 0,04; 0,32), расчет рисков указывает на достоверность – ОР 0,39; ОР95 % ДИ 0,23; 0,67.

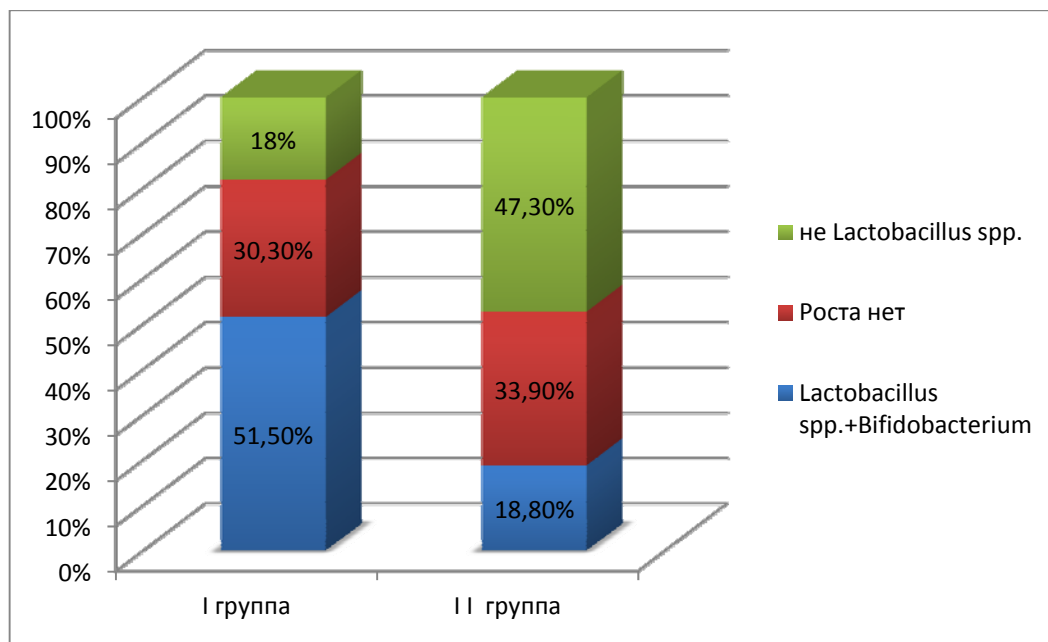


Рисунок 4.11 – Сравнительный анализ исследования микробиоты цервикального канала в группах (бактериологическое исследование)

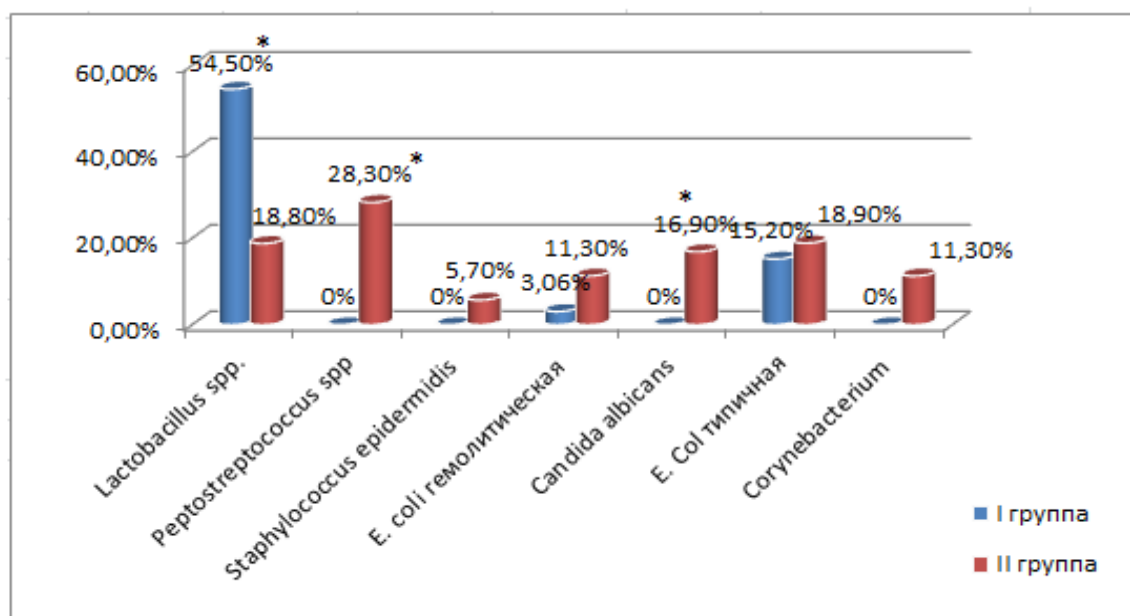


Рисунок 4.12 – Сравнительный анализ микробиоты ЦК у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин (\* –  $p < 0,001$ )



Во II группе обследуемых рост бактерии *E. coli* (типичная форма) имел место в  $18,9 \pm 10,7$  % (10) случаев, в  $11,3 \pm 8,7$  % (6) выявлена гемолитическая форма. У больных с ХЭ наблюдалось статистически значимое превосходство по частоте роста микроорганизмов *Peptostreptococcus spp.* ( $28,3 \pm 12,4$  %) в ЦК ( $\chi^2 = 4,63$ ;  $p = 0,03$ ) по сравнению с пациентками I группы (расчет рисков подтверждает достоверность (ОР 1,87; ОР95 % ДИ 1,5; 2,32)). Во II группе получена высокая чувствительность к бактериофагам по критерию  $\chi^2$  у больных с ростом гемолитической *E. coli* ( $p < 0,001$ ).

Результаты бактериологического исследования микробиоты полости матки в группах были классифицированы на три группы: первая группа – выделена *Lactobacillus*, вторая – получена флора, отличающаяся от *Lactobacillus*, третья – рост микрофлоры отсутствует (рисунок 4.13).

Бактериологическое исследование микробиоты полости матки в I группе пациенток позволило установить, что в  $66,7 \pm 16,7$  % (22) случаев имеется рост микрофлоры, в  $33,3 \pm 16,7$  % (11) она отсутствует ( $\chi^2 = 30,1$ ;  $p < 0,001$ ). Во II группе пациенток рост бактерий в полости матки зарегистрирован в  $66,1 \pm 13,05$  % (35) случаев, при этом лактобактериальная микрофлора выделена у 20,7 % (11), отсутствует рост – у 33,9 % (18) больных ( $\chi^2 = 49,3$ ;  $p < 0,001$ ).

Сравнительный анализ результатов бактериологического исследования полости матки в группах показал значительное преобладание случаев роста микрофлоры у пациенток в обеих группах ( $\chi^2 = 9,03$ ,  $p = 0,003$ ; ОШ 4,47; ОШ 95 % ДИ 1,76; 11,4), расчет рисков подтвердил достоверность – ОР 1,772; ОР95 % ДИ 1,21; 2,59.

В микробном пейзаже полости матки рост бактерии *Lactobacillus spp.* определен у  $54,5 \pm 17,7$  % (18) в I группе и у  $20,75 \pm 11,1$  % (11) во II, что свидетельствует о статистически значимом преобладании частоты роста данного микроба в полости матки у практически здоровых женщин ( $\chi^2 = 8,93$ ;  $p = 0,003$ ; ОШ 0,22; ОР 0,52; 95 % ДИ 0,32; 0,84).

Сравнительный анализ роста нелактобактериальной флоры в группах выявил статистические различия, в частности, рост *E. coli* имеется в I группе у 9 % (3) женщин против 38 % (20) во II группе ( $\chi^2 = 7,11$ ;  $p = 0,008$ ; ОШ 6,06; ОР 1,66;

95 % ДИ 1,25; 2,2). Рост грибковой микрофлоры (*Candida albicans*) в полости матки зафиксирован только у 16,9 % (9) пациенток II группы. По росту *Peptostreptococcus spp.* группы не отличались – у 9 % (3) в I группе против 9,4 % (5) – во II ( $\chi^2 = 0,10$ ;  $p = 0,74$ ).

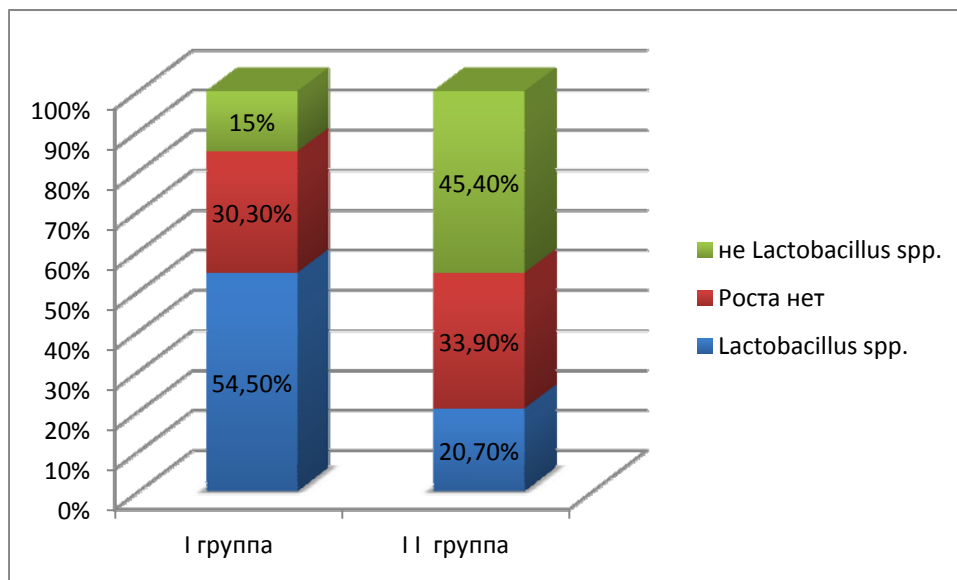


Рисунок 4.13 – Сравнительный анализ исследования микробиоты полости матки у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин

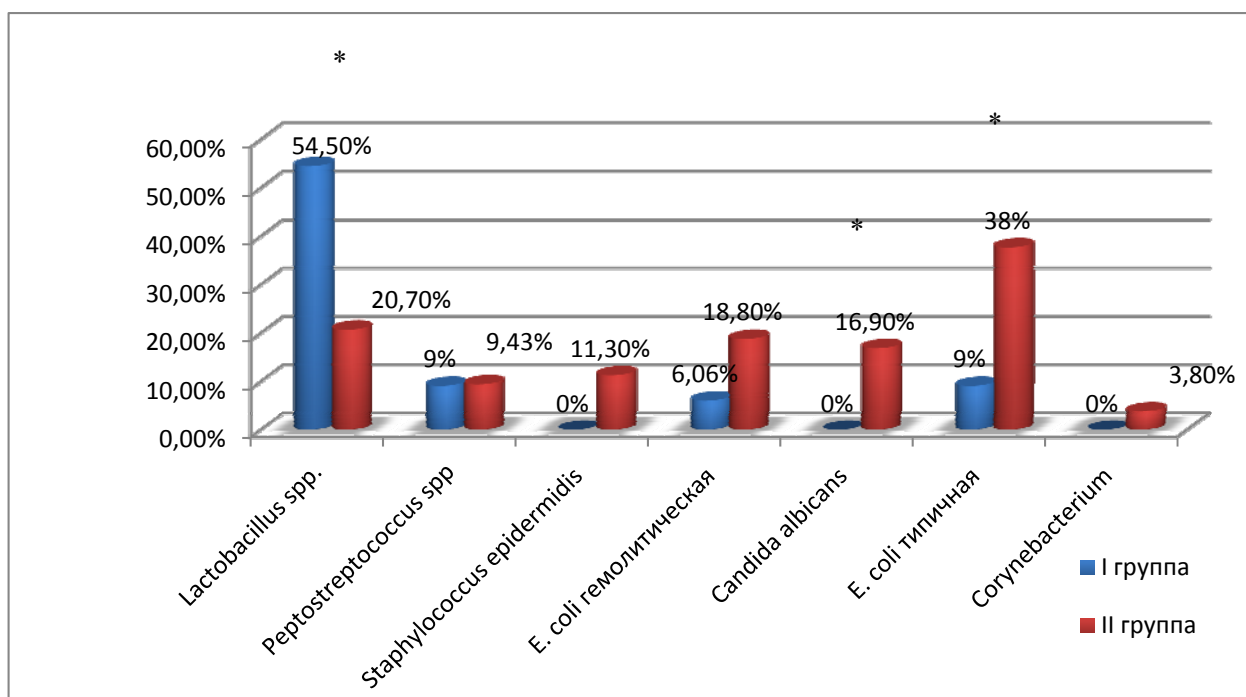


Рисунок 4.14 – Сравнительный анализ микробиоты полости матки у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин (\* –  $p < 0,001$ )

В полости матки и в ЦК у 2 (6,06 %) практически здоровых пациенток была обнаружена гемолитическая *E. coli* в микробной нагрузке менее чем  $10^1$  КОЕ (рисунки 4.14).

Таким образом, рост микрофлоры в полости матки выявлен как у практически здоровых пациенток, так и у больных с ХЭ, однако частота случаев роста лактобактериальной флоры в 2,6 раза больше среди практически здоровых женщин ( $p = 0,003$ ). Общая микробная масса условно-патогенной микрофлоры у пациенток I группы составляет не более  $10^1$  КОЕ/мл, в отличие от пациенток II группы –  $10^{2\pm 1}$ – $10^{3\pm 1}$  КОЕ/мл. Рост бактерий кишечной микробиоты в полости матки в 4,2 раза чаще выявлен у больных с ХЭ по сравнению с практически здоровыми женщинами ( $p = 0,008$ ).

#### **4.5. Взаимосвязь микробиоты кишечника, мочевыводящих путей, полости матки и цервикального канала у больных с хроническим эндометритом и практически здоровых женщин**

Статистический анализ ассоциативных связей продемонстрировал высокодостоверные прямые корреляции изменения микробиоты кишечника и урогенитального тракта у больных с хроническим эндометритом. В I группе пациенток рост микроорганизмов в моче напрямую коррелировал со снижением количества бактерии *E. coli* в кишечной микробиоте ( $r = 0,04$  ( $p < 0,05$ ),  $\chi^2 = 2,6$ ;  $p = 0,1$ ), со снижением количества бактероидов ( $\chi^2 = 7,76$ ,  $p = 0,005$ , ОШ 19,17; ОШ 95 % ДИ 2,51; 146,5; ( $r = 0,001$ ; ( $p < 0,05$ )) и фузобактерий ( $p = 0,01$ ; ОШ 13,75; 95 % ДИ 1,95; 97,1); выявлена прямая корреляция между обсеменённостью гемолитической *E. coli* кишечника у пациенток I группы и ростом этого же патогена в моче ( $r = 0,01$  ( $p < 0,05$ )).

В I группе женщин получена прямая корреляция между частотой отрицательного роста бактерий в ЦК и ростом лактобактерий в полости матки ( $r = 0,02$  ( $p < 0,05$ );  $\chi^2 = 4,04$ ;  $p = 0,04$ ; ОШ 7,5; 95 % ДИ 1,28; 44,08); расчет рисков демонстрирует достоверность – ОР 1,76; ОР95 %ДИ 1,05; 2,97. В случаях положительного роста микрофлоры в полости матки доминирующим микробом в ЦК являлся *Lactobacillus spp.* ( $r = 0,03$  ( $p < 0,05$ )).

Выявлена прямая корреляция положительного роста микрофлоры в полости матки у больных с ростом грибковой флоры в кишечной микробиоте ( $r = 0,01$  ( $p < 0,05$ )), получена статистическая значимость результатов по критерию  $\chi^2$  ( $p = 0,04$ ; ОШ 0,132; 95 % ДИ 0,02; 0,72). В случаях увеличения условно-патогенных энтеробактерий в кишечной микробиоте у больных с ХЭ выявлена корреляция с ростом *Lactobacillus spp.* ( $r = 0,01$  ( $p < 0,05$ )) в полости матки ( $\chi^2 = 4,38$ ;  $p = 0,036$ ; ОШ 7,87; 95 % ДИ 1,35; 45,1); расчет рисков подтверждает статистическую значимость – ОР 2,25; ОР 95 % ДИ 1,21; 4,18. Обратим внимание, что при обсеменённости кишечника бактериями *E. coli* гемолитической формы чаще имели рост этого же патогена (хотя и в единичном количестве) в ЦК и в полости матки ( $p = 0,03$ ; ОШ 14,28; 95 % ДИ 1,41; 144,3), расчет рисков имеет статистически высокую достоверность – ОР 8,75; ОР 95 % ДИ 1,15; 66,4. В случае роста *E. coli* гемолитической формы в ЦК получена отрицательная связь с ростом *Lactobacillus* в полости матки ( $r = -0,004$  ( $p < 0,05$ )) и высокая частота роста в матке бактерий-анаэробов ( $\chi^2 = 12,7$ ;  $p < 0,001$ ; ОШ 62,5; 95 % ДИ 4,71; 82,9), расчет рисков показал статистическую значимость сочетания признаков – ОР 18,57; 95 % ДИ 2,57; 132,2.

Таким образом, в I группе обследуемых микробиота кишечника в преобладающем случае оценена как соответствующая нормальной; в случаях снижения количества бифидо- и лактобактерий выявлена высокая частота роста микроорганизмов в полости матки и в моче, но с преобладанием *Lactobacillus spp.* Получена корреляция роста гемолитической кишечной палочки в ЦК, полости матки и в моче при отсутствии гинекологической и соматической патологии у пациенток.

Во II группе больных микроскопическое исследование влагалищной микрофлоры показало, что у женщин с преобладанием лейкоцитарной реакции во влагалищном мазке (степень чистоты 3 или 4) имеется прямая корреляция с ростом *Enterobacteriaceae* в моче ( $r = 0,03$  ( $p < 0,05$ )).

Больные в случае роста микрофлоры в ЦК статистически значимо чаще имели рост микрофлоры в полости матки ( $r = 0,014$  ( $p < 0,05$ );  $\chi^2 = 4,66$ ;  $p = 0,03$ ; ОШ 4,36; 95 % ДИ 1,3; 14,7), расчет отношения рисков подтвердил достоверность – ОР 2,06; ОР 95 % ДИ 1,03; 4,1.

Рост *Lactobacillus spp.* в ЦК у больных с ХЭ не ассоциировался со стерильностью полости матки ( $\chi^2 = 1,97$ ;  $p = 0,16$ ; ОШ 5,88; 95 % ДИ 0,68;50,7). В когорте больных ХЭ при росте разных микробов в ЦК получены высокие риски контаминации полости матки ( $\chi^2 = 4,66$ ;  $p = 0,031$ ; ОР 1,67; ОР 95 % ДИ 1,05; 2,66 ( $r = 0,014$  ( $p < 0,05$ )). У больных с ХЭ микробиота ЦК была представлена преимущественно бактериями, отличающимися от лактобактерий, доминировала кишечная микрофлора, в частности, статистически значимо превалировал рост кишечной палочки ( $\chi^2 = 4,04$ ;  $p = 0,044$ ; ОШ 9,42; 95 % ДИ 1,16;81,01;  $r = 0,02$  ( $p < 0,05$ )).

Таким образом, больные с хроническим эндометритом с высокой частотой имели рост нелактобактериальной флоры в ЦК, с преобладанием микробов в виде *E. coli*, *Peptostreptococcus spp.* ( $\chi^2 = 9,49$ ;  $p = 0,002$ ; ОШ 19,25; 95 % ДИ 2,29; 161,7; ( $r < 0,001$  ( $p < 0,05$ ))) и их сочетания ( $\chi^2 = 4,33$ ;  $p = 0,037$ ; ОШ 5,67; 95 % ДИ 1,31; 24,7 ( $r = 0,013$  ( $p < 0,05$ ))). Получена отрицательная корреляционная связь между случаями роста бактерий *Peptostreptococcus spp.* и *Lactobacillus spp.* ( $r = -0,03$  ( $p < 0,05$ ))) в ЦК. При росте *Lactobacillus spp.* в ЦК имеются высокие шансы выделения этих же бактерий в полости матки ( $\chi^2 = 8,7$ ;  $p = 0,003$ ; ОШ 11,4; 95 % ДИ 2,37; 54,8).

У больных ХЭ с ростом *Staphylococcus epidermidis* в ЦК с высокой частотой выявлено снижение *Bifidobacterium* ( $\chi^2 = 7,09$ ;  $p = 0,008$ ) и увеличение частоты роста анаэробов ( $\chi^2 = 4,56$ ;  $p = 0,03$ ) в кишечной микробиоте. Рост *Staphylococcus epidermidis* в ЦК ассоциировался с его ростом в полости матки ( $\chi^2 = 14,67$ ;  $p = 0,00$ ; ( $r < 0,001$  ( $p < 0,05$ ))) и в моче ( $\chi^2 = 11,9$ ;  $p = 0,001$ ;  $r < 0,001$  ( $p < 0,05$ ))). Больные с увеличением количества неподвижных *E. coli* в кишечнике чаще имели рост бактерии *Lactobacillus spp.*, каталазаотрицательную форму в ЦК ( $\chi^2 = 8,3$ ; ОШ 6,42; 95 % ДИ 1,94; 23,2; ОР 2,55, ОР95 %ДИ 1,3; 4,99).

Рост нелактобактериальной флоры в ЦК у пациенток с ХЭ ассоциировался с бактериурией и доминирующим ростом кишечной палочки ( $r = 0,05$  ( $p < 0,05$ ))  $\chi^2 = 5,1$ ;  $p = 0,02$ ; ОШ 8,88; 95 % ДИ 1,58; 49).

Снижение количества нормальной микрофлоры (*Bifidobacterium*) в кишечнике у пациенток с ХЭ напрямую коррелировало с ростом микроорганизмов в по-

лости матки ( $r = 0,05$  ( $p < 0,05$ ),  $\chi^2 = 4,3$ ;  $p = 0,04$ ; ОШ 0,24; 95 % ДИ 0,07; 0,8). В случаях роста в полости матки *Lactobacillus* выявлено снижение лактобактериальной флоры в кишечной микробиоте ( $\chi^2 = 6,3$ ;  $p = 0,012$ ; ОШ 0,13; 95 % ДИ 0,03; 0,59, расчет рисков – ОР 0,21; 95 % ДИ 0,06; 0,7).

Получены некоторые ассоциации роста микробов в ЦК и в полости матки у больных с ХЭ, в частности, при преобладании роста в ЦК лактобактериальной флоры она чаще определялась в полости матки ( $\chi^2 = 6,3$ ;  $p = 0,012$ ; ОР 0,21), а с выявлением *E. coli* в ЦК этот же микроб определялся в полости матки ( $\chi^2 = 8,96$ ;  $p = 0,003$ ; ОШ 10,5; 95 % ДИ 2,34; 47,2), риски высокие (ОР 5,38; 95 % ДИ 1,87; 15,5).

У пациенток с ХЭ в полости матки преобладали *E. coli* ( $\chi^2 = 3,88$ ;  $p = 0,049$ ; ОР 1,56; 95 % ДИ 1,09; 2,24) и этот же микроорганизм выделялся из ЦК ( $\chi^2 = 5,57$ ;  $p = 0,018$ ; ОР 3,35; 95 % ДИ 2,16; 5,21). Рост микробов *E. coli* в полости матки чаще сопровождался определением этого же микроба в моче ( $\chi^2 = 30,4$ ;  $p = 0,001$ ). Рост бактерий *Staphylococcus epidermidis* в полости матки чаще имели больные с увеличением количества *Streptococcus agalactiae* группы В в моче ( $\chi^2 = 7,48$ ;  $p = 0,006$ ; ОР 12,75; ОР95 % ДИ 4,95; 32,7).

Изучение ассоциативных связей микробиоты полости матки и клинико-анамнестических данных показало, что в полости матки чаще определялись бактерии *Peptostreptococcus* у пациенток с ВМС в анамнезе ( $\chi^2 = 10,6$ ,  $p = 0,001$ , ОШ 34,5; ОШ 95 % ДИ 3,52; 337,1, ОР 14,4), а *Mycoplasma genitalium* чаще ассоциировались с ростом анаэроба в полости матки ( $\chi^2 = 3,98$ ,  $p = 0,046$ ; ОР 8,17; ОР 95 % ДИ 1,88; 35,5).

Таким образом, у больных ХЭ с дисбиозом кишечника чаще наблюдали рост *E. coli* в полости матки ( $p = 0,008$ ; ОР 1,43; 95 % ДИ 1,15; 1,8), при увеличении количества данного микроба в ЦК имела прямая корреляция с ростом *E. coli* в моче ( $r = 0,03$ , ( $p < 0,05$ ), ОР 0,24; 95 % ДИ 0,09; 0,67). Снижение количества *E. coli* в кишечнике сопровождалось статистически достоверным увеличением частоты роста разной микрофлоры в моче ( $\chi^2 = 4,77$ ,  $p = 0,029$ , ОШ 5,25; ОШ 95 % ДИ 5,25; 20,4;  $r = 0,01$  ( $p < 0,05$ )). Снижение количества типичных *E. coli* в кишечной микробиоте и увеличение условно-патогенных энтеробактерий часто

сопровождалось ростом *MRSE Staphyloc. epidermidis* в моче ( $\chi^2 = 5,14$ ;  $p = 0,02$ ; ОР 6,33; ОР 95 %ДИ 1,38; 29,2). Увеличение количества условных патогенов и других *Enterobacteriaceae* в кишечнике чаще сопровождалось повышением частоты роста микрофлоры в полости матки (как патогенной, так и нормальной) ( $r = 0,05$  ( $p < 0,05$ )). Уменьшение в кишечнике нормальной микрофлоры (*Bifidobacterium*) приводило к достоверному росту *Staphylococcus epidermidis* в ЦК ( $\chi^2 = 7,1$ ;  $p = 0,008$ ). Нарушение нормоценоза в кишечнике положительно коррелировало с ростом в моче патогенов (гемолитической *Escherichia coli*, *Staphylococcus warneri*) ( $r^1 = 0,04$ ,  $r^2 < 0,001$  ( $p < 0,05$ ),  $\chi^2 = 7,1$ ;  $p = 0,008$ ). Увеличение количества анаэробов, клостридий в кишечной микрофлоре сопровождалось высокой частотой роста в ЦК бактерий *Staphylococcus epidermidis* ( $\chi^2 = 4,56$ ;  $p = 0,01$ ), высоким шансом роста *MRSE Staphyloc. epidermidis* в моче ( $p = 0,009$ ; ОШ 11,87; 95 % ДИ 1,95; 72,4) и высоким шансом определения гемолитической *E. coli* в моче ( $\chi^2 = 10,2$ ;  $p < 0,001$ ; ОШ 11,2; 95 % ДИ 2,61; 48,1), что позволяет говорить о высокой частоте ассоциации бактерий кишечника, ЦК и нижних мочевыводящих путей у больных с ХЭ.

Таким образом, в отличие от практически здоровых пациенток, у больных с ХЭ достоверно чаще наблюдалась взаимосвязь между нарушением микробиоты кишечника и ростом микроорганизмов в моче, в ЦК и в полости матки, что позволяет говорить о важной роли фекально-вагинально-уретрального пути в патогенетическом механизме ХЭ.

#### **4.6. Взаимосвязь микробиоты кишечника и урогенитального тракта с особенностями соматического и репродуктивного анамнеза, качеством жизни в обследованных группах**

Учитывая высокую частоту соматической патологии у пациенток II группы (с ХЭ), были выполнены расчёты рисков развития заболеваний органов пищеварения, мочевыводящих путей и органов дыхания (таблица 4.6). Расчёт относительного риска по формированию нарушений здоровья позволил определить, что риски развития синдрома желудочной диспепсии, синдрома кишечной диспепсии,

болезней желчного пузыря, мочевыделительной системы и хронического тонзиллита у больных с ХЭ статистически высокие.

Таблица 4.6

**Сравнительный риск развития соматической патологии в группах**

| Признак                        | Группа I<br>( <i>n</i> = 33), % | Группа II<br>( <i>n</i> = 53), % | $\chi^2$ | <i>p</i> | ОР          | ДИ 95 %           |
|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------|----------|-------------|-------------------|
| Синдром кишечной диспепсии     | 3,03±6,06                       | 67,9±12,9                        | 32,3     | 0,001*   | <b>2,8</b>  | <b>1,9; 4,13</b>  |
| Хронический панкреатит         | 9,09±10,2                       | 26,4±12,2                        | 2,83     | 0,09     | <b>1,46</b> | <b>1,08; 1,97</b> |
| Хронический холецистит         | 3,03±6,06                       | 64,2±13,2                        | 28,9     | 0,001*   | <b>2,61</b> | <b>1,82; 3,74</b> |
| Синдром желудочной диспепсии   | 2,12±11,5                       | 56,6±13,7                        | 15,03    | 0,001*   | <b>1,99</b> | <b>1,44; 2,77</b> |
| Хронический тонзиллит          | 6,06±8,46                       | 30,2±12,6                        | 5,78     | 0,016*   | <b>1,63</b> | <b>1,24; 2,14</b> |
| ИМП/хронический уретрит/цистит | 0                               | 52,8±13,8                        | 13,7     | 0,001*   | <b>2,32</b> | <b>1,73; 3,12</b> |
| Аллергия на АБ                 | 8,18±13,6                       | 35,8±13,2                        | 2,28     | 0,13     | <b>1,36</b> | <b>1; 1,87</b>    |

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели; \* –  $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака. Результаты представлены в виде оценки доли признака (*Q*) с 95%-ным доверительным интервалом  $Q \pm q$ .

Изучение качества жизни в группе практически здоровых и больных ХЭ женщин, сравнительный анализ основных показателей продемонстрировали статистически значимые нарушения качества жизни у больных с ХЭ (табл. 4.7).

Таблица 4.7

**Сравнительная характеристика качества жизни у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин по SF-36**

| № | Признак                          | Группа I ( <i>n</i> = 33)<br>Me (25–75 %) | Группа II ( <i>n</i> = 53)<br>Me (25–75 %) | <i>p</i> -уровень |
|---|----------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------|
| 1 | PF – физическое функционирование | 66 (60–70)                                | 44 (40–49)                                 | $p < 0,001^*$     |
| 2 | RP – ролевая деятельность        | 69 (67–71)                                | 46 (43–49)                                 | $p < 0,001^*$     |
| 3 | BP – телесная боль               | 73 (69–74)                                | 41,5 (38–46)                               | $p < 0,001^*$     |
| 4 | VT – жизнеспособность            | 71 (70–75)                                | 48 (44,5–50)                               | $p < 0,001^*$     |
| 5 | SF – социальное функционирование | 72 (70–73)                                | 54 (48–55)                                 | $p < 0,001^*$     |
| 6 | RE – эмоциональное состояние     | 77 (74–79)                                | 39,5 (36,5–44)                             | $p < 0,001^*$     |
| 7 | MH – психическое здоровье        | 80 (72–82)                                | 39 (37–45)                                 | $p < 0,001^*$     |
| 8 | GH – общее здоровье              | 69 (4–71)                                 | 44 (43–50,5)                               | $p < 0,001^*$     |

Примечание: \* –  $p < 0,001$ , в результате применения критерия Манна-Уитни обнаружены статистически значимые различия между группами.

У пациенток II группы выявлены: снижение ролевого эмоционального функционирования, высокий уровень тревожных переживаний, выраженное пси-



хическое неблагополучие, снижение оценки состояния собственного здоровья, низкая оценка собственных способностей сопротивляться болезням, низкие ожидания перспектив лечения, что подтверждает снижение качества жизни и социальной активности у них (рис. 4.15).

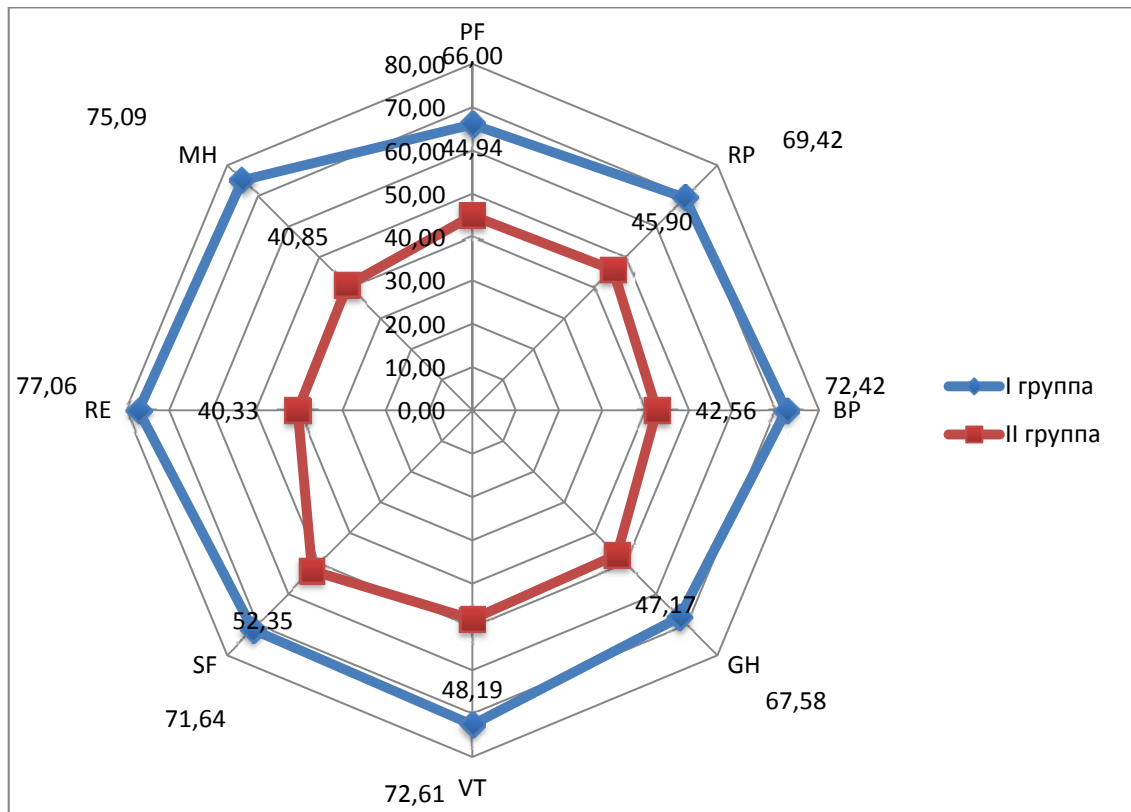


Рисунок 4.15 – Качество жизни у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин

Сравнительная оценка результатов общего и психического здоровья в группах продемонстрировала достоверную разницу: более низкие баллы отмечены во II группе пациенток ( $p < 0,001$ ) (рис. 4.16) по шкалам общего здоровья (GH) ( $\chi^2 = 24,4$ ,  $p < 0,001$ ; ОР 0,32; ОР 95 %ДИ 0,22; 0,49), психологического благополучия (MH) ( $\chi^2 = 70,0$ ,  $p < 0,001$ ; ОР 0,06; ОР 95 %ДИ 0,02; 0,23).

Отношение к боли у пациенток в обследуемых группах существенно отличалось, в частности, хуже переносили боль больные II группы ( $\chi^2 = 58,9$ ;  $p < 0,001$ ).

Анализ одной из важных составляющих данной анкеты – жизнеспособности (VT) – продемонстрировал статистически значимое снижение показателя во II группе ( $\chi^2 = 24,4$ ;  $p < 0,001$ ; ОР 0,33; ОР 95 % ДИ 0,22; 0,49).

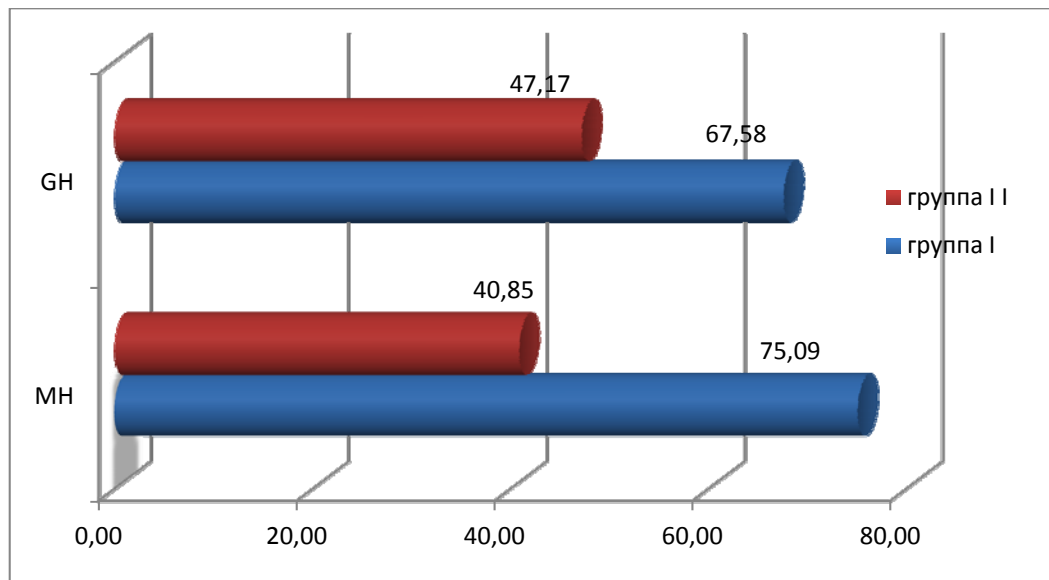


Рисунок 4.16 – Сравнительный анализ общего и психического здоровья у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин

Результаты по оценке социального функционирования (SF) показали более низкие значения у больных II группы ( $\chi^2 = 7,47$ ;  $p = 0,006$ ; ОШ 0,001), риски развития нарушений статистически значимы – ОР 0,5; ОР 95 %ДИ 0,39; 0,64. Таким образом, качество жизни пациенток с ХЭ оценено как значительно отличающееся от качества жизни практически здоровых женщин.

В дальнейшем выполнена оценка рисков формирования хронической воспалительной патологии органов малого таза и развития нарушения фертильности у больных с ХЭ в анамнезе (таблица 4.8).

В случае наступления беременности у пациенток II группы формировались высокие риски неудачного исхода в виде НБ. Пациентки с ХЭ и эпизодами АМК в анамнезе показали статистически значимые высокие риски развития НБ ( $\chi^2 = 3,57$ ;  $p = 0,05$ ; ОР 2,86) по сравнению с практически здоровыми женщинами. Бактериурия (*MRSE Staphyloc. epidermidis*) у больных с ХЭ увеличивала шансы НБ ( $r = 0,02$ ,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 6,88$ ;  $p = 0,009$ ; ОШ 11,87; ОШ 95 %ДИ 1,95; 72,4), расчет рисков подтверждает значимость сочетания признаков (ОР 4,1, ОР 95 % ДИ 1,97; 9,1). Получена прямая корреляционная связь между наличием патологических влагалищных выделений и отягощённым урологическим анамнезом ( $\chi^2 = 26,2$ ;  $p = 0,001$ ; ОР 10,26; ОР 95 %ДИ 2,69; 39,23) и высоким риском формирования НБ

( $\chi^2 = 10,4$ ;  $p = 0,001$ ; ОР = 5,96; ОР 95 %ДИ 1,87; 19,06), возможность НБ ассоциировалась с ростом бактерий *MRSE Staphyloc. epidermidis* в ЦК ( $\chi^2 = 4,56$ ;  $p = 0,033$ ; ОР 5,0; ОР95 %ДИ 2,87; 8,7), с дисбиозом кишечника (в виде снижения количества бифидобактерий ( $\chi^2 = 6,18$ ;  $p = 0,013$ ; ОШ 0,13; ОШ95 %ДИ 0,03; 0,58) и увеличения количества клостридий ( $\chi^2 = 10,2$ ;  $p = 0,001$ ; ОШ 11,2; ОШ 95 %ДИ 2,61; 48,1)). У пациенток с ХЭ формировались высокие риски синдрома кишечной диспепсии при нарушении микробиоты кишечника ( $r = 0,04$ , ОР 0,413; ОР 95 %ДИ 0,18; 0,95).

Таблица 4.8

**Риски развития акушерско-гинекологической патологии у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин**

| № | Признак                   | Группа I<br>( $n = 33$ ), % | Группа II<br>( $n = 53$ ), % | $\chi^2$ | $p$           | ОР           | ДИ 95 %           |
|---|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------|---------------|--------------|-------------------|
| 1 | Бесплодие                 | 0                           | 56,6±13,6                    | 15,7     | <b>0,001*</b> | <b>2,44</b>  | <b>1,78; 3,33</b> |
| 2 | НБ                        | 0                           | 24,5±11,8                    | 3,682    | 0,05          | <b>1,825</b> | <b>1,48; 2,25</b> |
| 3 | Выкидыш                   | 15,15±12                    | 26,42±12,1                   | 0,03     | 0,33          | 1,27         | 0,9; 1,7          |
| 4 | ВРТ – неудачный исход     | 0                           | 41,5±15,5                    | 8,82     | <b>0,003*</b> | <b>2,06</b>  | <b>1,6; 2,66</b>  |
| 5 | АМК                       | 0                           | 35,8±13,2                    | 6,85     | <b>0,009*</b> | <b>1,97</b>  | <b>1,56; 2,49</b> |
| 6 | Хронический сальпингит    | 0                           | 37,7±13,4                    | 7,47     | <b>0,006*</b> | <b>2,00</b>  | <b>1,57; 2,55</b> |
| 7 | Хронический аднексит      | 0                           | 35,8±13,2                    | 6,85     | <b>0,009*</b> | <b>1,97</b>  | <b>1,56; 2,49</b> |
| 8 | Хронический цервицит      | 0                           | 43,4±13,6                    | 9,54     | <b>0,002*</b> | <b>2,10</b>  | <b>1,62; 2,72</b> |
| 9 | Формирование тазовой боли | 0                           | 33,9±13                      | 6,25     | <b>0,01*</b>  | <b>1,94</b>  | <b>1,54; 2,45</b> |

Примечание: жирным выделена статистическая значимость;  $p^*$  – при сравнении групп I и II выявлены статистически значимые различия.

Особо отметим высокую частоту роста кишечной палочки в полости матки и в моче у пациенток с неудачным исходом ВРТ в анамнезе (ОР 2,13; ОР 95 %ДИ 1,21; 3,77); у пациенток этой же группы выявлены высокие шансы преобладания тромбоза в мелких сосудах эндометрия (при морфологическом исследовании) ( $\chi^2 = 7,07$ ;  $p = 0,008$ ; ОШ 7,78; ОШ95 %ДИ 1,81; 33,1; ОР 2,56; 95 %ДИ 1,47; 4,49). Больные с ХЭ имели высокие риски формирования тазовой боли при росте *E. coli* в полости матки ( $r = 0,02$  ( $p < 0,05$ ),  $\chi^2 = 3,90$ ;  $p = 0,04$ ; ОР 2,43; ОР 95 %ДИ 1,24; 4,78) и кишечной палочки в ЦК ( $r = 0,014$  ( $p < 0,05$ ),  $\chi^2 = 4,66$ ;  $p = 0,031$ ; ОШ 0,23; ОШ 95 % ДИ 0,07; 0,8;).

При патологии желудка в рамках синдрома желудочной диспепсии у больных с ХЭ формировались высокие шансы определения кишечной палочки в моче ( $\chi^2 = 6,62$ ;  $p = 0,013$ ; ОШ 0,14; ОШ 95 %ДИ 0,03; 0,62) и высокие риски развития НМФ ( $p = 0,5$ ; ОР 1,85; ОР95 %ДИ 1,43; 2,39) (табл. 4.9).

Таблица 4.9

**Риски развития соматической патологии у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин**

| Признак                                     | Группа I<br>(n = 33), % | Группа II<br>(n = 53), % | $\chi^2$ | p             | ОР           | ОР<br>ДИ 95 %      |
|---------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------|---------------|--------------|--------------------|
| Синдром кишечной диспепсии                  | 3,03±6,06               | 67,9±12,9                | 32,34    | <b>0,001*</b> | <b>2,8</b>   | <b>1,9; 4,13</b>   |
| Доброкачественная дисплазия молочной железы | 9,09±10,2               | 26,4±12,2                | 2,834    | <b>0,09*</b>  | <b>3,590</b> | <b>0,94; 13,64</b> |
| Хронический тонзиллит                       | 6,06±8,46               | 30,2±12,6                | 5,770    | <b>0,016*</b> | <b>1,63</b>  | <b>1,24; 2,14</b>  |
| Хронический холецистит                      | 3,03±6,06               | 64,2±13,2                | 28,9     | <b>0,001*</b> | <b>2,6</b>   | <b>1,82; 3,74</b>  |
| ИМП/хронический уретрит/цистит              | 0                       | 52,8±13,8                | 13,73    | <b>0,001*</b> | <b>2,32</b>  | <b>1,73; 3,12</b>  |
| Синдром желудочной диспепсии                | 2,12±11,5               | 56,6±13,7                | 15,03    | <b>0,001*</b> | <b>1,99</b>  | <b>1,44; 2,77</b>  |

Примечание: жирным выделена статистическая значимость;  $p^*$  – при сравнении групп I и II выявлены статистически значимые различия.

У больных с ХЭ и хроническим тонзиллитом в анамнезе формировались высокие риски роста полипов эндометрия ( $r = 0,01$  ( $p < 0,05$ );  $\chi^2 = 4,56$ ;  $p = 0,03$ ; ОР = 2,75; ОР 95 %ДИ 1,18; 6,41).

У женщин с ХЭ получены высокие шансы развития болезни МЖ и роста полипов эндометрия ( $\chi^2 = 3,84$ ;  $p = 0,05$ ; ОШ 0,27; 95 % ДИ 0,08; 0,87), коэффициент корреляции является статистически значимым ( $r = 0,03$  ( $p < 0,05$ )), при этом больные с ДДМЖ с высокой частотой имели нарушение со стороны органов пищеварения ( $p = 0,09$ ; ОР 3,6).

Риски формирования дисбиоза кишечника у больных с ХЭ можно считать высокими – ОР 3,09; ОР 95 %ДИ 1,81; 5,3, они коррелируют с высокими рисками развития болезней органов пищеварения: синдрома кишечной диспепсии (ОР 2,8; ОР 95 %ДИ 1,9; 4,1), синдрома желудочной диспепсии (ОР 1,99; ОР 95 %ДИ 1,44; 2,7), хронического холецистита (ОР 2,6; ОР 95 %ДИ 1,82; 3,7).

В заключение стоит отметить, что на сегодняшний день вопросы нормативной микробиоты полости матки, ее качественный и количественный состав у практически здоровых, тем более у больных женщин с разной гинекологической или соматической патологией дискуссионны, о чем подробно написано в главе 1. В связи с этим прогностическая оценка роста любых представителей микрофлоры в полости матки требует дальнейшего изучения и накопления научного материала. Однако результаты исследования позволили несколько расширить представления об особенностях этиологического агента у пациенток с хроническим эндометритом и дали возможность говорить о важной роли фекально-вагинально-уретрального пути в этиопатогенезе ХЭ.

## ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ VEGFA (G634C), eNOS (Glu298Asp), TLR4 (A8595G), MMP9 (Gln279Arg), BRCA1 (3361C>T), BRCA2 (Ser455Ser), ESR1(Thr594Thr), TP53(Pro72Arg), ApoE (Cys130Arg), PPARA (G2528C),PPARG(Pro12Ala), PPARGC1A (Gly482Ser), GSTA4(T/C) и MTHFR (C677T, A1298C) И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

### 5.1. Исследование комбинаций аллельных вариантов генов PPARA (rs 4253778), TLR4 (rs 1927911), VEGF-634G/C (rs 2010963), eNOS (rs 1799983), MTHFR (rs 1801133), MMP9 (rs 17576), ESR1 (rs 2228480), ApoE (rs 429358) в когорте практически здоровых лиц и больных хроническим эндометритом

Исследование генотипа и аллелей гена TLR4 (rs 1927911) у пациенток показало, что с одинаковой частотой в группах преобладали женщины с генотипом AA: в I группе – до 57,6 % ( $\chi^2 = 13,5$ ;  $p < 0,001$ ), во II группе – до 45,3 % ( $\chi^2 = 35,4$ ;  $p < 0,001$ ); достоверной разницы по частоте патологической гомозиготы гена TLR4 (rs 1927911) между I и II группой не получено, хотя по наличию аллели G группы отличаются (рисунок 5.1).

При изучении комбинаций аллельных вариантов полиморфизма гена TLR4 A8595G среди пациенток I группы выявлено, что преобладал генотип AA в 57,6 % случаев, минорная аллель G присутствовала в 42,4 % ( $p < 0,001$ ) случаев. Во II группе минорная аллель G выявлена у 54,7 % женщин, количество женщин с полиморфизмом по типу AA составило 45,3 % ( $p < 0,001$ ).

Распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллели в группах по гену TLR4 (rs 1927911) A8595G показало, что статистически группы между собой не имели различий, частота распространения в популяции больных и практически здоровых женщин мутантной (минорной) аллели G составила 33,3 и 33,02 % соответственно ( $\chi^2 = 0,78$ ;  $p = 0,4$ ).

Исследование генотипа и аллелей гена PPARA-G2528C (rs4253778) в когорте практически здоровых женщин (I группа) показало, что преобладали пациентки

с наличием генотипа GG над CC ( $\chi^2 = 14$ ;  $p = 0,2$ ), а во II группе генотип GG был выявлен более чем у половины обследуемых ( $\chi^2 = 22,3$ ;  $p < 0,001$ ) (рисунок 5.2).

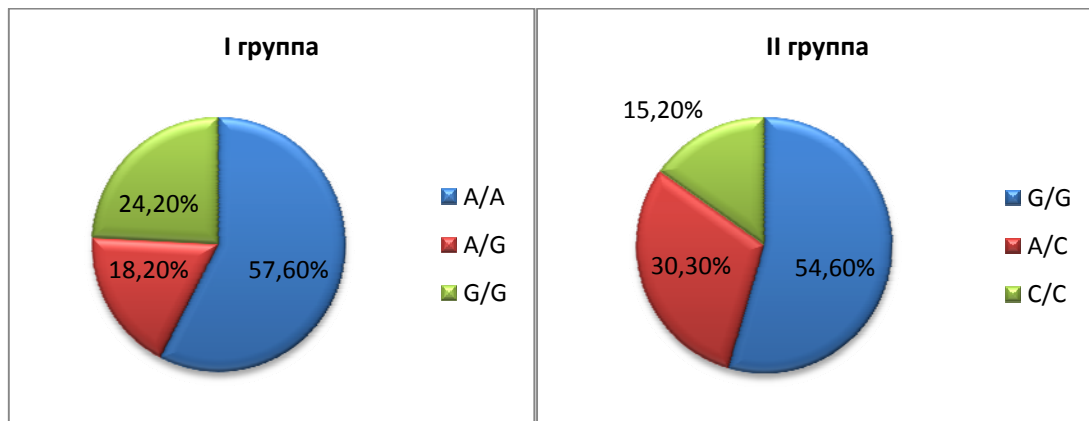


Рисунок 5.1 – Полиморфизм гена TLR4 (rs1927911) у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин

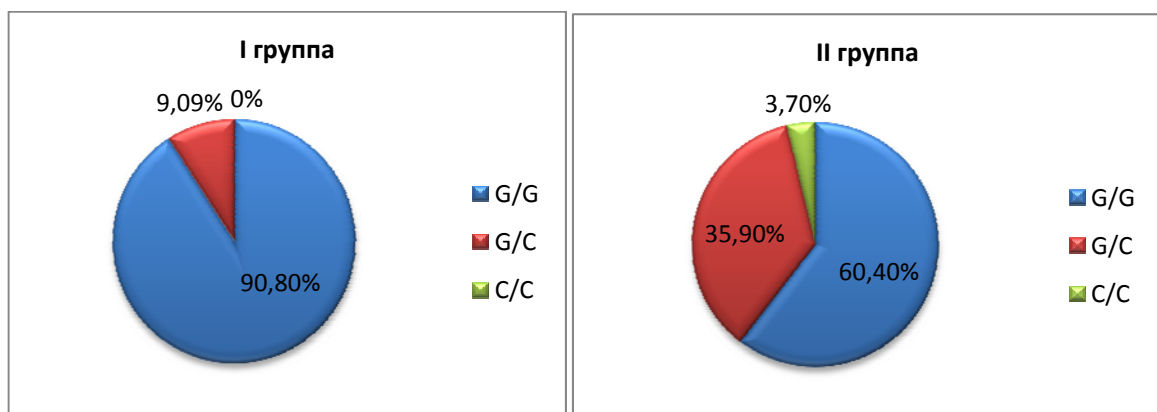


Рисунок 5.2 – Полиморфизм гена PPARG(rs4253778) у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин

Исследование комбинаций аллельных вариантов полиморфизма G2528C гена PPARG у женщин I группы позволило установить, что преобладали пациентки с генотипом GG –  $90,9 \pm 10,2$  % (30), минорная аллель C была выявлена только у  $9,09 \pm 10,2$  % (3) женщин ( $p < 0,001$ ). Во II группе больные с минорной аллелью C составили  $35,9 \pm 13,2$  %, по типу генотипа CC –  $3,7 \pm 5,3$  % ( $p < 0,001$ ). Распространенность патологической минорной аллели наблюдалась у 4,5 % здоровых и у 21,7 % больных женщин. Таким образом, распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллели в группах по гену PPARG (rs4253778) G2528C показало статистически достоверную разницу между

группами по наличию полиморфизма и минорной аллели ( $\chi^2 = 7,97$ ;  $p = 0,005$ ; ОШ 6,56; ОШ 95 %ДИ 1,77; 24,3;), расчет рисков продемонстрировал статистическую значимость сочетания признаков – ОР 1,69; ОР 95 %ДИ 1,28; 2,25.

Исследование генотипа и аллелей гена VEGF-G634C (rs 2010963) позволило обнаружить, что до  $54,6 \pm 17,6$  % здоровых женщин (I группа) имели генотип GG, GC был выявлен в  $30,3 \pm 16,3$  % случаев, CC – в  $15,2 \pm 12,7$  % ( $\chi^2 = 15,1$ ;  $p < 0,001$ ). Во II группе  $56,6 \pm 13,7$  % больных имели нормальную гомозиготу в виде GG, гетерозигота с генотипом GC была выявлена у  $32,1 \pm 12,9$  % женщин, патологическая гомозигота CC – у  $11,3 \pm 8,7$  % пациенток ( $\chi^2 = 25,1$ ;  $p < 0,001$ ) (рисунок 5.3).

Анализ комбинаций аллельных вариантов полиморфизма 634G/C гена VEGF продемонстрировал, что патологическая минорная аллель наблюдалась у 30 % здоровых и у 27,4 % больных ХЭ женщин. Таким образом, распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллели в группах по VEGF-G 634C (rs 2010963) не показало статистически достоверной разницы ( $\chi^2 = 0,001$ ;  $p = 0,97$ ).

Исследование генотипа и аллелей гена eNOS (rs 1799983) Glu298Asp у здоровых женщин (I группа) продемонстрировало преобладание генотипа GG над TT ( $\chi^2 = 4,58$ ;  $p = 0,032$ ); во II группе отмечалось преобладание пациенток с полиморфизмом TT ( $\chi^2 = 39,4$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 5.4). Комбинация аллельных вариантов полиморфизма Glu298Asp гена eNOS в I группе такова: мажорная аллель в виде генотипа GG имеется у  $81,8 \pm 13,9$  % (27) и минорная аллель T – у  $18,2 \pm 13,7$  % (6) женщин в виде генотипа GT ( $p < 0,001$ ).

Установлено, что во II группе преобладали женщины с минорной аллелью T в виде генотипа GT –  $52,8 \pm 13,2$  %, в виде генотипа TT (патологической гомозиготы) –  $5,66 \pm 6,37$  % (3),  $p < 0,001$ . Патологическая минорная аллель наблюдалась у 9,09 % здоровых и у 32,1 % больных женщин ( $p = 0,01$ ). Таким образом, распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллелей по eNOS Glu298Asp (rs1799983) показало статистически достоверную разницу между группами ( $\chi^2 = 11,9$ ;  $p = 0,001$ ; ОШ 6,34; ОШ 95 %ДИ 2,24; 17,94;), расчет рисков подтверждает статистическую значимость сочетания признаков – ОР 1,87; ОР 95 %ДИ 1,33; 2,62.



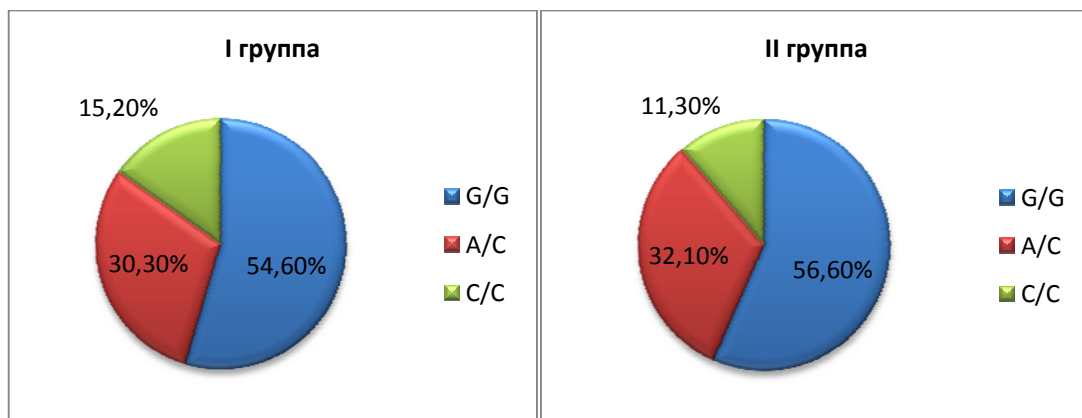


Рисунок 5.3 – Полиморфизм гена VEGF-634G/C (rs2010963) у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин

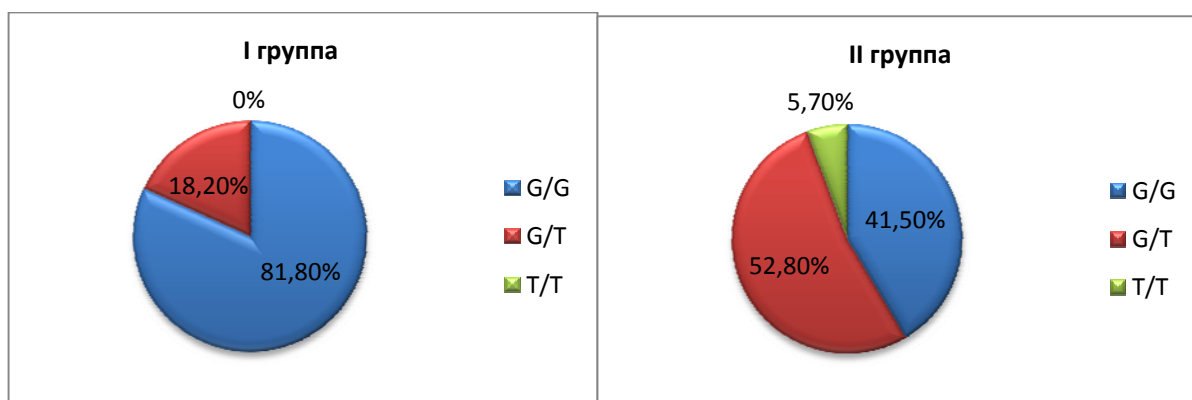


Рисунок 5.4 – Полиморфизм гена eNOS (rs 1799983) Glu298Asp у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин

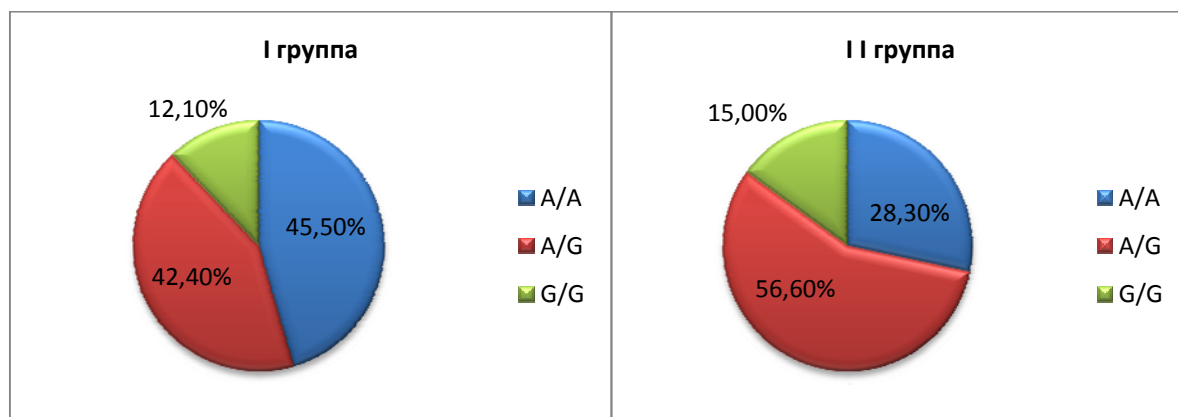


Рисунок 5.5 – Полиморфизм гена MMP9 (rs 17576) у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин

Исследование генотипа и аллелей гена MMP9 (rs 17576) Gln279Arg показало, что среди пациенток I группы мажорная аллель А в виде генотипа АА встречается у  $45 \pm 17,6\%$  женщин, минорная G-аллель в виде генотипа AG – у

42,4±15,5 %, в виде генотипа GG – у 12,1±11,6 % женщин ( $\chi^2 = 20,3$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 5.5).

Анализ комбинаций аллельных вариантов полиморфизма Gln279Arg гена MMP9 позволил установить, что среди пациенток II группы мажорная аллель в виде генотипа AA выявлена у 28,3±12,4 % женщин (15), минорная аллель G – у 71,6 % (38), из них в виде генотипа AG – у 56,6±13,6 %, а в виде генотипа GG – у 15±9,8 % пациенток ( $\chi^2 = 54,3$ ,  $p < 0,001$ ). Распространенность патологической минорной аллели в популяции больных и практически здоровых женщин такова: 43,4 и 34,8 % соответственно. Таким образом, по распределению частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа по гену G MMP9ln279Arg группы имели отличие, однако по частоте распространенности минорной аллели в популяции – нет ( $\chi^2 = 1,9$ ;  $p = 0,16$ ).

Исследование генотипа и аллелей гена MTHFR (rs 1801133) C677T в группе практически здоровых показало, что преобладали пациентки с генотипом CC по сравнению с генотипом TT ( $\chi^2 = 0,5$ ;  $p = 0,4$ ). Комбинация аллельных вариантов полиморфизма C677T гена MTHF у женщин I группы была следующей: мажорная аллель в виде генотипа CC имела у 93,9±8,5 % (31) женщин, минорная аллель в виде генотипа CT – у 6,06±8,46 %, генотип TT не обнаружен. Во II группе до 66±13,1 % женщин имели мажорную аллель в виде генотипа CC, до 24,5±11,9 % – в виде генотипа CT, у 9,4±8,1 % определено наличие минорной аллели в виде генотипа TT ( $\chi^2 = 17,5$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 5.6). Патологическая минорная аллель наблюдалась у 3,03 % здоровых и у 21,7 % больных ХЭ женщин. Таким образом, распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллели по гену MTHFR (rs 1801133) C677T показало статистически достоверную разницу между группами ( $\chi^2 = 7,4$ ;  $p = 0,007$ ; ОШ 7,97; ОШ 95 %ДИ 1,71; 37,1), расчет рисков подтверждает статистическую значимость сочетания признаков – ОР 1,69; ОР95 %ДИ 1,3; 2,22.

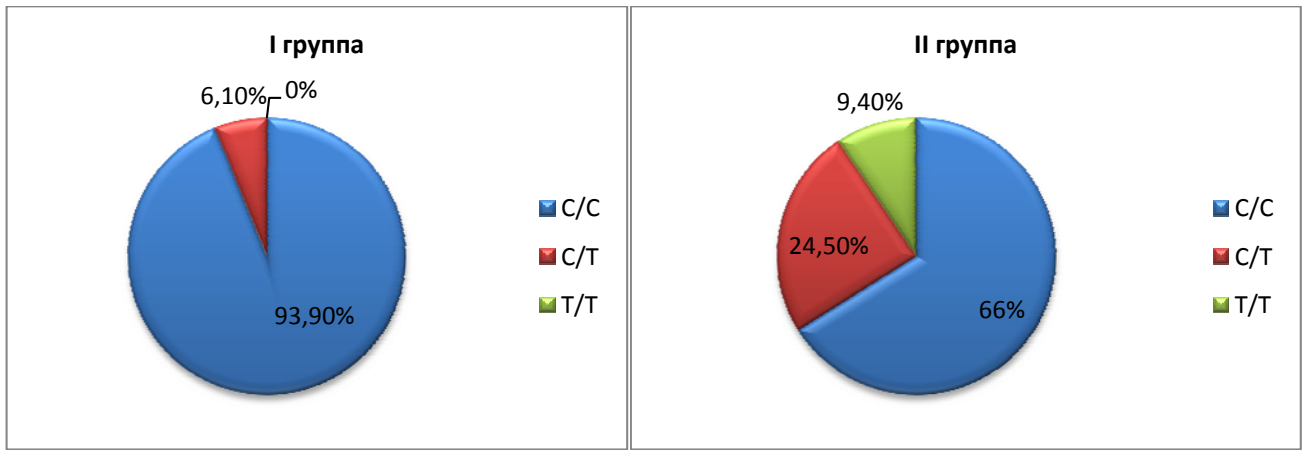


Рисунок 5.6 – Полиморфизм гена MTHFR (rs 1801133) C677T у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин

Исследование генотипа и аллелей гена ESR1 (rs 2228480) Thr594Thr в I группе пациенток позволило установить, что преобладали женщины с мажорной аллелью G в виде генотипа GG – до  $66,7 \pm 16,7$  %, минорная A-аллель в виде генотипа GA имела у  $24,24 \pm 15,2$  %, в виде генотипа AA – у  $9,1 \pm 10,1$  % женщин ( $\chi^2 = 9,28$ ;  $p = 0,01$ ). Во II группе больных преобладали пациентки с мажорной аллелью G в виде генотипа GG – до  $77,4 \pm 11,5$  %, минорная A аллель в виде генотипа GA имела у  $20,8 \pm 11,2$  % обследованных, в виде генотипа AA – у  $1,89 \pm 3,7$  % ( $\chi^2 = 10,4$ ,  $p = 0,006$ ) (рис. 5.7).

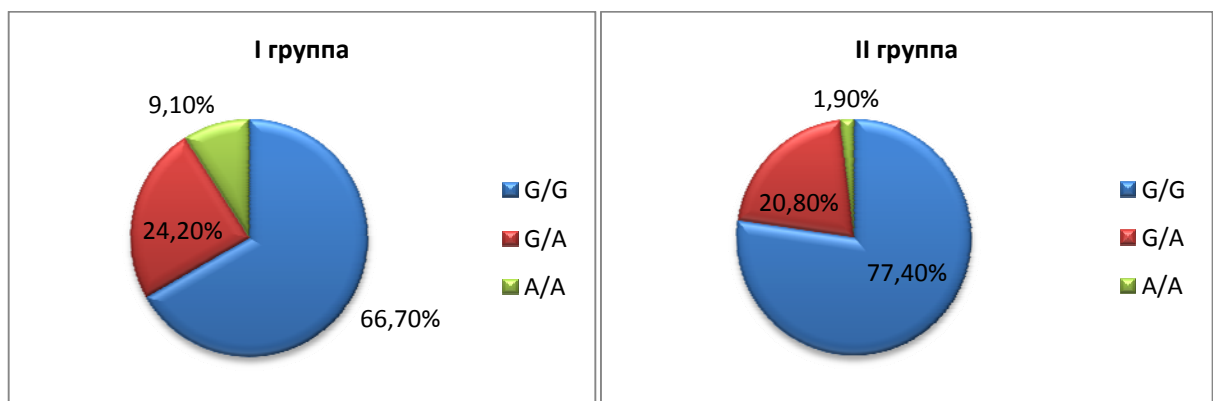


Рисунок 5.7 – Полиморфизм гена ESR1 (rs 2228480) Thr594T у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин

Патологическая минорная аллель выявлена у 21,2 % здоровых и у 12,3 % больных ХЭ женщин. Таким образом, распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллели в группах по гену

ESR1 (rs 2228480) Thr594Thr не показало статистически достоверной разницы между группами практически здоровых и больных ХЭ женщин ( $\chi^2 = 0,7$ ;  $p = 0,4$ ; ОШ 0,59; ОШ 95 %ДИ 0,22; 1,54; ОР 0,8).

Исследование генотипа и аллелей гена ApoE Cys130Arg (rs 429358) в I группе пациенток выявило, что преобладали женщины с генотипом TT по сравнению с генотипом CC ( $\chi^2 = 2,4,52$ ;  $p = 0,12$ ), т.е. в данной группе статистически достоверно чаще выявлена частота распространения нормальной мажорной алели. Анализ комбинации аллельных вариантов полиморфизма ApoE Cys130Arg гена у женщин I группы показал, что мажорная аллель в виде генотипа TT имела у  $87,8 \pm 11,6$  % (29), минорная аллель в виде генотипа TC – у  $12,1 \pm 11,6$  % (4), генотип CC не обнаружен. Во II группе до  $49,1 \pm 13,8$  % женщин имели мажорную аллель в виде генотипа TT, до  $47,2 \pm 13,7$  % – в виде генотипа TC, до  $3,7 \pm 5,3$  % – в виде генотипа CC ( $\chi^2 = 32,1$ ;  $p < 0,001$ ). Распространенность патологической минорной аллели установлена у 6,1 % здоровых и у 27,4 % больных ХЭ женщин. Таким образом, распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллели в популяциях по гену ApoECys130Arg (rs 429358) показало статистически достоверную разницу между практически здоровыми и больными ХЭ женщинами ( $\chi^2 = 11,67$ ;  $p = 0,001$ ; ОШ 7,53; ОШ 95 %ДИ 2,32; 24,4;), расчет рисков достоверно указывает на статистическую значимость признаков – ОР 1,84; ОР 95 %ДИ 1,35; 2,51.

Результат исследования комбинаций аллельных вариантов генов воспаления, неоангиогенеза, эндотелиальной дисфункции и генов-рецепторов половых стероидов, стероидогенеза в группе здоровых женщин и больных с хроническим эндометритом продемонстрировал, что у больных ХЭ статистически значимо чаще наблюдался полиморфизм генов PPARA (rs 4253778), eNOS (rs 1799983), MTHFR (rs 1801133) и ApoE (rs 429358) (рисунок 5.8).

В результате исследования достоверной разницы между группами по наличию минорной аллели в виде гомозиготного генотипа генов TLR4 (rs 1927911), VEGF-634G/C (rs 2010963), MMP9 (rs17576), ESR1 (rs 2228480) не получено, однако пациентки с гетерозиготным генотипом в условиях воздействия факторов

внешней и внутренней среды могут иметь такие же склонности к патологическим нарушениям, как женщины с нормальным гомозиготным генотипом (табл. 5.1).

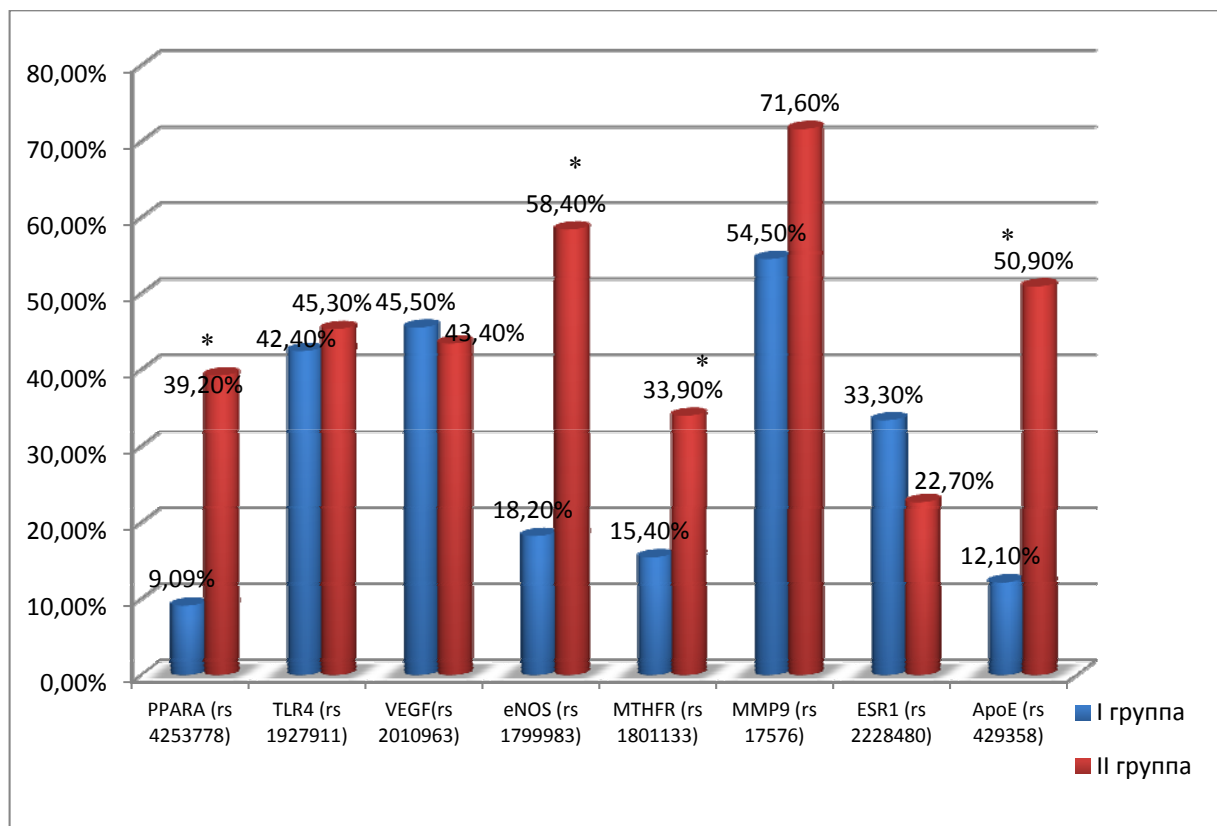


Рисунок 5.8 – Частота полиморфизма генов PPARA (rs 4253778), TLR4 (rs 1927911), VEGF-G634C (rs 2010963), eNOS (rs 1799983), MTHFR (rs 1801133), MMP9 (rs 17576), ESR1 (rs 2228480), ApoE (rs 429358) у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин (\* –  $p < 0,001$ )

Таблица 5.1

**Распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипов, нормальной и патологической аллели в группах по генам PPARA (rs 4253778), TLR4 (rs 1927911), VEGF-634G/C (rs 2010963), eNOS (rs 1799983), MTHFR (rs 1801133), MMP9 (rs 17576), ESR1 (rs 2228480), ApoE (rs 429358)**

| Полиморфизм                  | Генотип | 1-я группа, %<br>(n = 33) | 2-я группа, %<br>(n = 53) | p                               |
|------------------------------|---------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <i>TLR4rs 1927911 A8595G</i> | G/G***  | 57,6 ± 17,5               | 45,3 ± 13,7               | $\chi^2 = 0,78$ ;<br>$p = 0,37$ |
|                              | G/C**   | 18,2 ± 13,6               | 43,4 ± 13,7               |                                 |
|                              | C/C*    | 24,2 ± 15,2               | 11,3 ± 8,7                |                                 |
|                              | G****   | 66,7                      | 66,9                      |                                 |
|                              | C*****  | 33,3                      | 33,02                     |                                 |

Окончание табл. 5.1

| Полиморфизм                     | Генотип | 1-я группа, %<br>(n = 33) | 2-я группа, %<br>(n = 53) | p                                 |
|---------------------------------|---------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| <i>PPARA rs4253778 G2528C</i>   | G/G***  | 90,9±10,2                 | 60,4±13,4                 | $\chi^2 = 7,97$ ;<br>$p = 0,005$  |
|                                 | G/C**   | 9,09±10,2                 | 35,9±13,2                 |                                   |
|                                 | C/C*    | 0                         | 3,7±5,3                   |                                   |
|                                 | G****   | 95,5                      | 78,3                      |                                   |
|                                 | C*****  | 4,5                       | 21,7                      |                                   |
| <i>VEGF rs 2010963G634C</i>     | G/G***  | 54,66 ±17,6               | 56,6 ±13,7                | $\chi^2 = 0,001$ ;<br>$p = 0,97$  |
|                                 | G/C**   | 30,3±16,3                 | 32,1±12,9                 |                                   |
|                                 | C/C*    | 15,2 ±12,7                | 11,3±8,7                  |                                   |
|                                 | G****   | 69,7                      | 72,6                      |                                   |
|                                 | C*****  | 30,3                      | 27,4                      |                                   |
| <i>eNOSrs1799983 Glu2983Asp</i> | G/G***  | 81,8±13,9                 | 41,5±13,6                 | $\chi^2 = 11,88$ ;<br>$p = 0,001$ |
|                                 | G/C**   | 18,2±13,7                 | 52,8±13,7                 |                                   |
|                                 | C/C*    | 0                         | 5,66±6,37                 |                                   |
|                                 | G****   | 90,1                      | 67,9                      |                                   |
|                                 | C*****  | 9,09                      | 32,1                      |                                   |
| <i>MMP9rs17576 Gln279Arg</i>    | G/G***  | 45,5±17,6                 | 28,3±12,4                 | $\chi^2 = 1,93$ ;<br>$p = 0,164$  |
|                                 | G/C**   | 42,4±15,5                 | 56,6±13,6                 |                                   |
|                                 | C/C*    | 12,1±11,6                 | 15±9,89                   |                                   |
|                                 | G****   | 66,7                      | 56,6                      |                                   |
|                                 | C*****  | 33,3                      | 43,4                      |                                   |
| <i>MTHFR rs1801133 C677T</i>    | G/G***  | 93,9±8,5                  | 66±13,1                   | $\chi^2 = 7,4$ ;<br>$p = 0,007$   |
|                                 | G/C**   | 6,06±8,4                  | 24,5±11,9                 |                                   |
|                                 | C/C*    | 9,43±8,06                 | 9,4±8,1                   |                                   |
|                                 | G****   | 96,9                      | 78,3                      |                                   |
|                                 | C*****  | 3,03                      | 21,7                      |                                   |
| <i>ESR1rs222848 Thr594Thr</i>   | G/G***  | 66,7±16,7                 | 77,4±11,5                 | $\chi^2 = 0,704$ ;<br>$p = 0,4$   |
|                                 | G/C**   | 24,2±15,2                 | 20,8±11,2                 |                                   |
|                                 | C/C*    | 9,09±10,1                 | 1,89±3,7                  |                                   |
|                                 | G****   | 78,8                      | 87,7                      |                                   |
|                                 | C*****  | 21,2                      | 12,3                      |                                   |
| <i>ApoE rs 429358Cys130Arg</i>  | G/G***  | 87,8±11,6                 | 49,1±13,8                 | $\chi^2 = 11,67$ ;<br>$p = 0,001$ |
|                                 | G/C**   | 12,1±11,6                 | 47,2±13,7                 |                                   |
|                                 | C/C*    | 0                         | 3,7±5,3                   |                                   |
|                                 | G****   | 93,9                      | 72,6                      |                                   |
|                                 | C*****  | 6,06                      | 27,4                      |                                   |

Примечание: \* – патологическая гомозигота; \*\* – гетерозигота; \*\*\* – нормальная гомозигота; \*\*\*\* – нормальная аллель; \*\*\*\*\* – патологическая аллель (минорная);  $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака.

**5.2. Исследование комбинаций аллельных вариантов генов GSTA4 (rs 3756980), BRCA1 (rs 3950989), BRCA2 (rs 1801439), TP53 (rs 17884159) TP53\_72 (rs 1042522), PPARG (rs 1801282), PPARGC1A (rs 8192678) у практически здоровых женщин и больных хроническим эндометритом**

Исследование генотипа и аллелей гена GSTA4 T/C (rs 3756980) у женщин I группы показало, что преобладали пациентки с генотипом TT по сравнению с CC ( $\chi^2 = 3,46$ ;  $p = 0,063$ ). Выявлены следующие комбинации аллельных вариантов полиморфизма гена (rs 3756980) в I группе: мажорная аллель в виде генотипа TT имела у  $84,8 \pm 12,7$  % (28) женщин, минорная аллель в виде генотипа TC – у  $15,2 \pm 12,7$  % (5), генотип CC не обнаружен (рис. 5.9). Во II группе у  $84,4 \pm 13,1$  % больных выявлена мажорная аллель в виде генотипа TT, у  $15,6 \pm 13,1$  % – в виде генотипа TC, случаи наличия минорной аллели в виде генотипа CC отсутствовали ( $\chi^2 = 3,47$ ;  $p = 0,06$ ). Распространенность патологической минорной аллели встречалась у 7,6 % здоровых и у 4,7 % больных ХЭ женщин.

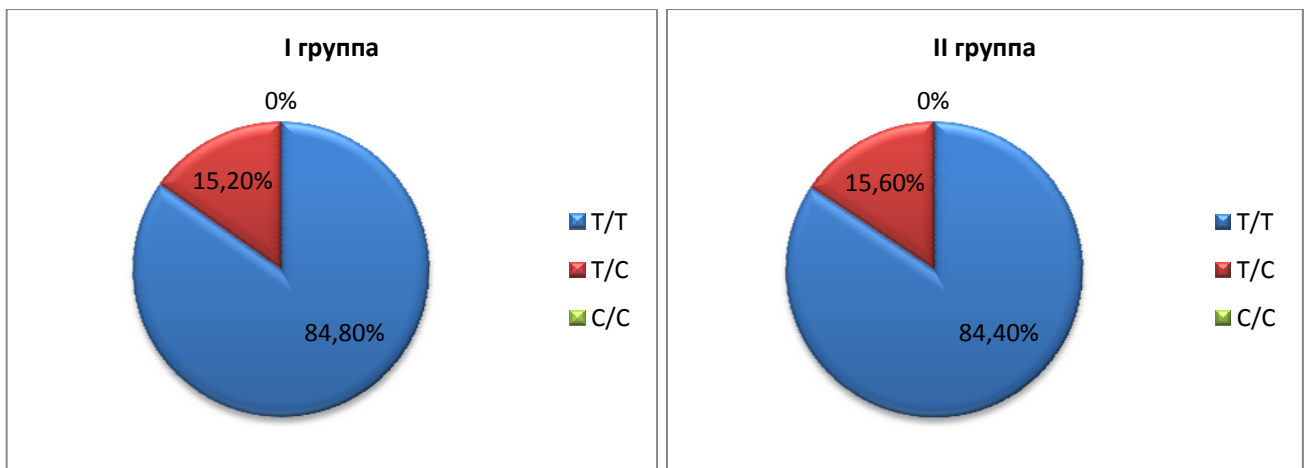


Рисунок 5.9 – Полиморфизм гена GSTA4 T/C (rs 3756980) у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин

Таким образом, распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллели в группах по гену GSTA4 T/C не показало статистически достоверной разницы ( $\chi^2 = 0,08$ ;  $p = 0,77$ ).

Исследование генотипа и аллелей гена BRCA1 3361C>T (rs 3950989) и BRCA2 Ser455Ser (rs 1801439) среди женщин I группы выявило, что преобладали пациентки с генотипом GG над генотипом AA ( $\chi^2 = 5,75$ ;  $p = 0,02$ ). Обнаружены следующие комбинации аллельных вариантов гена BRCA1 3361C>T (rs 3950989): у женщин в I группе: мажорная аллель в виде генотипа GG имела у  $78,7 \pm 14,5$  % (26) пациенток, минорная аллель в виде генотипа GA – у  $21,2 \pm 14,5$  % (7), генотипа AA не обнаружено. Во II группе у  $56,6 \pm 13,7$  % пациенток выявлена мажорная аллель в виде генотипа GG, у  $43,4 \pm 13,7$  % – минорная аллель в виде генотипа GA (рис. 5.10). Распространенность патологической минорной аллели определена у 10,6 % здоровых и у 27,4 % больных ХЭ женщин. Таким образом, распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллели в популяции здоровых и больных ХЭ женщин по гену BRCA1 3361C>T (rs 3950989) показало статистически достоверную разницу ( $\chi^2 = 4,12$ ;  $p = 0,04$ ; ОШ 3,07; ОШ 95 %ДИ 1,14; 8,31), расчет рисков подтверждает достоверность – ОР 1,47; ОР 95 %ДИ 1,07; 2,01.

Особо отметим, что различий по полиморфизму гена BRCA2 Ser455Ser (rs 1801439) и минорной аллели в группах не получено, в I группе комбинация аллельных вариантов полиморфизма в виде наличия мажорной аллели с генотипом AA выявлена у  $78 \pm 14,5$  % (26) женщин, минорная аллель в виде генотипа AG – у  $21,2 \pm 14,5$  % (7), генотип GG – не обнаружен. Во II группе у  $81,1 \pm 10,8$  % пациенток выявлена мажорная аллель в виде генотипа AA, у  $18,9 \pm 10,8$  % – минорная аллель в виде генотипа AG, случаев наличия минорной аллели в виде генотипа AA нет ( $\chi^2 = 8,94$ ;  $p = 0,003$ ) (рис. 5.11). Частота распространённости патологической (минорной) аллели BRCA2 Ser455Ser в популяции здоровых женщин составила 10,6 %, больных с ХЭ – 9,4 %. Таким образом, группы по распределению частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллели по гену BRCA2 Ser455Ser (rs 1801439) статистически не отличались ( $\chi^2 = 0,01$ ;  $p = 0,9$ ).



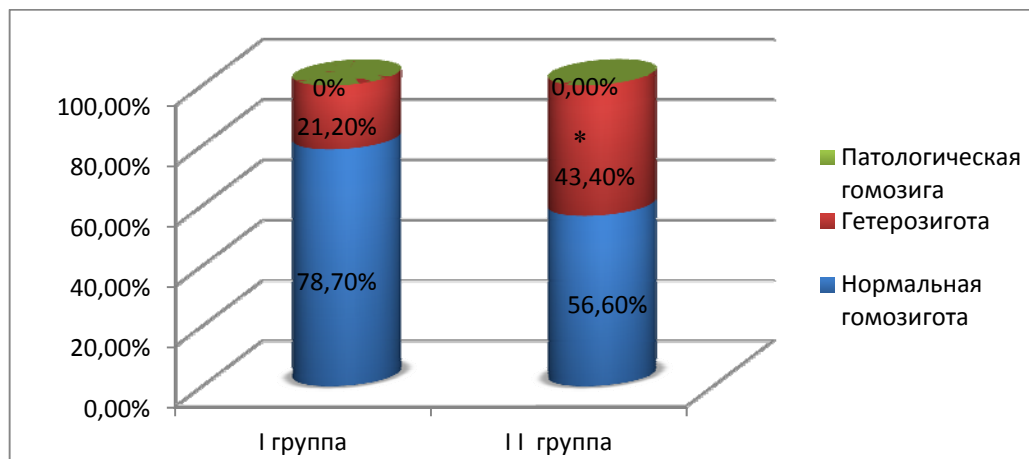
$\chi^2=8,06; p=0,005;$ 


Рисунок 5.10 – Полиморфизм гена BRCA1 у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин (\* –  $p < 0,001$ )

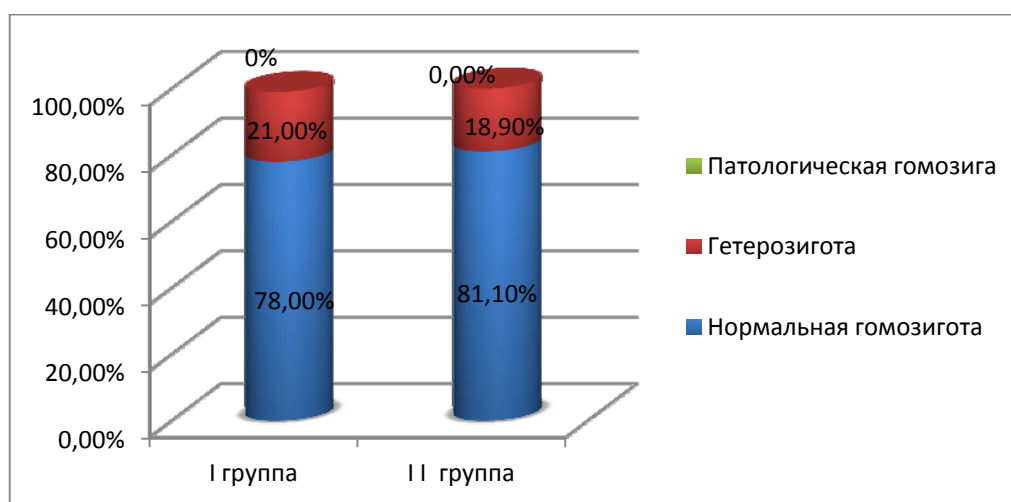
 $\chi^2=0,01; p=0,9;$ 


Рисунок 5.11 – Полиморфизм гена BRCA2 у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин

Исследование генотипа и аллелей гена TP53 Pro72Arg (rs 17884159) и TP53\_72 C/T (rs 1042522) у пациенток I группы показало, что преобладали пациентки с мажорной аллелью C в виде генотипа CC – 100 % ( $\chi^2 = 0,02; p = 0,9$ ). Во II группе больных присутствовала мажорная аллель C в виде генотипа CC в 100 % случаев ( $\chi^2 = 0,01; p = 0,9$ ). Таким образом, распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллели в группах по TP53 Pro72Arg (rs 17884159) не показало статистически достоверной разницы ( $\chi^2 = 0,012; p = 0,912$ ).

Исследование генотипа и аллелей гена TP53\_72 C/T (rs 1042522) продемонстрировало, что между группами результаты статистических различий не имеют, в частности, в I группе преобладали пациентки с генотипом CC над GG ( $\chi^2 = 3,46$ ;  $p = 0,063$ ). В первой группе пациенток определены следующие комбинации аллельных вариантов полиморфизма TP53\_72 C/T (rs 1042522): мажорная аллель в виде генотипа CC имела у  $54,5 \pm 17,6$  % (28) женщин, минорная аллель в виде генотипа CG – у  $42,4 \pm 17,5$  % (14), генотипа GG – у  $3,03 \pm 6,08$  % ( $\chi^2 = 15,9$ ;  $p < 0,001$ ). Во II группе мажорную аллель в виде генотипа CC имели  $67,9 \pm 12,8$  % (36) женщин, минорную аллель в виде генотипа CG –  $22,6 \pm 11,5$  % (12), генотип GG –  $9,4 \pm 8,1$  % ( $\chi^2 = 16,2$ ;  $p < 0,001$ ). Патологическая минорная аллель наблюдалась у 24,2 % здоровых и у 20,7 % больных ХЭ женщин. Таким образом, группы пациенток по распределению частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллели генов TP53 Pro72Arg (rs 17884159) и TP53\_72 C/T (rs 1042522) не показали статистической разницы.

Исследование генотипа и аллелей гена PPARC1A Gly482Ser (rs 8192678) позволило установить, что по гену PPARC1A Gly482Ser (rs 8192678) имеются внутригрупповые различия, но результаты между группами статистических различий не имеют ( $\chi^2 = 0,123$ ;  $p = 0,73$ ) (рисунок 5.12). В I группе преобладали женщины с нормальным генотипом CC ( $\chi^2 = 6,97$ ;  $p = 0,008$ ), мажорная аллель в виде генотипа CC имела у  $75,7 \pm 15,2$  % (25), минорная аллель в виде генотипа CG – у  $24,2 \pm 15,2$  % (8), генотип GG не выявлен. Во II группе у  $69,8 \pm 12,6$  % (37) пациенток выявлена мажорная аллель в виде генотипа CC, у  $24,5 \pm 11,9$  % (13) – минорная аллель в виде генотипа CG, у  $5,6 \pm 6,4$  %, – генотип GG ( $\chi^2 = 14,9$ ;  $p < 0,001$ ), т.е. в группе практически здоровых женщин преобладали пациентки с нормальным генотипом. По частоте распространения минорной аллели в популяции здоровых и больных с ХЭ отличий не получено (12,1 и 17,9 %).

По гену PPARC1A Gly482Ser (rs 8192678) определены только внутригрупповые различия, между группами результаты статистически не отличаются ( $\chi^2 = 0,04$ ;  $p = 0,84$ ).

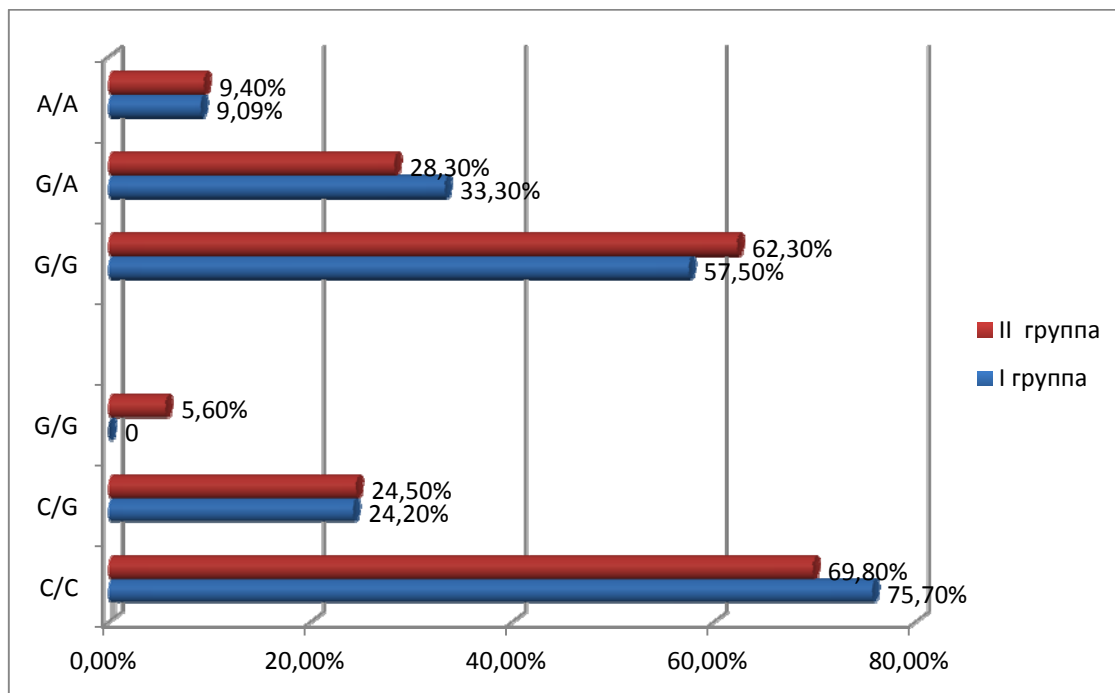


Рисунок 5.12 – Полиморфизм генов PPARC1A (генотип GG, GA, AA) и PPARC (генотип GG, CG, CC) у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин

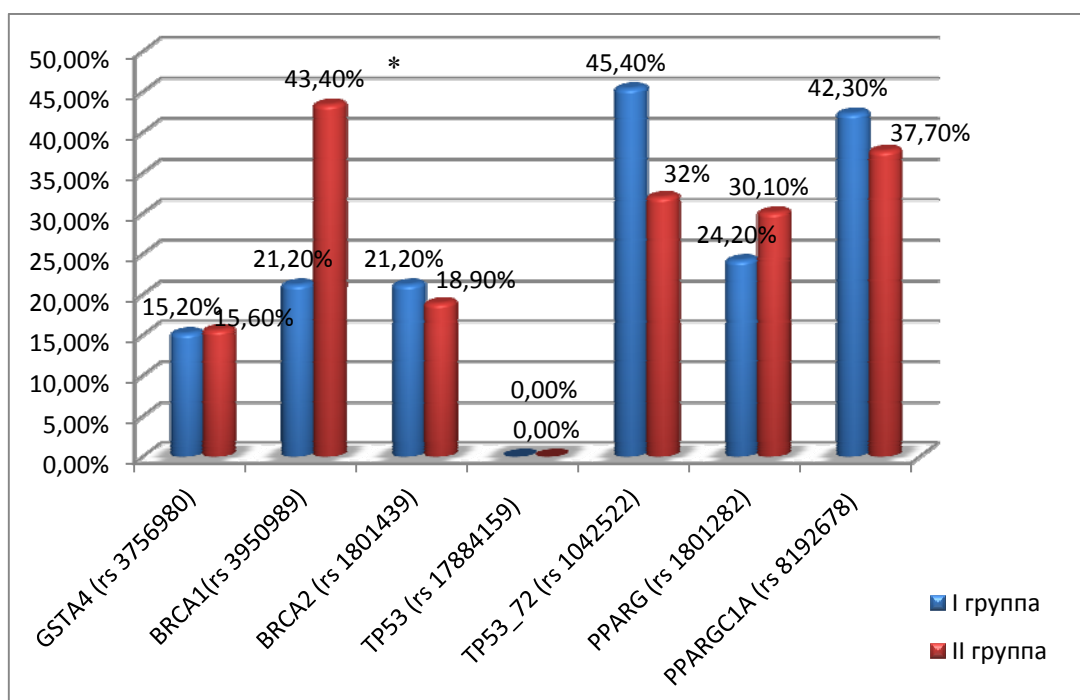


Рисунок 5.13 – Частота полиморфизма генов GSTA4 (rs 3756980), BRCA1(rs 3950989) и BRCA2 (rs 1801439), TP53 (rs 17884159) и TP53\_72 (rs 1042522), PPARC (rs 1801282), PPARC1A (rs 8192678) у практически здоровых (I группа) и больных (II группа) ХЭ женщин (\* –  $p < 0,001$ )

В I группе пациенток преобладали женщины с генотипом GG по сравнению с AA ( $\chi^2 = 13,67$ ;  $p < 0,001$ ), выявлены следующие комбинации аллельных вариантов полиморфизма: мажорная аллель в виде генотипа GG имела у  $57,5 \pm 17,6$  % (19), минорная аллель в виде генотипа GA – у  $33,3 \pm 16,7$  % (11), генотип AA – у  $9,09 \pm 10,2$  % ( $\chi^2 = 13,67$ ;  $p < 0,001$ ). Во II группе больных у  $62,3 \pm 13,4$  % (33) определена мажорная аллель в виде генотипа GG, у  $28,3 \pm 12,4$  % (15) – минорная аллель в виде генотипа GA, у  $9,4 \pm 8,06$  % – генотип AA ( $\chi^2 = 20,5$ ;  $p < 0,001$ ). Распространенность минорной аллели в популяции практически здоровых женщин составила 16,7, больных с ХЭ – 23,6 %. Таким образом, группы по распределению частот гетерозиготного, гомозиготного генотипов, нормальной и патологической аллелей по генам PPARG Pro12Ala (rs 1801282), PPARGC1A Gly482Ser (rs 8192678) достоверной разницы между собой не показали.

Итак, изучение комбинаций аллельных вариантов генов детоксикации, апоптоза, антипролиферативной дисфункции, метаболических изменений, нарушения функции макрофагов и нейтрофилов оказалось результативным (табл. 5.2).

Таблица 5.2

**Распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипов, нормальной и патологической аллелей в группах по генам GSTA4 (rs 3756980), BRCA1(rs 3950989) и BRCA2 (rs 1801439), TP53 (rs 17884159) и TP53\_72 (rs 1042522), PPARG (rs 1801282), PPARGC1A (rs 8192678)**

| Полиморфизм                        | Генотип | 1-я группа, % (n = 33) | 2-я группа, % (n = 53) | p                                |
|------------------------------------|---------|------------------------|------------------------|----------------------------------|
| <i>GSTA4 T/C rs 3756980</i>        | G/G***  | $84,8 \pm 12,7$        | $84,4 \pm 13,1$        | $\chi^2 = 0,085$ ;<br>$p = 0,77$ |
|                                    | G/C**   | $15,2 \pm 12,7$        | $15,6 \pm 13,1$        |                                  |
|                                    | C/C*    | 0                      | 0                      |                                  |
|                                    | G****   | 92,4                   | 95,3                   |                                  |
|                                    | C*****  | 7,6                    | 4,7                    |                                  |
| <i>BRCA1 3361C&gt;T rs 3950989</i> | G/G***  | $78,7 \pm 14,5$        | $56,6 \pm 13,7$        | $\chi^2 = 4,12$ ;<br>$p = 0,04$  |
|                                    | G/C**   | $21,2 \pm 14,5$        | $43,4 \pm 13,7$        |                                  |
|                                    | C/C*    | 0                      | 0                      |                                  |
|                                    | G****   | 89,4                   | 72,6                   |                                  |
|                                    | C*****  | 10,6                   | 27,4                   |                                  |
| <i>BRCA2 Ser455Ser rs 1801439</i>  | G/G***  | $78 \pm 14,5$          | $81,1 \pm 10,8$        | $\chi^2 = 0,001$ ;<br>$p = 0,99$ |
|                                    | G/C**   | $21,2 \pm 14,5$        | $18,9 \pm 10,8$        |                                  |
|                                    | C/C*    | 0                      | 0                      |                                  |
|                                    | G****   | 89,4                   | 90,6                   |                                  |
|                                    | C*****  | 10,6                   | 9,4                    |                                  |

Окончание табл. 5.2

| Полиморфизм                                    | Генотип | 1-я группа, % (n = 33) | 2-я группа, % (n = 53) | p                                |
|------------------------------------------------|---------|------------------------|------------------------|----------------------------------|
| <i>TP53 Pro72Arg</i><br><i>rs 17884159</i>     | G/G***  | 100                    | 100                    | $\chi^2 = 0,012$ ;<br>$p = 0,91$ |
|                                                | G/C**   | 0                      | 0                      |                                  |
|                                                | C/C*    | 0                      | 0                      |                                  |
|                                                | G****   | 0                      | 0                      |                                  |
|                                                | C*****  | 0                      | 0                      |                                  |
| <i>TP53_72 C/T</i><br><i>rs 1042522</i>        | G/G***  | 54,5±17,6              | 67,9±12,8              | $\chi^2 = 1,04$ ;<br>$p = 0,3$   |
|                                                | G/C**   | 42,4±17,5              | 22,6±11,5              |                                  |
|                                                | C/C*    | 3,03±6,08              | 9,4±8,1                |                                  |
|                                                | G****   | 75,8                   | 79,3                   |                                  |
|                                                | C*****  | 24,2                   | 20,7                   |                                  |
| <i>PPARG Pro12Ala</i><br><i>rs 1801282</i>     | G/G***  | 75,7±15,2              | 69,8±12,6              | $\chi^2 = 0,123$ ;<br>$p = 0,73$ |
|                                                | G/C**   | 24,2±15,2              | 24,5±11,9              |                                  |
|                                                | C/C*    | 0                      | 5,6±6,4                |                                  |
|                                                | G****   | 87,9                   | 82,1                   |                                  |
|                                                | C*****  | 12,1                   | 17,9                   |                                  |
| <i>PPARGC1A Gly482Ser</i><br><i>rs 8192678</i> | G/G***  | 57,5±17,5              | 62,3±13,4              | $\chi^2 = 0,04$ ;<br>$p = 0,84$  |
|                                                | G/C**   | 33,3±16,7              | 28,3±12,4              |                                  |
|                                                | C/C*    | 9,09±10,2              | 9,4±8,06               |                                  |
|                                                | G****   | 78,8                   | 87,7                   |                                  |
|                                                | C*****  | 21,2                   | 12,3                   |                                  |

Примечание: \* – патологическая гомозигота; \*\* – гетерозигота; \*\*\* – нормальная гомозигота; \*\*\*\* – нормальная аллель; \*\*\*\*\* – патологическая аллель (минорная);  $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака.

### 5.3. Анализ комбинаций аллельных вариантов исследуемых генов с сопутствующей гинекологической, соматической патологией у больных хроническим эндометритом

В I группе у пациенток с полиморфизмом BRCA1 3361C наблюдалась высокая частота минорной аллели гена TP53\_72 C/T ( $\chi^2 = 3,93$ ,  $p = 0,047$ , ОШ 11,33; ОШ95 %ДИ 1,18;  $r = 0,015$ , ( $p < 0,05$ )). Получена прямая корреляционная связь полиморфизма гена eNOSrs1799983 с MMP9rs17576 ( $r = 0,012$ , ( $p < 0,05$ )), хотя связь между признаками статистически незначимая по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 = 2,26$ ,  $p = 0,133$ ).

Во II группе больных с ХЭ генотипы регуляторных регионов анализируемых генов избирательно чаще показали ассоциации, чем в I группе. В частности, выявлена высокая частота комбинаций аллельных вариантов исследуемых генов ApoE, BRCA2, PPARA, PPARG и VEGFA (таблица 5.3).

**Корреляционный анализ полиморфизма генов ApoE,  
BRCA2, PPARA, PPARG и VEGFA у пациенток II группы**

| Признак 1                                          | Признак 2                                             | КС   | ЗКС                             | $\chi^2$ | $p$           | ОШ           | ОШ<br>95 %<br>ДИ       | ОР          | ОР<br>95 %<br>ДИ      |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------|---------------------------------|----------|---------------|--------------|------------------------|-------------|-----------------------|
| <i>ApoE</i><br><i>Cys130Arg</i><br><i>rs429358</i> | <i>BRCA2</i><br><i>Ser455Ser rs</i><br><i>1801439</i> | 0,47 | <b><math>r = 0,001^*</math></b> | 5,62     | <b>0,018*</b> | –            | –                      | <b>2,53</b> | <b>1,75;<br/>3,66</b> |
|                                                    | <i>PPARA</i><br><i>G2528C</i><br><i>rs 4253778</i>    | 0,56 | <b><math>r = 0,001^*</math></b> | 14,6     | <b>0,001*</b> | <b>15,33</b> | <b>3,62;<br/>65,04</b> | <b>3,05</b> | <b>1,71;<br/>5,45</b> |
|                                                    | <i>PPARG</i><br><i>Pro12Ala</i><br><i>rs 1801282</i>  | 0,32 | <b><math>r = 0,02^*</math></b>  | 4,02     | <b>0,045*</b> | <b>4,40</b>  | <b>1,19;<br/>16,3</b>  | <b>1,85</b> | <b>1,14;<br/>3</b>    |
|                                                    | <i>VEGFA</i><br><i>G634C</i><br><i>rs 2010963</i>     | 0,33 | <b><math>r = 0,02^*</math></b>  | 4,39     | <b>0,036*</b> | <b>3,95</b>  | <b>1,24;<br/>12,6</b>  | <b>1,89</b> | <b>1,1;<br/>3,26</b>  |

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели, КС – коэффициент сопряженности, ЗКС – значимость коэффициента сопряженности; \* – коэффициент корреляции является статистически значимым ( $p < 0,05$ ); \*\* –  $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака от 0. Результаты представлены в виде оценки доли признака ( $Q$ ) с 95%-ным доверительным интервалом  $Q \pm q$ .

У больных с ХЭ и НБ в анамнезе выявлена высокая частота полиморфизма гена ApoE rs429358 ( $\chi^2 = 3,38$ ,  $p = 0,06$ , ОШ 4,5; ОШ95 % ДИ 1,07; 18,9), нижняя граница доверительного интервала для ОР больше 1, что также свидетельствует о наличии достоверной связи между признаками – ОР 1,81; ОР 95 % ДИ 1,13; 2,89.

Больные с изменением генотипа по MTHFR rs18011 с высокой частотой имели полиморфизм гена PPARG ( $\chi^2 = 3,75$ ;  $p = 0,054$ ; ОШ 4,00; ОШ 95 % ДИ 1,16; 13,83; ОР 2,313; ОР95 %ДИ 1,13; 4,72), коэффициент корреляции – статистически значим ( $r = 0,024$  ( $p < 0,05$ )), высокую частоту патологии органов пищеварения, в частности – хронического холецистита ( $\chi^2 = 5,99$ ;  $p = 0,01$ ) и синдрома кишечной диспепсии ( $\chi^2 = 5,36$ ;  $p = 0,02$ ).

Пациентки с ХЭ при полиморфизме гена PPARA rs 4253778 с высокой частотой имели минорную аллель гена PPARGC1A rs8192678 ( $\chi^2 = 10,44$ ;  $p = 0,001$ ; ОР 3,3; ОР95 %ДИ 1,61; 6,67) и гена VEGF rs 2010963 ( $\chi^2 = 3,68$ ;  $p = 0,05$ , ОШ 3,57; 95 % ДИ 1,13; 11,35), нижняя граница доверительного интервала для ОР больше 1 – ОР 2,12; ОР95 %ДИ 1,06; 4,24, что также свидетельствует о наличии достоверной связи между признаками, коэффициент корреляции является

статистически значимым ( $r = 0,03$  ( $p < 0,05$ )). Пациентки с ХЭ и эпизодами АМК в анамнезе чаще оказались носителями минорной аллели PPARG rs 4253778 (ОР 1,968; ОР95 %ДИ 1,03; 3,76;  $r = 0,04$  ( $p < 0,05$ )).

ДДМЖ в анамнезе с высокой частотой выявлялась у женщин с изменением генотипа гена PPARGC1A rs 8192678 ( $\chi^2 = 3,84$ ;  $p = 0,05$ ).

Стоит обратить внимание на статистически значимую частоту полиморфизма гена BRCA1rs3950989 у больных во II группе, обнаружена высокая частота комбинаций аллельных вариантов генов BRCA1, ESR1, VEGF (таблица 5.4).

Таблица 5.4

**Корреляционный анализ полиморфизма генов  
BRCA1, BRCA2, ESR1, MMP9, PPARG у пациенток II группы**

| Признак 1                            | Признак 2                                   | ЗКС                             | $\chi^2$ | $p$           | ОШ           | ОШ 95 %<br>ДИ          | ОР          | ОР 95 %<br>ДИ         |
|--------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|----------|---------------|--------------|------------------------|-------------|-----------------------|
| <i>BRCA1</i><br>3361C>T<br>rs3950989 | <i>BRCA2</i><br>Ser455Ser rs<br>1801439     | <b><math>r = 0,004^*</math></b> | 6,13     | <b>0,013*</b> | <b>7,70</b>  | <b>1,67;<br/>35,4</b>  | <b>3,01</b> | <b>1,53;<br/>5,93</b> |
|                                      | <i>ESR1</i><br>Thr594Thr<br>rs 2228480      | <b><math>r = 0,003^*</math></b> | 6,73     | <b>0,009*</b> | <b>14,05</b> | <b>1,66;<br/>119,2</b> | <b>2,09</b> | <b>1,42;<br/>3,07</b> |
|                                      | <i>VEGF</i> rs<br>2010963G63<br>4C rs 17576 | <b><math>r = 0,009^*</math></b> | 5,30     | <b>0,021*</b> | <b>0,17</b>  | <b>0,04;<br/>0,7</b>   | <b>0,28</b> | <b>0,09;<br/>0,86</b> |

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели, ЗКС – значимость коэффициента сопряженности; \* – коэффициент корреляции является статистически значимым ( $p < 0,05$ ); \*\* –  $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака от 0. Результаты представлены в виде оценки доли признака ( $Q$ ) с 95%-ным доверительным интервалом  $Q \pm q$ .

Пациентки с ХЭ при дисменорее в анамнезе с высокой частотой имели полиморфизм гена BRCA1 rs3950989 ( $r = 0,03$  ( $p < 0,05$ ),  $\chi^2 = 3,57$ ,  $p = 0,05$ , ОШ 4,06; ОШ 95 % ДИ 1,11; 14,9), нижняя граница доверительного интервала для ОР получена больше 1, что также свидетельствует о наличии достоверной связи между признаками – ОР 1,72; ОР 95 % ДИ 1,1; 2,7. Обнаружена статистически значимая взаимосвязь между частотой полиморфизма BRCA1 3361C>T и синдромом диспепсии кишечника у больных ( $\chi^2 = 8,06$ ,  $p = 0,005$ ; ОШ 7,38; ОШ 95 % ДИ 1,96; 27,8; ОР 2,95, ОР 95 %ДИ 1,22; 7,14), а также с хроническим холециститом в анамнезе ( $\chi^2 = 5,03$ ,  $p = 0,025$ ; ОШ 4,53; ОШ 95 %ДИ 1,36; 15,12;  $r = 0,01$

( $p < 0,05$ )). Больные с полиморфизмом данного гена статистически достоверно чаще в анамнезе имели полипы эндометрия ( $\chi^2 = 5,49$ ,  $p = 0,019$ ,  $r = 0,001$  и  $\chi^2 = 5,77$ ,  $p = 0,016$ ).

Обнаружена статистически значимая взаимосвязь между частотой минорной аллели гена eNOSrs179998 с геном TP53\_72 rs 1042522 ( $\chi^2 = 10,56$ ;  $p = 0,001$ ). Минорная патологическая аллель гена GSTA4 rs 3756980 чаще выявлена у больных с ХЭ при полиморфизме eNOSrs179998 –  $r = 0,02$  ( $p < 0,05$ ). Пациенты с ХЭ, имеющие нарушения микробиоты влагалища, статистически чаще оказались носителями минорной аллели гена eNOSrs179998 ( $\chi^2 = 4,69$ ;  $p = 0,03$ ; ОШ 4,22; 95 % ДИ 1,29; 13,8); коэффициент корреляции положительный и статистически значимый –  $r = 0,014$  ( $p < 0,05$ ).

Выявлена положительная корреляция ( $r = 0,03$  ( $p < 0,05$ )) минорной аллели гена eNOSrs179998 с образованием спаек и синехий в эндометрии (ОР 1,88; ОР95 %ДИ 1,44; 2,46).

Определена ассоциативная связь между полиморфизмом гена ESR1 rs 2228480 и патологией органов пищеварения у больных во II группе, в частности, с синдромом желудочной ( $r = 0,03$  ( $p < 0,05$ ),  $\chi^2 = 3,21$ ,  $p = 0,07$ , ОШ 5,25; ОШ 95 % ДИ 1,02; 26,9) и кишечной диспепсии ( $r = 0,05$  ( $p < 0,05$ )), с хроническим холециститом ( $r = 0,024$  ( $p < 0,05$ ),  $\chi^2 = 3,67$ ,  $p = 0,05$ , ОШ 8,60; 95 % ДИ 1,01; 73,03).

Также обнаружена статистически значимая взаимосвязь между частотой наличия минорной аллели гена MMP9 rs 17576 и патологией органов ЖКТ – с хроническим холециститом ( $\chi^2 = 6,87$ ;  $p = 0,009$ ; ОШ 6,44; ОШ 95 % ДИ 1,74; 23,8), с синдромом кишечной диспепсии ( $\chi^2 = 9,4$ ;  $p = 0,002$ ).

Таким образом, анализ зависимостей качественных признаков во II группе показал значимость ассоциации аллельных вариантов исследуемых генов с клинико-анамнестическими данными больных.



#### 5.4. Анализ показателей иммунитета в когорте практически здоровых женщин и больных хроническим эндометритом

При сравнительном анализе результатов иммунного статуса по данным иммунограммы в исследуемых группах получен ряд статистически значимых отличий (таблица 5.5).

Таблица 5.5

##### Сравнительная характеристика результатов иммунограммы у обследуемых пациенток

| Признак                                                   | Группа I ( $n = 33$ )<br>Me (25–75 %) | Группа II ( $n = 53$ )<br>Me (25–75 %) | $p$ -уровень  |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|---------------|
| Лейкоциты, $10^9/\text{л}$                                | 6,2 (5,3–6,8)                         | 4,9 (4,6–5,7)                          | $p = 0,001^*$ |
| Лимфоциты отн., %                                         | 31 (28–33)                            | 24 (22–33)                             | $p = 0,002^*$ |
| Лимфоциты абс., $10^9/\text{л}$                           | 2,42 (2,17–3,01)                      | 1,99 (1,66–2,38)                       | $p = 0,001^*$ |
| CD3 <sup>+</sup> отн., %                                  | 71 (69–73)                            | 65 (54–70)                             | $p = 0,001^*$ |
| CD3 <sup>+</sup> абс., $10^9/\text{л}$                    | 2,32 (1,87–2,6)                       | 1,59 (0,65–2,19)                       | $p = 0,001^*$ |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> отн., %                 | 46 (43–50)                            | 44 (30–51)                             | $p = 0,12$    |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> абс., $10^9/\text{л}$   | 1,12(0,8–1,54)                        | 0,74 (0,56–1,35)                       | $p = 0,008^*$ |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> отн., %                 | 25 (22–31)                            | 19,5 (12–29,5)                         | $p = 0,004^*$ |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> абс., $10^9/\text{л}$   | 0,54 (0,39–0,64)                      | 0,54 (0,19–0,77)                       | $p = 0,756$   |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> отн., %                | 2,29 (1,68–2,56)                      | 2,26 (1,1–2,9)                         | $p = 0,947$   |
| CD19 <sup>+</sup> отн., %                                 | 14 (13–17)                            | 9 (6–13)                               | $p = 0,001^*$ |
| CD19 <sup>+</sup> абс., $10^9/\text{л}$                   | 0,29 (0,26–0,31)                      | 0,31 (0,23–0,48)                       | $p = 0,18$    |
| CD3 <sup>+</sup> /CD95 <sup>+</sup> отн., %               | 36 (34–38)                            | 33 (28–35)                             | $p = 0,16$    |
| CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> , абс. $10^9/\text{л}$ | 0,72 (0,65–0,85)                      | 0,57(0,48–0,71)                        | $p = 0,001^*$ |

Примечание: \* – в результате применения критерия Манна – Уитни обнаружены статистически значимые различия между группами; абс. – абсолютные значения, отн. – относительные значения. Использован критерий Манна – Уитни.

Среднее значение лейкоцитов в группе практически здоровых и больных с ХЭ женщин не показало статистически значимой разницы, в частности, среднее содержание в периферической крови лейкоцитов у пациенток I группы составило  $(6,06 \pm 0,94) 10^9/\text{л}$ , во II группе –  $(4,9 \pm 0,85) 10^9/\text{л}$  ( $\chi^2 = 2,37$ ,  $p = 0,12$ ), однако при расчете рисков нижняя граница доверительного интервала для ОР больше 1 (ОР 1,471; ОР95 %ДИ 1,08; 1,99). 20,75 $\pm$ 11,8 % больных II группы имели снижение содержания лейкоцитов (менее  $4,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ) ( $\chi^2 = 10,1$ ,  $p = 0,001$ ). При анализе количества лимфоцитов у больных с ХЭ выявлено, что в 24,5 $\pm$ 11,8 % (13) случаев

отмечается нормальное их количество, в  $56,6 \pm 13,7 \%$  (30) количество лимфоцитов снижено, у  $18,9 \pm 10,7 \%$  (10) – выявлено повышение (более  $36 \%$  –  $3,23 \cdot 10^9/\text{л}$ ) ( $\chi^2 = 59,1, p = 0,001$ ) (рис. 5.14).

При анализе абсолютных значений лимфоцитов в крови в обследуемых группах получены статистически значимые отличия, в частности, в I группе  $69,7 \pm 13,6 \%$  пациенток имели нормальные значения по сравнению с  $24,5 \pm 11,8 \%$  обследованных во II группе ( $\chi^2 = 15,24; p < 0,001$ ; ОШ 7,07; ОР 2,22; ) (см. рис. 5.14).

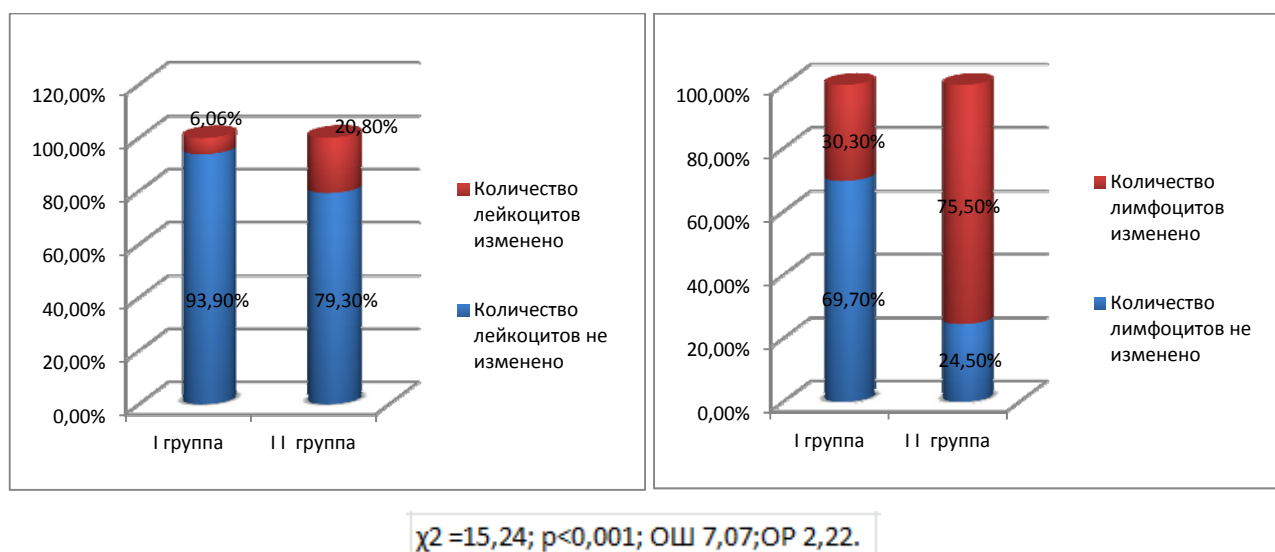


Рисунок 5.14 – Содержание лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови у обследуемых в группах (\* –  $p < 0,001$ )

Во II группе у пациенток отмечалось статистически достоверное снижение количества  $\text{CD3}^+$ -лимфоцитов (как абсолютных, так и относительных значений), что свидетельствует о недостаточности клеточно-эффекторного звена иммунитета ( $\chi^2 = 5,69, p = 0,017$ ; ОР 1,917; 95 %ДИ 1,53; 2,4) (рисунок 5.15).

Сравнительный анализ абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов-хелперов с фенотипом  $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$  в группах показал, что во II группе наблюдалось их снижение у  $41,5 \pm 13,6 \%$  (22) больных, что может быть расценено как снижение реактивности макроорганизма с нарушением регуляторного звена иммунитета, в I группе нарушений не обнаружено ( $\chi^2 = 8,82, p = 0,003$ ; ОР 2,06; 95 %ДИ 1,6; 2,66).

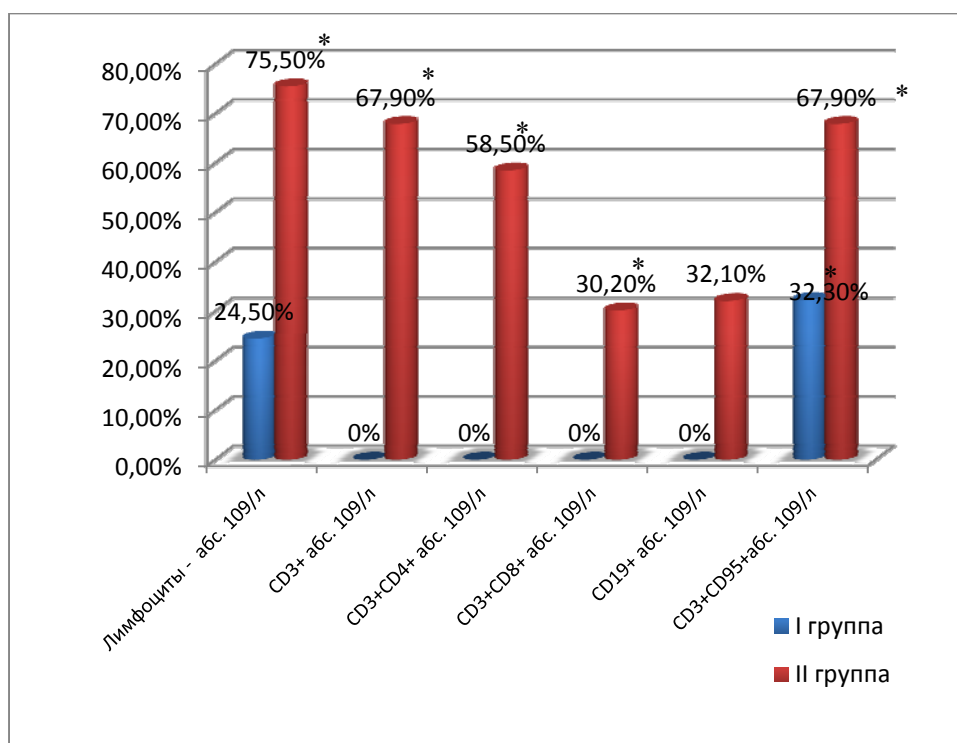


Рисунок 5.15 – Количество больных с нарушением содержания лимфоцитов разных фенотипов по результатам иммунограммы, % (\* –  $p < 0,001$ )

При исследовании у пациенток содержания Т-цитотоксических лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+CD8^+$  с использованием в статистическом анализе критерия Манна – Уитни получена статистически достоверная разница между группами при сравнении результатов в относительных значениях, в частности, в I группе медиана соответствовала 25 % (22–31) и во II группе – 19,5 % (12–29,5) ( $p = 0,004$ ). Применение в статистическом анализе критерия  $\chi^2$  выявило достоверную разницу по частоте снижения количества  $CD3^+CD8^+$  у больных во II группе: у  $30,2 \pm 12,6$  % (16) женщин отмечалось снижение как абсолютных, так и относительных значений ( $\chi^2 = 5,15$ ,  $p = 0,023$ ; ОР 1,89; ОР 95 %ДИ 1,52; 2,36).

Анализ иммунорегуляторного индекса  $CD4^+CD8^+$  у обследуемых позволяет утверждать, что в относительных значениях не выявлено статистически достоверной разницы между группами ( $p = 0,947$ ); использование критерия  $\chi^2$  позволило установить достоверное снижение  $CD4^+CD8^+$  у больных с ХЭ в  $28,3 \pm 12,4$  % (15) случаев ( $\chi^2 = 4,63$ ,  $p = 0,031$ ; ОР 1,868; ОР 95 %ДИ 1,5; 2,32), что может указывать на изменение фагоцитоза.

Сравнительный анализ количества В-лимфоцитов показал, что имеется статистическая разница по содержанию  $CD19^+$ , в частности, при использовании в статистическом анализе критерия Манна – Уитни группы продемонстрировали отличие только по результатам в относительных значениях ( $p = 0,001$ ), однако при использовании критерия  $\chi^2$  выявлена статистически значимая разница по снижению количества  $CD19^+$  как в относительных, так и абсолютных значениях у женщин, болеющих ХЭ. Таким образом, снижение количества  $CD19^+$  в I группе выявлено у  $6,06 \pm 8,46$  % пациенток против  $32,08 \pm 12,9$  % во II группе ( $\chi^2 = 6,56$ ,  $p = 0,010$ ; ОШ 7,32; ОШ95 %ДИ 1,57; 34,21).

При сравнительном анализе результатов в абсолютных значениях ( $CD19^+$  абс.,  $10^9/л$ ) было установлено низкое содержание В-клеток у  $32,08 \pm 12,9$  % женщин во II группе, что также статистически значимо больше, чем в I группе ( $\chi^2 = 5,68$ ,  $p = 0,017$ ; ОР 1,92; ОР 95 %ДИ 1,53; 2,4).

Сравнительный анализ экспрессии  $CD95^+$  на лимфоцитах периферической крови (как мембранного маркера готовности к апоптозу) (рис. 5.16) продемонстрировал, что результаты  $CD3^+CD95^+$ , полученные в относительных значениях, не имели статистической разницы, однако при сравнении результатов обследования в абсолютных значениях статистическая разница определена ( $p = 0,001$ ).

$\chi^2=10,11$ ,  $p=0,001$ ; ОР=1,84;

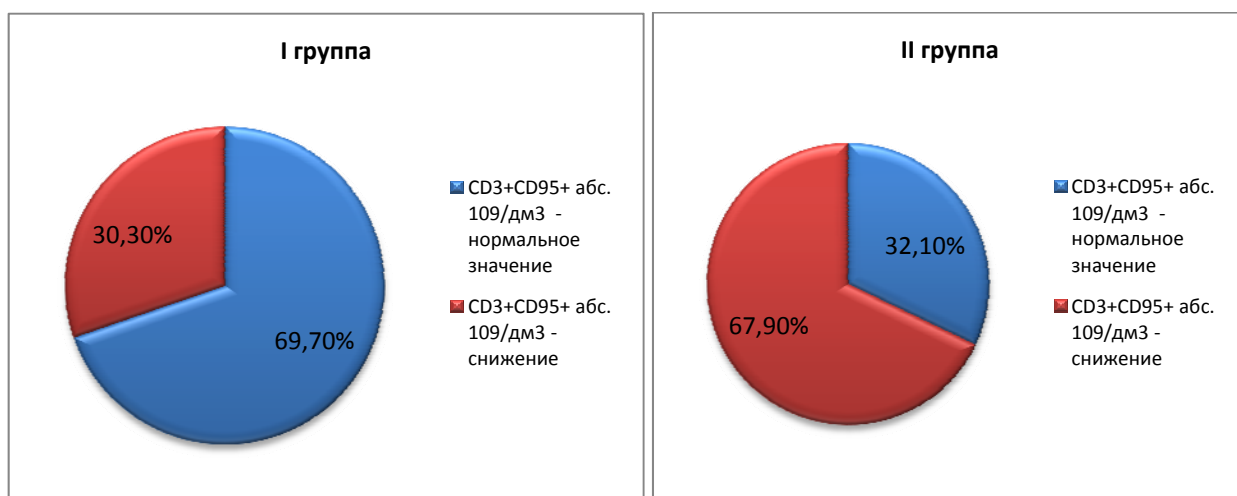


Рисунок 5.16 – Снижение лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+CD95^+$  в исследуемых группах

В I группе низкое содержание  $CD3^+CD95^+$  в относительных значениях выявлено у  $24,4 \pm 15,3$  % (8) пациенток, во II группе – у  $90,57 \pm 8,06$  % (48) ( $\chi^2 = 36,52$ ,  $p < 0,001$ ; ОР 5,1; ОР 95 %ДИ 2,29; 11,5). Анализ результатов в абсолютных значениях подтвердил низкое содержание  $CD3^+CD95^+$  у  $30,3 \pm 16,3$  % (10) женщин в I группе, а во II – у  $67,9 \pm 12,9$  % (17) ( $\chi^2 = 10,11$ ,  $p = 0,001$ ; ОР 1,84; ОР 95 %ДИ 1,25; 2,72). Таким образом, полученные результаты показали статистически достоверную разницу по уровню  $CD3^+CD95^+$ -лимфоцитов у практически здоровых и больных ХЭ женщин.

Анализ активности цитокинов, в частности экспрессии ФНО, ИЛ-17, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1b в группах, выявил, что статистически значимая разница получена только по цитокину ИЛ-17 (таблица 5.6).

Таблица 5.6

**Результаты исследования активности цитокинов  
у обследуемых пациенток в группах**

| Признак               | Группа I<br>(n = 33), % | Группа II<br>(n = 53), % | $\chi^2$ | $p$           | ОШ          | ОШ<br>ДИ<br>95 %     | ОР          | ОР<br>ДИ<br>95 %      |
|-----------------------|-------------------------|--------------------------|----------|---------------|-------------|----------------------|-------------|-----------------------|
| ФНО<br>(0–6 пг/мл)    | 0                       | $15,1 \pm 9,87$          | 1,69     | 0,19          | –           | –                    | <b>1,73</b> | <b>1,43;<br/>2,1</b>  |
| ИЛ-17<br>(0–5 пг/мл)  | $12,1 \pm 11,6$         | $58,3 \pm 20,8$          | 11,68    | <b>0,001*</b> | <b>10,2</b> | <b>2,7;<br/>38,1</b> | <b>3,03</b> | <b>1,68;<br/>5,47</b> |
| ИЛ-8<br>(0–10 пг/мл)  | 0                       | $20,8 \pm 17,2$          | 3,17     | 0,07          | –           | –                    | <b>2,74</b> | <b>1,91;<br/>3,92</b> |
| ИЛ-10<br>(0–31 пг/мл) | 0                       | $4,17 \pm 8,4$           | 0,015    | 0,902         | –           | –                    | <b>2,44</b> | <b>1,78;<br/>3,33</b> |
| ИЛ-1b<br>(0–11 пг/мл) | 0                       | 0                        | 0,018    | 0,89          | –           | –                    | –           | –                     |

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели;  $p^*$  – при сравнении групп I и II выявлены статистически значимые различия между частотами встречаемости данного признака.

При сравнении про- и противовоспалительных цитокинов получено увеличение провоспалительного цитокина ИЛ-17, что подтверждает активность провоспалительных процессов у больных ХЭ (рис. 5.17), его сверхпродукция может быть причиной развития многих заболеваний с хроническим течением путем реализации главной функции этого цитокина – активировать синтез провоспалитель-

ных цитокинов и стимулировать функцию фибробластов. Кроме того, наблюдается отличие по активности цитокина ФНО –  $\chi^2 = 1,69$ ;  $p = 0,19$ ; ОР 1,73; ОР95 %ДИ 1,43; 2,1.

$\chi^2 = 11,68$ ;  $p < 0,001$ .

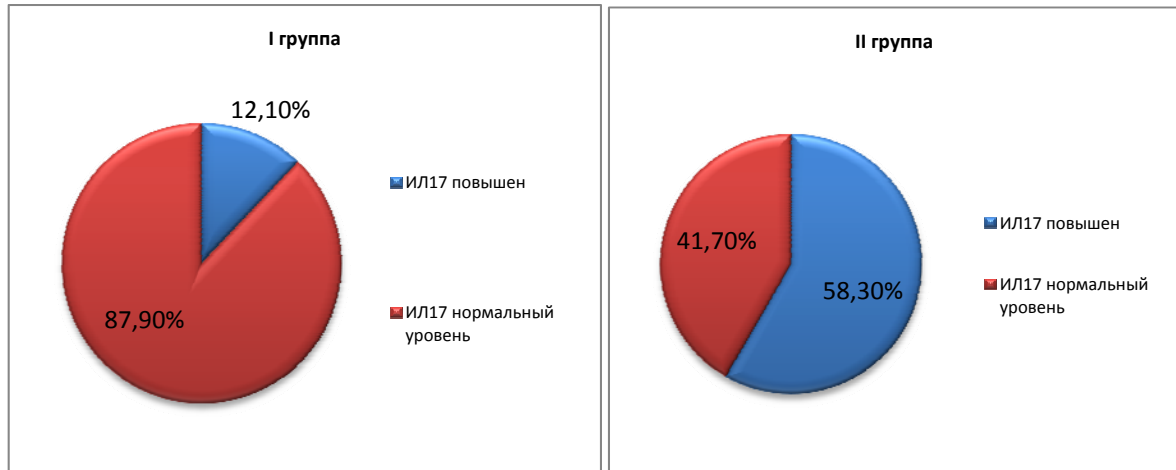


Рисунок 5.17 – Высокая экспрессия цитокина ИЛ-17 у обследуемых пациенток в группах

Анализ корреляционных связей между результатами иммунограммы и клинико-anamнестическими, микробиологическими исследованиями и исследованием полиморфизма генов во II группе больных показал, что у пациенток с ХЭ при снижении количества  $CD3^+$ -лимфоцитов наблюдалась прямая корреляция со снижением количества  $CD19^+$ -лимфоцитов ( $r = 0,03$ ,  $p < 0,05$ ); у женщин с ХЭ и снижением  $CD19^+$  отметим высокую частоту патологии молочной железы в анамнезе ( $\chi^2 = 5,05$ ;  $p = 0,025$ ;  $r = 0,01$ , ( $p < 0,05$ )) и НМФ ( $\chi^2 = 3,69$ ;  $p = 0,05$ ;  $r = 0,03$ ,  $p < 0,05$ )).

У больных с минорной аллелью гена MTHFR (C677T) выявлена высокая частота снижения количества  $CD3^+$ -лимфоцитов ( $\chi^2 = 5,99$ ;  $p = 0,014$ ; ОР 3,13; ОР 95 %ДИ 1,28; 7,63). У пациенток со снижением количества  $CD19^+$ -лимфоцитов имелась достоверная связь с ростом бактерий-анаэробов в полости матки ( $r = 0,02$  ( $p < 0,05$ );  $\chi^2 = 5,99$ ;  $p = 0,05$ ; ОР = 2,95; ОР 95 %ДИ 1,56; 5,59) и с ростом грибов рода *Candida albicans* в кишечной микробиоте ( $\chi^2 = 20,69$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = 0,001$ ).

Таблица 5.7

Статистически значимые корреляционные связи  $CD3^+CD4^+$  и  $CD3^+CD8^+$ -субпопуляций лимфоцитов у больных ХЭ

| Признак 1                            | Признак 2                                      | Значимость коэффициента сопряженности | $\chi^2$ | $p$            | ОШ    | ОШ 95 % ДИ  | ОР    | ОР 95 % ДИ |
|--------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------|----------|----------------|-------|-------------|-------|------------|
| Снижение $CD3^+CD4^+$ абс., $10^9/л$ | Снижение $CD3^+CD8^+$ абс., $10^9/л$           | $r = 0,001^*$                         | 12,65    | <b>0,001*</b>  | 13,48 | 3,12; 58,2  | 3,34  | 1,81; 6,18 |
|                                      | Синдром кишечной диспепсии                     | $r = 0,001^*$                         | 9,24     | <b>0,002**</b> | –     | –           | –     | –          |
|                                      | Хронический холецистит                         | $r = 0,001^*$                         | 11,52    | <b>0,001**</b> | –     | –           | –     | –          |
|                                      | Полип эндометрия                               | $r = 0,007^*$                         | 5,44     | <b>0,020**</b> | 5,63  | 1,47; 21,6  | 2,32  | 1,31; 4,13 |
|                                      | Обсеменённость полости матки кишечной палочкой | $r = 0,04^*$                          | 3,38     | 0,06           | 3,45  | 1,08; 11    | 1,98; | 1,06; 3,71 |
|                                      | Рост <i>E. coli</i> в полости матки            | $r = 0,03^*$                          | 3,38     | 0,06           | 3,45  | 1,08; 11,03 | 1,98  | 1,06; 3,71 |
|                                      | MMP9 17576 – минорная аллель                   | $r = 0,008^*$                         | 5,32     | <b>0,021*</b>  | 7,22  | 1,43; 36,47 | 3,95  | 1,05; 14,9 |
|                                      | PPARA 4253778 – минорная аллель                | $r = 0,04^*$                          | 23,36    | 0,06           | 0,28  | 0,08; 0,93  | 0,45  | 0,2; 1,03  |
|                                      | Синдром кишечной диспепсии                     | $r = 0,001^*$                         | 4,64     | <b>0,031**</b> | –     | –           | –     | –          |
|                                      | Хронический холецистит                         | $r = 0,003^*$                         | 6,98     | <b>0,008*</b>  | 14,21 | 1,7; 118,9  | 8,38  | 1,2; 58,6  |
| $CD3^+CD8^+$ абс., $10^9/л$          | Синехии в полости матки                        | $r = 0,04^*$                          | 2,54     | 0,11           | 5,83  | 0,95; 35,9  | 2,61  | 1,24; 5,51 |
|                                      | Полип эндометрия                               | $r = 0,04^*$                          | 1,04     | 0,30           | 0     | –           | 0     | –          |

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели; \* – коэффициент корреляции является статистически значимым ( $p < 0,05$ ); \*\* –  $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости признака от 0. Результаты представлены в виде оценки доли признака ( $Q$ ) с 95%-ным доверительным интервалом ( $Q \pm q$ ).

У больных с ХЭ при снижении индексов  $CD3^+CD4^+$  и  $CD3^+CD8^+$  обнаружена высокая частота встречаемости патологии органов пищеварения, в частности синдрома кишечной диспепсии ( $p^1 = 0,002$ ;  $p^1 = 0,03$ ) и хронического холецистита ( $p = 0,008$ ). При снижении индекса  $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов выявлена прямая корреляционная связь с обсеменённостью полости матки кишечной палочкой ( $r = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 6,98$ ) и формированием органической патологии эндометрия в виде роста полипов и синехий ( $r = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ). Обращало на себя внимание снижение лимфоцитов  $CD3^+CD4$  у пациенток с минорной аллелью гена PPARG 4253778 ( $r = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ).

У больных ХЭ и повышением ИЛ-17 имелась прямая корреляция с АМК в анамнезе ( $r = 0,034$ ,  $p < 0,05$ ) и ростом полипов эндометрия ( $\chi^2 = 5,02$ ;  $p = 0,03$ ) (таблица 5.8).

Таблица 5.8

**Статистически значимые корреляционные связи между повышением ИЛ-17 и клинико-анамнестическими и микробиологическими исследованиями во II группе больных**

| Признак 1        | Признак 2                           | Значимость коэффициента сопряженности | $\chi^2$ | $p$           | ОШ          | ОШ 95 % ДИ         | ОР          | ОР 95 % ДИ        |
|------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|----------|---------------|-------------|--------------------|-------------|-------------------|
| Увеличение ИЛ-17 | Рост <i>Clostridium</i> в кишечнике | <b><math>r = 0,003^*</math></b>       | 5,54     | <b>0,02**</b> | <b>0,05</b> | <b>0;0,56</b>      | 0,19        | 0,03; 1,17        |
|                  | АМК                                 | <b><math>r = 0,034^*</math></b>       | 1,40     | 0,24          | 0,00        | –                  | <b>2,11</b> | <b>1,31; 3,39</b> |
|                  | Полип эндометрия                    | <b><math>r = 0,006^*</math></b>       | 5,02     | <b>0,03*</b>  | <b>16,2</b> | <b>1,56; 167,1</b> | <b>2,52</b> | <b>1,21; 5,2</b>  |

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели; \* – коэффициент корреляции является статистически значимым ( $p < 0,05$ ); \*\* $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака от 0. Результаты представлены в виде оценки доли признака ( $Q$ ) с 95%-ным доверительным интервалом ( $Q \pm q$ ).

У больных с ХЭ и снижением  $CD3^+CD95^+$ -лимфоцитов наблюдалась высокая частота обсемененности гемолитической *E. coli* кишечника ( $\chi^2 = 8,78$ ;  $p = 0,003$ ), мочевыводящих путей ( $\chi^2 = 8,77$ ;  $p = 0,003$ ) и полости матки ( $\chi^2 = 13$ ;  $p = 0,001$ ). У пациенток со снижением лимфоцитов  $CD3^+CD95^+$  имелась прямая корреляция с наличием минорной аллели гена ApoE 42935 ( $r = 0,02$ ;  $p < 0,05$ ) и eNOS 1799983 ( $r = 0,05$ ;  $p < 0,05$ ) (таблица 5.9).



Таблица 5.9

**Статистически значимые корреляционные связи между снижением CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов и клинико-анамнестическими данными у больных с ХЭ**

| Признак 1                                                            | Признак 2                                     | Значимость коэффициента сопряженности | $\chi^2$ | $p$           | ОШ           | ОШ 95 % ДИ        | ОР           | ОР 95 % ДИ        |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------|----------|---------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------|
| Снижение CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> абс., 10 <sup>9</sup> /л | Гиперемия эндометрия при ГС                   | <b><math>r = 0,03^*</math></b>        | 3,46     | 0,06          | <b>5,36</b>  | <b>1,06; 27</b>   | <b>1,51</b>  | <b>1,09; 2,1</b>  |
|                                                                      | АМК                                           | <b><math>r = 0,001^*</math></b>       | 10,1     | <b>0,001*</b> | <b>0,10</b>  | <b>0,03; 0,41</b> | <b>0,42;</b> | <b>0,22; 0,82</b> |
|                                                                      | <i>E. coli</i> гемолитическая в моче          | <b><math>r = 0,001^*</math></b>       | 8,77     | <b>0,003*</b> | <b>0,11</b>  | <b>0,03; 0,46</b> | <b>0,39</b>  | <b>0,17; 0,88</b> |
|                                                                      | <i>E. coli</i> гемолитическая в полости матки | <b><math>r = 0,001^*</math></b>       | 13       | <b>0,001*</b> | <b>0,05</b>  | <b>0,01; 0,3</b>  | <b>0,25</b>  | <b>0,06; 0,79</b> |
|                                                                      | <i>E. coli</i> гемолитическая в кишечнике     | <b><math>r = 0,001^*</math></b>       | 8,78     | <b>0,003*</b> | <b>0,11</b>  | <b>0,03; 0,46</b> | <b>0,38</b>  | <b>0,17; 0,88</b> |
|                                                                      | TLR4 1927911 – минорная аллель                | <b><math>r = 0,001^*</math></b>       | 11,8     | <b>0,001*</b> | <b>12,13</b> | <b>2,86; 51,5</b> | <b>2,15</b>  | <b>1,32; 3,51</b> |
|                                                                      | АроЕ 42935 – минорная аллель                  | <b><math>r = 0,02^*</math></b>        | 2,1      | 0,1           | -            | -                 | <b>1,24</b>  | <b>1,03; 1,49</b> |
|                                                                      | eNOS 1799983 – минорная аллель                | <b><math>r = 0,05^*</math></b>        | 1,1      | 0,3           | -            | -                 | <b>0,84</b>  | <b>0,72; 0,98</b> |

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели; \* – коэффициент корреляции является статистически значимым ( $p < 0,05$ ); \*\* –  $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака от 0. Результаты представлены в виде оценки доли признака ( $Q$ ) с 95%-ным доверительным интервалом ( $Q \pm q$ ).

Заслуживают внимания выявленные ассоциации минорных аллелей генов PPARA 4253778, АроЕ 42935, eNOS TLR4 1927911, MTHFR (rs 1801133) и формирование межгенных связей у больных с ХЭ. Продемонстрирована прямая корреляционная связь минорных аллелей генов, регулирующих пролиферацию, ангиогенез, функциональную активность нейтрофилов и макрофагов, с клинико-анамнестическими данными больных с ХЭ, с частотой обсеменения полости матки и мочевыводящих путей микрофлорой кишечника.

## ГЛАВА 6. ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕПЦИИ РАСШИРЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У БОЛЬНЫХ С УЧЕТОМ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ

### 6.1. Обоснование концепции сочетанного влияния факторов на хроническое течение эндометрита

Для выполнения поставленной задачи проведен анализ статистически значимых ассоциативных связей между клинико-анамнестическими, микробиологическими, иммуногенетическими факторами, минорными аллелями генов и межгенными взаимосвязями, результаты которого продемонстрировали многофакторный характер патогенетических механизмов ХЭ. Получены ассоциативные связи между дисбиозом кишечника и изменением микробиоты урогенитального тракта, снижением клеточно-эффекторного звена иммунитета с активацией цитокинов, нарушением процессов апоптоза при минорной аллели генов, регулирующих пролиферацию, воспалительный ответ ткани, обменные процессы, неоангиогенез и эндотелиальную дисфункцию.

Результаты исследования показали, что рост микрофлоры в полости матки выявлен с одинаковой частотой как в группе практически здоровых женщин, так и в группе пациенток с ХЭ ( $\chi^2 = 9,03$ ;  $p = 0,003$ ; ОР 1,77; ДИ95 % 1,21;2,59), однако у больных с ХЭ доминирует нелактобактериальная микрофлора ( $\chi^2 = 8,93$ ;  $p = 0,003$ ;  $r = 0,01$  ( $p < 0,05$ )). Если ведущим представителем микробиоты полости матки у практически здоровых женщин являлись бактерии *Lactobacillus spp.*, то у больных с ХЭ превалировали представители кишечной микробиоты, что свидетельствует о важном расхождении качественных характеристик микробиоты больных ХЭ женщин и здоровых пациенток.

У больных с ХЭ получена прямая корреляция между дисбиозом кишечника и обсеменённостью мочевых путей условно-патогенными бактериями ( $r = 0,03$ ,  $p < 0,05$ ), при этом отмечалась атипическая клиническая картина течения хрони-

ческого воспалительного процесса нижнего этажа мочевых путей; корреляции клинических симптомов у больных с результатами бактериологического исследования не получено, что подчёркивает необходимость исследования микрофлоры урологического тракта у больных с ХЭ.

У пациенток хронический эндометрит показал высокую коморбидность с хронической воспалительной патологией шейки матки ( $\chi^2 = 9,54$ ;  $p = 0,002$ ; ОР 2,10; ОР95 %ДИ 1,62;2,72), маточных труб ( $\chi^2 = 7,47$ ;  $p = 0,006$ ; ОР 2,00; ОР 95 %ДИ 1,57;2,55), придатков матки ( $\chi^2 = 6,84$ ;  $p = 0,009$ ; ОР1,97; ОР95 %ДИ 1,56;2,49), что напрямую ассоциировалось с высокой частотой роста нелактобациллярной микрофлоры в полости матки, ЦК и в моче ( $r^1 = 0,02$ ,  $r^2 = 0,02$ ,  $r^3 = 0,01$  ( $p < 0,05$ )).

На фоне дисбиоза кишечника, уменьшения количества бифидо- и лактобактерий, увеличения количества условно-патогенных энтеробактерий отмечалось формирование высоких рисков доминирующего роста кишечной палочки во влажном биотопе ( $\chi^2 = 8,96$ ;  $p = 0,003$ ; ОР 5,38; ОР95 %ДИ 1,87; 15,5) и обсеменённости полости матки этим же микробом ( $\chi^2 = 4,7$ ;  $p = 0,03$ ; ОР 10,13; ОР95 %ДИ 1,23;83,4), что позволяет говорить о наличии фекально-вагинального пути в этиопатогенезе хронического эндометрита.

У больных ХЭ микрофлора ЦК была преимущественно представлена бактериями, отличающимися от рода *Lactobacillus spp.*, превалировали микробы кишечной микробиоты – *E. coli* ( $p = 0,04$ ), *Peptostreptococcus spp.* ( $p = 0,02$ ) и их ассоциации ( $p = 0,04$ ; ОР 3,8; ОР 95 %ДИ 1,25; 11,6), что подтверждает преимущественно неспецифический характер воспалительного процесса в шейке матки. Больные с ростом в ЦК лактобактериальной флоры имели статистически высокие риски появления этого же вида микроба в полости матки ( $p = 0,003$ ; ОР 5,72; ОР 95 %ДИ 1,95; 16,8) и низкую частоту роста кишечной палочки в моче ( $\chi^2 = 5,1$ ,  $p = 0,02$ ;  $r = 0,05$ , ( $p < 0,05$ )). Присутствие условно-патогенной или патогенной микрофлоры в ЦК при ХЭ статистически значимо увеличивало риски обсеменённости полости матки разной микрофлорой (ОР 1,630; ОР 95 %ДИ 1,07; 2,49). Рост в полости матки и ЦК нелактобациллярной флоры ( $r = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ) напрямую

коррелировал с увеличением количества патогенных и условно-патогенных бактерий в моче ( $\chi^2 = 6,03$ ,  $p = 0,014$ ; ОР 3,58; ОР95 %ДИ 1,31; 9,8), что подтверждает наличие фекально-вагинально-уретрального пути в этиопатогенезе ХЭ.

Как отметили ранее, ХЭ сопровождался высокой частотой сочетанной патологии в виде хронического воспаления придатков матки и тазовой боли ( $p = 0,014$ ; ОР 2,67; ОР95 %ДИ 1,31; 5,5), при этом обнаружены высокие риски развития тазовой боли при росте кишечной палочки в ЦК и в полости матки ( $p = 0,03$ ; ОР 1,67; ОР95 %ДИ 1,05; 2,66). Обращало на себя внимание достоверное увеличение рисков обсеменённости полости матки кишечной палочкой и бактерии *Reptococcus* у женщин с ИППП в анамнезе ( $p = 0,04$ ; ОР = 9,6; ДИ 95 % = 1,7; 54,2).

Наши результаты показали, что микрофлора кишечника – один из ведущих факторов, определяющих видовой состав микробиоты урогенитального тракта у пациенток с ХЭ. Нарушение кишечной микробиоты у больных с ХЭ, скорее всего, носит вторичный характер и не является самостоятельным диагнозом, часто сочетается с хронической патологией органов пищеварения. На фоне уменьшения количества нормальных представителей микробиоты кишечника отмечалась статистически достоверно высокая частота заболеваний органов пищеварения – хронического холецистита ( $p = 0,001$ ), синдрома желудочной диспепсии ( $p = 0,001$ ) и синдрома кишечной диспепсии ( $p = 0,001$ ). Болеющие хроническим холециститом пациентки статистически значимо чаще имели рост кишечной палочки с патогенными свойствами (гемолитический вид *E. coli* и неподвижный вид кишечной палочки) в кишечнике ( $p = 0,01$ ).

У больных с ХЭ с высокой частотой выявлены ИМП, что сопровождалось статистически высоким риском появления дисбиоза кишечника и обсеменённости условно-патогенными микроорганизмами мочевых путей ( $p = 0,001$ ; ОР 2,32; ДИ95 % 1,73; 3,12).

Результаты исследования достоверно продемонстрировали взаимосвязи дисбаланса иммунной системы и нарушений микробиоты урогенитального тракта и кишечника у пациенток с ХЭ. У женщин со снижением индекса  $CD3^+CD4^+$ -

лимфоцитов, CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов обнаружены высокие шансы обсеменённости полости матки нелактобактериальной микрофлорой ( $r^1 = 0,04$ ,  $r^2 = 0,02$  ( $p < 0,05$ ), ОШ 3,71; 95 %ДИ 1,02; 13,5).

Получены ассоциации снижения лейкоцитарно-лимфоцитарного звена иммунной системы и особенностей клинико-анамнестических данных. ХЭ часто сопровождался снижением количества лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, особенно у пациенток с синдромом диспепсии кишечника ( $p = 0,03$ ), хроническим холециститом ( $p = 0,008$ ). Снижение лимфоцитов CD19<sup>+</sup> часто сопровождалось ростом грибковой микрофлоры (*Candida albicans*) в кишечной микробиоте ( $p < 0,001$ ).

Стоит отметить, что при снижении количества CD3<sup>+</sup>- и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов и обсемененности полости матки кишечной палочкой формируются высокие риски развития органической патологии эндометрия в виде роста полипов ( $r = 0,04$ ; ОР 2,61, 95 % ДИ 1,24; 5,51).

Дисрегуляция иммунной системы, проявляющаяся в виде снижения CD3<sup>+</sup>- и CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов, с высокой частотой выявлялась у больных с минорной аллелью гена MTHFR (C677T) и с эпизодами АМК и ДДМЖ в анамнезе –  $r^1 = 0,03$ ,  $r^2 = 0,01$  ( $p < 0,05$ ).

Заслуживает внимания снижение количества CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $r = 0,02$ ) и уменьшение лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> ( $p = 0,001$ ) у больных с ХЭ, что указывает на замедление процессов апоптоза лимфоцитов.

Увеличение экспрессии цитокина ФНО $\alpha$  при ХЭ ( $p = 0,1$ ) ассоциировалось с высоким риском возникновения хронической патологии органов пищеварения; увеличение цитокина ИЛ-17 ( $p = 0,001$ ) достоверно часто было связано с нарушением микрофлоры кишечника ( $p = 0,02$ ). Больные с увеличением ИЛ-17 имели риски развития АМК (ОР 2,11; ОР95 %ДИ 1,31;3,39;  $r = 0,034$ ) и роста полипов эндометрия (ОР 2,52; ОР 95 % ДИ 1,21;5;  $p = 0,025$ ).

Доказано наличие взаимосвязи между нарушением микробиоты кишечника, полости матки, ЦК и мочи у пациенток и минорной аллелью генов ApoE 42935 и eNOS 1799983. Таким образом, многофакторность ХЭ подтверждена наличием

ассоциации между дисрегуляцией иммунитета и полиморфизмом генов, регулирующих ангиогенез, антиоксидантную, противовоспалительную и противоопухолевую защиту.

Большой интерес представляют впервые полученные в работе ассоциации между минорной аллелью гена ApoE rs429358 и органической патологией эндометрия у больных с ХЭ, в частности, получена прямая корреляционная связь с очаговой гиперплазией эндометрия,  $r = 0,04$  ( $p < 0,05$ ), ОШ 3,33; ОШ 95 %ДИ 1,05;10,59, с развитием патологического фиброза в эндометрии ( $r = 0,04$  ( $p < 0,05$ )) и с высокой частотой роста полипов ( $\chi^2 = 0,06$ ;  $r = 0,04$ ).

Хотя по наличию минорной аллели гена VEGF rs2010963 в группах статистически достоверной разницы не получено ( $\chi^2 = 0,001$ ;  $p = 0,9$ ), однако среди женщин с ХЭ полиморфизм имели 43,4 % обследуемых. Обнаружено формирование высокого риска межгенных ассоциаций минорных аллелей гена ApoE rs429358 и VEGF rs2010963 у женщин с ХЭ ( $p = 0,04$ ; ОР 1,89; ОР95 %ДИ 1,1; 3,26), что дает возможность говорить о взаимоотягощающем негативном влиянии этих связей на процессы пролиферации, ангиогенеза и воспалительные процессы в эндометрии.

Впервые у пациенток с ХЭ получен высокий шанс присутствия минорной аллели гена PPARG rs4253778 ( $p = 0,005$ ; ОШ 6,56; ОШ 95 %ДИ 1,77;24,28), расчет рисков подтвердил достоверную связь сочетания признаков (ОР 1,69; ОР 95 %ДИ 1,28; 2,25).

Выявлено формирование межгенных ассоциаций минорных аллелей гена PPARG rs 4253778 и ApoE rs429358 (ОР 3,05; ОР95 %ДИ 1,71; 5,45;  $p = 0,001$ ) и гена VEGF rs2010963 (ОР 2,12; ОР95 %ДИ 1,06; 4,24;  $p = 0,05$ ).

Впервые у больных с ХЭ выявлены: сочетание минорной аллели гена PPARG rs 4253778 со снижением индекса лимфоцитов  $CD3^+CD4^+$  ( $r = 0,04$ ), высокая частота бактериурии ( $r = 0,04$ ) и контаминации кишечной микрофлорой ЦК ( $r = 0,04$ ), больные с полиморфизмом данного гена показали высокие риски развития АМК ( $r = 0,04$ ; ОР 1,97).

Таким образом, полученные результаты позволяют говорить о негативном влиянии гена – регулятора обменных процессов и активности макрофагов на этиопатогенез ХЭ, что частично согласуется с немногочисленными литературными данными о роли этого гена в течении хронических воспалительных процессов [193,413, 506].

Результаты исследования показали формирование ассоциативных связей минорной аллели гена eNOSrs1799983 и снижения лимфоцитов CD3<sup>+</sup> с экспрессией CD95<sup>+</sup> (ОР 0,5; ОР 95 %ДИ 0,42; 0,7;  $r = 0,05$ ) у больных с ХЭ, что в дальнейшем положительно коррелировало с формированием рисков развития органической патологии эндометрия в виде фиброзного процесса в ткани (ОР 1,88; ОР95 %ДИ 1,44; 2,46;  $r = 0,03$ ).

Выявлены высокие риски хронической воспалительной патологии мочевыводящих путей (ОР95 %ДИ 1,02; 9,93;  $r = 0,04$ ) и нарушения микробиоты влагалища у пациенток с ХЭ и наличием минорной аллели гена eNOSrs1799983 ( $r = 0,014$ , ОР 1,77; ОР95 %ДИ 1,1; 2,87).

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали важные ассоциации активности гена eNOSrs1799983 у пациенток с ХЭ.

Нами установлена высокая частота полиморфизма гена, регулирующего антипролиферативную активность у больных с ХЭ, с наличием минорной аллели в виде генотипа GA, минорной алели в виде генотипа AA гена BRCA1 3361C>T (rs 3950989) ( $p < 0,001$ ; ОР 1,68). По прогностическому расчету, распространенность частоты патологической аллели BRCA1 3361C>T (rs 3950989) в популяции больных женщин с ХЭ составила 27,4 %, что почти в 3 раза превышает прогнозы в популяции практически здоровых женщин.

Впервые у больных с ХЭ доказана статистически достоверная ассоциация минорной алели гена MTHFR 1801133 (в виде генотипа СТ и ТТ) и патологии органов пищеварения, в частности хронического холецистита и синдрома диспепсии кишечника, что может свидетельствовать о нарушении процессов обмена витамина В<sub>9</sub> у женщин. В связи с этим исследование экспрессии данного гена у больных

ХЭ при сопутствующей патологии органов ЖКТ считаем оправданным, а включение фолиевой кислоты в комплексную программу лечения – обоснованным.

Выявлены высокие шансы нарушения иммунного статуса в виде снижения лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+CD8^+$  ( $r = 0,03$ ,  $p < 0,05$ ), риски снижения экспрессии  $CD95^+$  на лимфоцитах  $CD3^+$  ( $p = 0,014$ ; ОР 2,31; ОР95 %ДИ 1,29; 4,13) при наличии минорной аллели гена MTHFR 1801133 у больных с ХЭ. Впервые получено изменение экспрессии гена MTHFR 1801133 у пациенток с высокой частотой визуализации М-эхо менее чем 8 мм во вторую фазу менструального цикла –  $r = 0,02$  ( $p < 0,05$ ),  $\chi^2 = 3,75$ ;  $p = 0,05$ ; ОШ 4,0; ОШ 95 %ДИ 1,16; 13,83), расчет рисков указывает на развитие достоверных связей признаков (ОР 2,31; ОР95 %ДИ 1,13; 4,72).

Генотипы регуляторных регионов анализируемых генов у больных с ХЭ чаще показывали ассоциации между собой по сравнению с практически здоровыми пациентками, выявлена высокая частота ассоциации минорной аллели генов ApoE, BRCA1, PPARA, MTHFR и eNOS.

Таким образом, с учетом значительного различия распространенности мутаций генов у этнических групп в географических регионах [140, 158] изучение роли полиморфизма генов и их межгенных ассоциаций с микробиологическими и клинико-анамнестическими данными у больных с ХЭ показало актуальность. Комплексное обследование больных хроническим эндометритом с включением микробиологических, иммунологических и генетических методов оправдано, показатели здоровья пациенток с ХЭ оказались хуже, чем практически здоровых женщин, что негативно отразилось на многих аспектах их качества жизни (рис. 6.1).

С учетом многофакторного характера ХЭ, с целью определения ведущих факторов, которые оказывают значительное влияние на клиническое течение болезни, эффективность терапии, был выполнен пошаговый дискриминантный анализ с сравнением двух выборок больных. Первую группу составили практически здоровые женщины репродуктивного возраста, вторую – пациентки с ХЭ. Крите-



рием нулевой гипотезы было принято предположение, что практически здоровые респонденты не имеют в анамнезе факторы сочетанного воздействия.

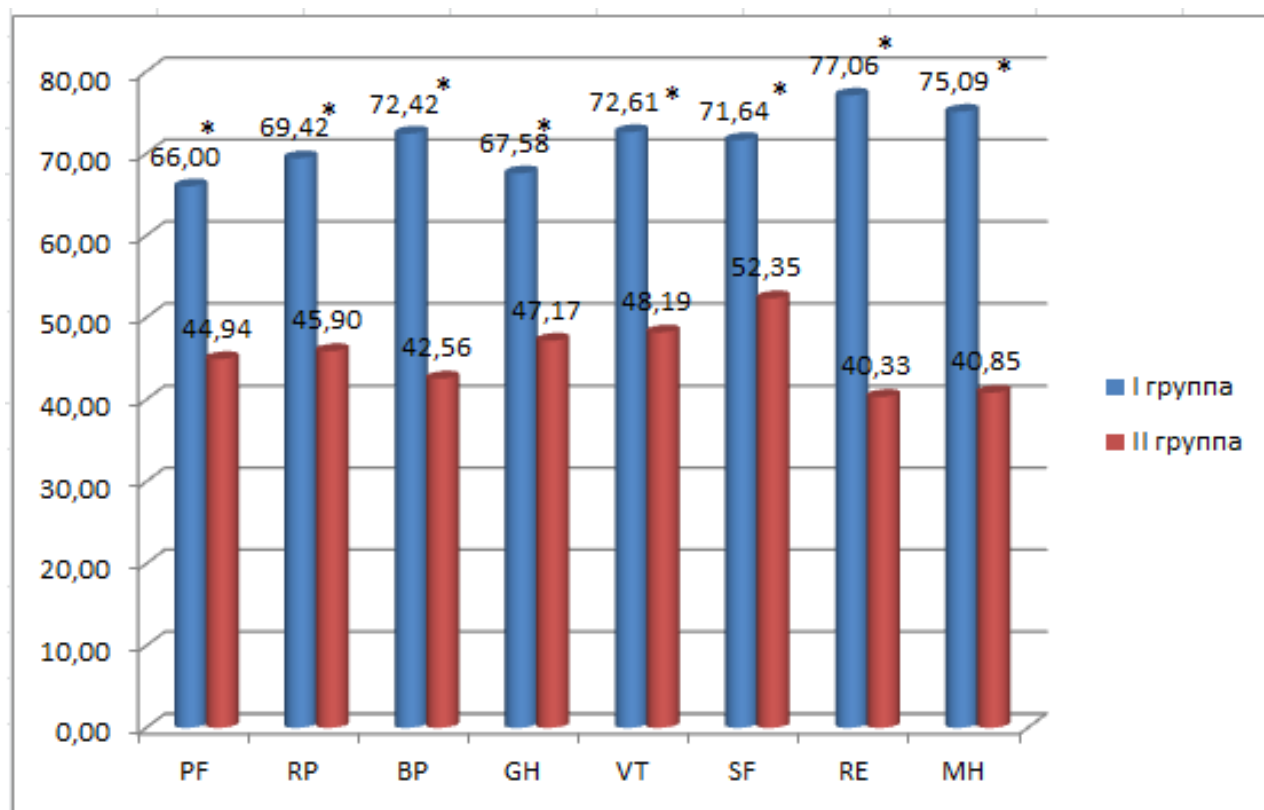


Рисунок 6.1. – Показатели качества жизни женщин с ХЭ в баллах (\* –  $p < 0,001$ )

Методом пошагового дискриминантного анализа были определены значимые иммунологические, генетические и соматические параметры (факторы) ХЭ. С помощью дискриминантного анализа выделены значимые факторы и построена прогностическая функция.

$$d_1 = 1,06 + 4,74x_1 - 1,8x_2 + 1,9x_3 + 1,61x_4, \quad (1)$$

где  $x_1$  – синдром кишечной диспепсии в рамках дисбиоза кишечника (0 или 1);

$x_2$  –  $CD3^+$  абс.,  $10^9/л$ ;

$x_3$  – хронический цервицит (0 или 1);

$x_4$  – АроЕ (0, 1 или 2).

При  $d > 0$  формируется событие, если  $d \leq 0$  – то наоборот. Все коэффициенты модели статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Наличие патологии желчного пузыря в виде хронического холецистита в сочетании с хроническим цервицитом, снижением количества  $CD3^+$ -лимфоцитов, наличие минорной аллели гена ApoE также достоверно продемонстрировало влияние на течение ХЭ и эффективность терапии.

$$d_2 = 0,95 + 3,9x_1 - 1,55x_2 + 2,08x_3 + 1,55x_4, \quad (2)$$

где  $x_1$  – хронический холецистит (0 или 1);

$x_2$  –  $CD3^+$  абс.,  $10^9/л$ ;

$x_3$  – хронический цервицит (0 или 1);

$x_4$  – ApoE (0, 1 или 2).

При  $d > 0$  формируется событие, если  $d \leq 0$  – то наоборот. Все коэффициенты модели статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, дисбиоз кишечника, хронический холецистит, снижение лимфоцитов  $CD3^+$ , наличие хронического цервицита и присутствие минорной аллели С гена ApoECys130Arg (rs429358) взаимосвязаны и оказывают негативное воздействие на течение ХЭ и эффективность терапии.

Нами были выполнены расчеты по определению точности формирования ведущих факторов, которые вошли в формулу (1) и (2). Общая точность модели составила 86,04 % (табл. 6.1).

**Таблица 6.1**

**Точность классификации дискриминантного анализа**

| Факт./прогноз | Точность прогноза, % | 0  | 1  |
|---------------|----------------------|----|----|
| 0             | 94,11                | 32 | 2  |
| 1             | 80,76                | 10 | 42 |
| Всего         | 86,04                | 42 | 44 |

У двух пациенток с отсутствием ХЭ модель предсказала наличие признака (точность – 94,11 %) и у 10 человек с наличием ХЭ модель показывает отсутствие признака (точность – 80,76 %).

## Итоги дискриминантного анализа функций

| Показатель                                             | Лямбда Уилкса | Частная лямбда | $F$ -исключ. – (1,81) | $p$ -уровень | Толер.   | 1-толер. – (R-кв.) |
|--------------------------------------------------------|---------------|----------------|-----------------------|--------------|----------|--------------------|
| Синдром кишечной диспепсии в рамках дисбиоза кишечника | 0,591140      | 0,691636       | 36,11364              | 0,000000     | 0,956060 | 0,043940           |
| Снижение CD3 <sup>+</sup>                              | 0,484041      | 0,844667       | 14,89579              | 0,000227     | 0,984815 | 0,015185           |
| Хронический цервицит                                   | 0,431638      | 0,947215       | 4,51385               | 0,036670     | 0,960317 | 0,039683           |
| АроЕ – минорная аллель                                 | 0,436993      | 0,935606       | 5,57494               | 0,020622     | 0,986267 | 0,013733           |

Примечание. Итоги анализа дискриминантной функций переменных в модели; группировка: ХЭ (2-я гр.), лямбда Уилкса: ,40885, пригл.  $F(4,81) = 29,279, p < ,0000$ .

Для определения формулы вероятности формирования ведущих факторов, ассоциация которых оказывает непосредственное воздействие на эффективность терапии хронического эндометрита, следовательно, определяет его рецидивное течение для конкретного пациента, была построена линейная множественная регрессия:

$$y = b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n,$$

где  $y$  – многопараметрический показатель здоровья;

$x_i, i = \overline{1, n}$  – диагностические показатели;

$b_i$  – коэффициенты модели.

Зависимая переменная  $y$  по сути является бинарной, то есть может принимать только два значения: 1 и 0 – принадлежность к первой (больные) или второй (здоровые) группе, однако в линейной модели (1) значение  $y$  может выйти за рамки интервала от 0 до 1. Для решения этой проблемы применили логит-преобразование:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}},$$

где  $p$  – вероятность наступления события для конкретного индивида.

С точки зрения математической логистики можно говорить о вероятности наступления события для конкретной больной, если  $p > 0,55$ .

Таким образом, в результате получена математическая модель прогноза ассоциации факторов, сочетанное воздействие которых оказывает негативное влияние на клиническое течение ХЭ и на эффективность терапии.

Были определены коэффициенты математической модели, проведен анализ чувствительности и специфичности для полученного многопараметрического показателя диагностики  $p$ , выполнен регрессионный анализ. Чтобы получить более эффективный показатель, используя критерий хи-квадрат, были выделены качественные признаки, которые с высокой достоверностью ассоциированы с ХЭ и добавлены в регрессию (логистическую функцию).

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(34,55 + 2,07x_1 + 1,53x_2 + 2,74x_3 + 25,7x_4 - 0,41x_5 - 0,22x_6 - 8,8x_7)}} ,$$

где  $x_1$  – eNos;

$x_2$  – BRCA1 – минорная аллель;

$x_3$  – MTFHR – минорная аллель;

$x_4$  – хронический сальпингит;

$x_5$  – CD3<sup>+</sup>-лимфоциты в относительном значении;

$x_6$  – CD19<sup>+</sup>-лимфоциты в относительном значении;

$x_7$  – CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>-лимфоциты в абсолютном значении.

Таким образом, было получена математическая модель, которая позволила объединить как качественные, так и количественные признаки ХЭ, сочетанное влияние которых с высокой достоверностью ассоциировано с хроническим рецидивирующим течением эндометрита, снижением качества жизни больной и оказывает негативное влияние на эффективность терапии.

В дальнейшем определены диагностическая чувствительность, специфичность и эффективность показателей в точке разделения (таблица 6.3), найдены показатели, характеризующие качество диагностического критерия.

**Диагностическая чувствительность, специфичность  
и эффективность показателей в точке разделения данных  
иммунологического исследования больных с ХЭ**

| Показатель                                       | Точка<br>разделения | Чувствитель-<br>ность Se (%) | Специфичность<br>Sp (%) | Эффективность |
|--------------------------------------------------|---------------------|------------------------------|-------------------------|---------------|
| Лейкоциты, $10^9/\text{л}$                       | 5,81                | 84,62                        | 55,88                   | 73,26         |
| Лимфоциты отн., %                                | 24,15               | 57,69                        | 100,00                  | 74,42         |
| Лимфоциты абс., $10^9/\text{л}$                  | 2,12                | 61,54                        | 79,41                   | 68,60         |
| $\text{CD3}^+$ отн., %                           | 65,06               | 53,85                        | 94,12                   | 69,77         |
| $\text{CD3}^+$ абс., $10^9/\text{л}$             | 2,20                | 76,92                        | 64,71                   | 72,09         |
| $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ отн., %               | 31,15               | 42,31                        | 100,00                  | 65,12         |
| $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ абс., л               | 0,58                | 28,85                        | 100,00                  | 56,98         |
| $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ отн., %               | 19,00               | 51,92                        | 94,12                   | 68,60         |
| $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ абс., л               | 0,19                | 28,85                        | 97,06                   | 55,81         |
| $\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ отн., %               | 1,11                | 26,92                        | 100,00                  | 55,81         |
| $\text{CD19}^+$ отн., %                          | 9,12                | 57,69                        | 94,12                   | 72,09         |
| $\text{CD19}^+$ абс., $10^9/\text{л}$            | 0,12                | 15,69                        | 100,00                  | 49,41         |
| $\text{CD3}^+\text{CD95}^+$ отн., %              | 33,09               | 57,69                        | 79,41                   | 66,28         |
| $\text{CD3}^+\text{CD95}^+$ абс. $10^9/\text{л}$ | 0,61                | 60,78                        | 85,29                   | 70,59         |
| Формула (1)                                      | 0,55                | 96,15                        | 97,06                   | 96,51         |

Таким образом:

- Если  $\text{CD3}^+$ -лимфоциты у больной 65,06 % и ниже, можно прогнозировать рецидивное течение и малоэффективность терапии хронического эндометрита (диагностическая эффективность показателя – 69,77 %, чувствительность – 53,85 %, специфичность – 94,12 %).

- При значении лимфоцитов с фенотипом  $\text{CD3}^+\text{CD95}^+$  у больной ниже  $0,61 \cdot 10^9/\text{л}$  можно прогнозировать рецидивное течение и малоэффективность терапии хронического эндометрита (диагностическая эффективность показателя 70,59 %, чувствительность – 60,78 %, специфичность – 85,29 %).

- Если  $\text{CD19}^+$ -лимфоциты у больной ниже 9,12 %, можно прогнозировать рецидивное течение и малоэффективность терапии (диагностическая эффективность показателя – 57,69 %, чувствительность – 57,69 %, специфичность – 94,12 %).

- Присутствие у больной ХЭ хронического сальпингита, цервицита, минорных аллелей генов eNOS Glu298Asp (rs 1799983), BRCA1 3361C>T (rs 3950989), MTFHR C677T, A1298C (rs 1801133), ApoE (Cys130Arg) можно расценивать как прогностически негативное сочетание клинико-анамнестических факторов и межгенных ассоциаций, определяющее хроническое, рецидивирующее течение эндометрита с нарушением процессов ангиогенеза, пролиферации, снижением функциональной активности макрофагов и нейтрофилов.

Впервые результаты исследования позволили получить математическую модель прогноза влияния ХЭ на качество жизни больной (таблица 6.4).

Таблица 6.4

**Диагностическая чувствительность, специфичность  
и эффективность показателей в точке разделения SF-36 у больных с ХЭ**

| Показатель              | Точка разделения | Чувствительность Se ( %) | Специфичность Sp ( %) | Эффективность |
|-------------------------|------------------|--------------------------|-----------------------|---------------|
| ФФ – PF                 | 56,22            | 96,15                    | 97,06                 | 96,51         |
| РФ – RP                 | 50,21            | 96,15                    | 100,00                | 97,67         |
| Интенсивность боли – BP | 49,42            | 98,08                    | 97,06                 | 97,67         |
| Общее здоровье – GH     | 57,32            | 98,08                    | 100,00                | 98,84         |
| ЖА – VT                 | 55,18            | 98,08                    | 97,06                 | 97,67         |
| СФ – SF                 | 67,18            | 96,15                    | 97,06                 | 96,51         |
| РФ – RE                 | 49,17            | 98,08                    | 97,06                 | 97,67         |
| ПЗ – MH                 | 50,00            | 98,08                    | 96,97                 | 97,65         |
| Формула (1)             | 0,55             | 96,15                    | 97,06                 | 96,51         |

- При значении показателя «общее здоровье – GH» у больной с ХЭ ниже 57,32 балла можно говорить о значительном влиянии болезни на качество жизни, при этом диагностическая эффективность – 98,84 %, чувствительность – 98,08 %, специфичность – 97,06 %.

- При значении показателя «интенсивность боли – BP» ниже 49,42 балла у больной с ХЭ можно говорить о значительном влиянии болевого синдрома на качество жизни женщины (при этом диагностическая эффективность – 97,67 %, чувствительность – 98,08 %, специфичность – 97,06 %).

- При значении показателя «жизненная активность – VT» ниже 55,18 балла у больной с ХЭ можно говорить о значительном преобладании усталости и астенического состояния, низком качестве жизни (диагностическая эффективность – 97,67 %, чувствительность – 98,08 %, специфичность – 97,06 %).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что при ХЭ определённые соматические, иммунологические, молекулярно-генетические особенности оказывают непосредственное воздействие на этиопатогенез болезни, определяют высокую вероятностью формирования рецидивного течения и низкую эффективность терапии.

Для подтверждения полученных результатов были рассчитаны интегральные ROC-кривые для ряда показателей (табл. 6.5). Интегральный показатель, который был рассчитан по формулам (1) и (2), продемонстрировал более высокую степень эффективности – 96,51 % (чувствительность – 97,06 %, специфичность – 96,51 %) по сравнению с отдельными показателями. Выполнено построение площадей ROC-кривой для значимых показателей при ХЭ. Площадь под интегральной ROC-кривой для CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов отн., %, составила 0,986, что свидетельствует об отличном качестве интегрального диагностического показателя (рис. 6.2–6.12).

Таблица 6.5

**Показатели, характеризующие качество диагностического критерия иммунологического исследования и SF-36 у больных с ХЭ**

| Показатель                                                 | Площадь под кривой, AUC | Отношение шансов | 95 %-ный доверительный интервал ОШ | <i>p</i> |
|------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------|------------------------------------|----------|
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л                              | 0,76                    | 6,97             | (2,53; 19,18)                      | 0,000    |
| Лимфоциты отн., %                                          | 0,69                    | –                | –                                  | 0,001    |
| Лимфоциты абс., 10 <sup>9</sup> /л                         | 0,74                    | 6,17             | (2,27; 16,8)                       | 0,000    |
| CD3 <sup>+</sup> отн., %                                   | 0,80                    | 18,67            | (4,05; 86,13)                      | 0,000    |
| CD3 <sup>+</sup> абс., 10 <sup>9</sup> /л                  | 0,77                    | 6,11             | (2,35; 15,87)                      | 0,000    |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> отн., %                  | 0,62                    | –                | –                                  | 0,024    |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> абс., 10 <sup>9</sup> /л | 0,66                    | –                | –                                  | 0,002    |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> отн., %                  | 0,70                    | 17,28            | (3,75; 79,7)                       | 0,000    |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> абс., 10 <sup>9</sup> /л | 0,53                    | 13,38            | (1,67; 106,87)                     | 0,335    |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> отн., %                 | 0,49                    | –                | –                                  | 0,561    |
| CD19 <sup>+</sup> отн., %                                  | 0,80                    | 21,82            | (4,72; 100,85)                     | 0,000    |
| CD19 <sup>+</sup> абс., 10 <sup>9</sup> /л                 | 0,44                    | –                | –                                  | 0,841    |

Окончание табл. 6.5

| Показатель                                                  | Площадь под кривой, AUC | Отношение шансов | 95 %-ный доверительный интервал ОШ | <i>p</i> |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------|------------------------------------|----------|
| CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> отн., %                  | 0,75                    | 5,26             | (1,94; 14,25)                      | 0,000    |
| CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> абс., 10 <sup>9</sup> /л | 0,75                    | 8,99             | (2,98; 27,09)                      | 0,000    |
| ФФ – PF                                                     | 0,95                    | 825,00           | (71,88; 9469,22)                   | 0,000    |
| РФ – RP                                                     | 0,99                    | –                | –                                  | 0,000    |
| Интенсивность боли – BP                                     | 0,95                    | 1683,00          | (101,71; 27849,36)                 | 0,000    |
| Общее здоровье – GH                                         | 0,99                    | –                | –                                  | 0,000    |
| ЖА – VT                                                     | 0,95                    | 1683,00          | (101,71; 27849,36)                 | 0,000    |
| СФ – SF                                                     | 0,965                   | 825,00           | (71,88; 9469,22)                   | 0,000    |
| РФ – RE                                                     | 0,964                   | 1683,00          | (101,71; 27849,36)                 | 0,000    |
| ПЗ – MH                                                     | 0,973                   | 1632,00          | (98,56; 27022,94)                  | 0,000    |
| Формула (1)                                                 | 0,986                   | 825,00           | (71,88; 9469,22)                   | 0,000    |

Анализ зависимостей качественных признаков в группе больных с ХЭ показал значимость комбинаций ассоциации аллельных вариантов исследуемых генов, взаимосвязь с клинико-анамнестическими и микробиологическими результатами, с дисрегуляцией иммунной системы. С учетом полученных результатов исследования подтверждается воздействие межгенных ассоциаций на тканевой гомеостаз (неоангиогенез, активность иммунных клеток, дисфункция эндотелия, нарушение апоптоза), что можно назвать трендом настоящего научного исследования; у больных с ХЭ доказаны ассоциация хронической патологии органов пищеварения и мочевыводящих путей, снижение клеточного иммунитета, замедление апоптоза лимфоцитов и высокая частота акушерско-гинекологической патологии. ХЭ имеет мультифакторный характер, его патогенез целесообразно рассматривать в контексте с сопутствующей хронической соматической патологией, особенностями микробиоты урогенитального тракта и кишечника, дисбаланса иммунной системы и межгенных связей аллельных пар по полиморфным локусам генов у больной. По сравнению с вирусными инфекциями, при которых иммуносупрессивный эффект связан с прямым инфицированием лимфоидных клеток и тканей, мы получили признаки иммуносупрессии при бактериальной инфекции у больных с ХЭ, хотя думаем, что эти вопросы требуют дальнейшего изучения.



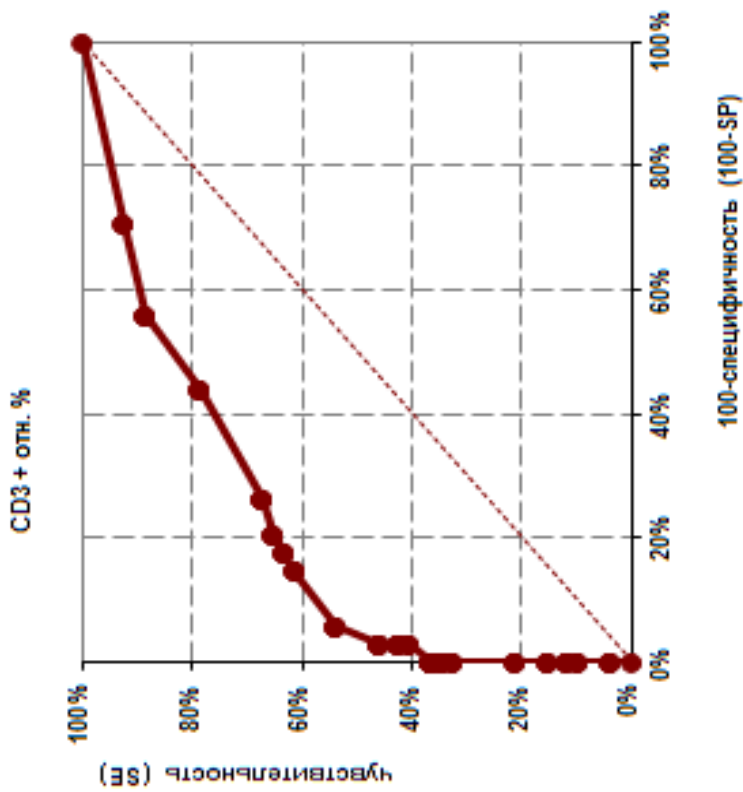


Рисунок 6.2 – ROC-кривая модели прогнозирования лимфоцитов CD3<sup>+</sup> при ХЭ, AUC = 0,80

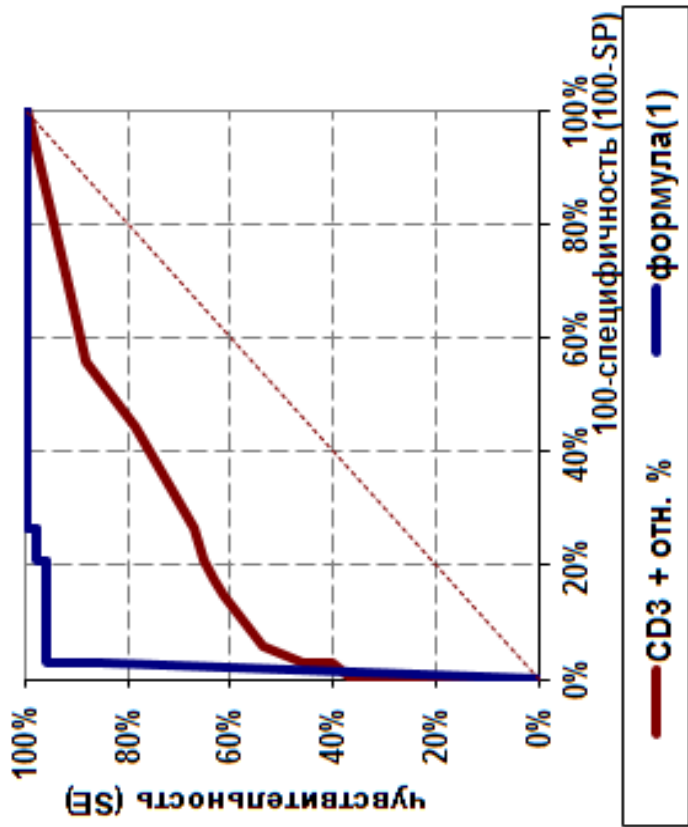


Рисунок 6.3 – ROC-кривая модели прогнозирования CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов и интегрального показателя (формула (1)), AUC = 0,986

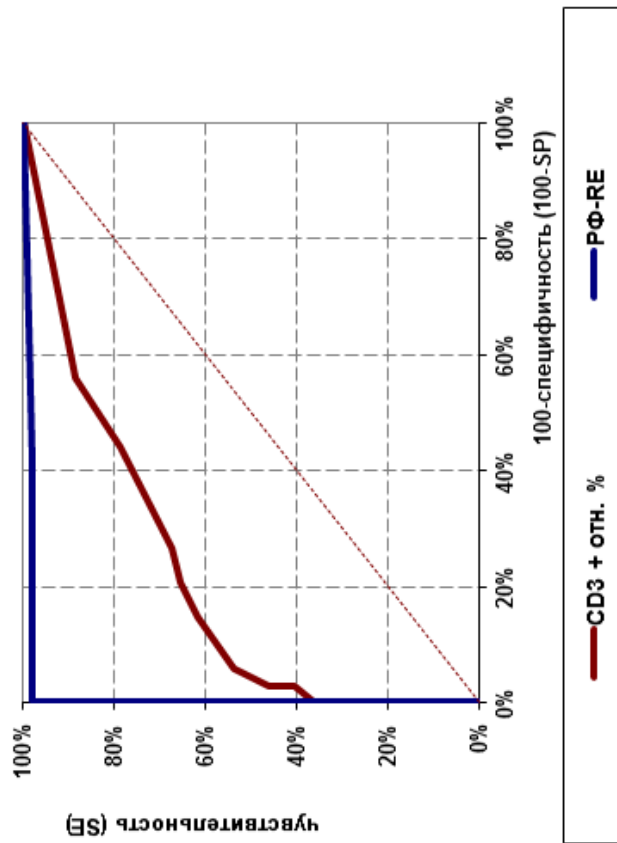


Рисунок 6.4 – ROC-кривая модели прогнозирования лимфоцитов CD3<sup>+</sup> и PΦ (RE), AUC = 0,964

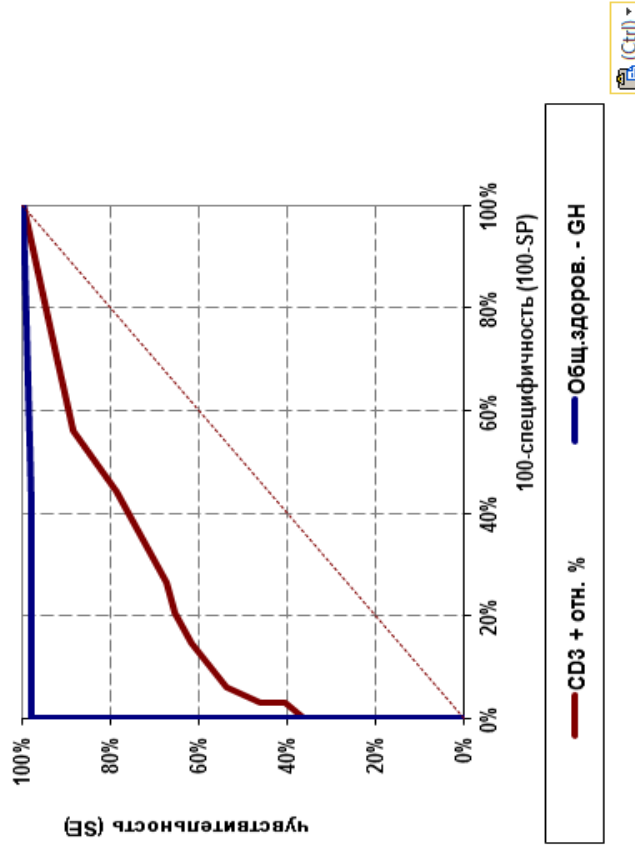
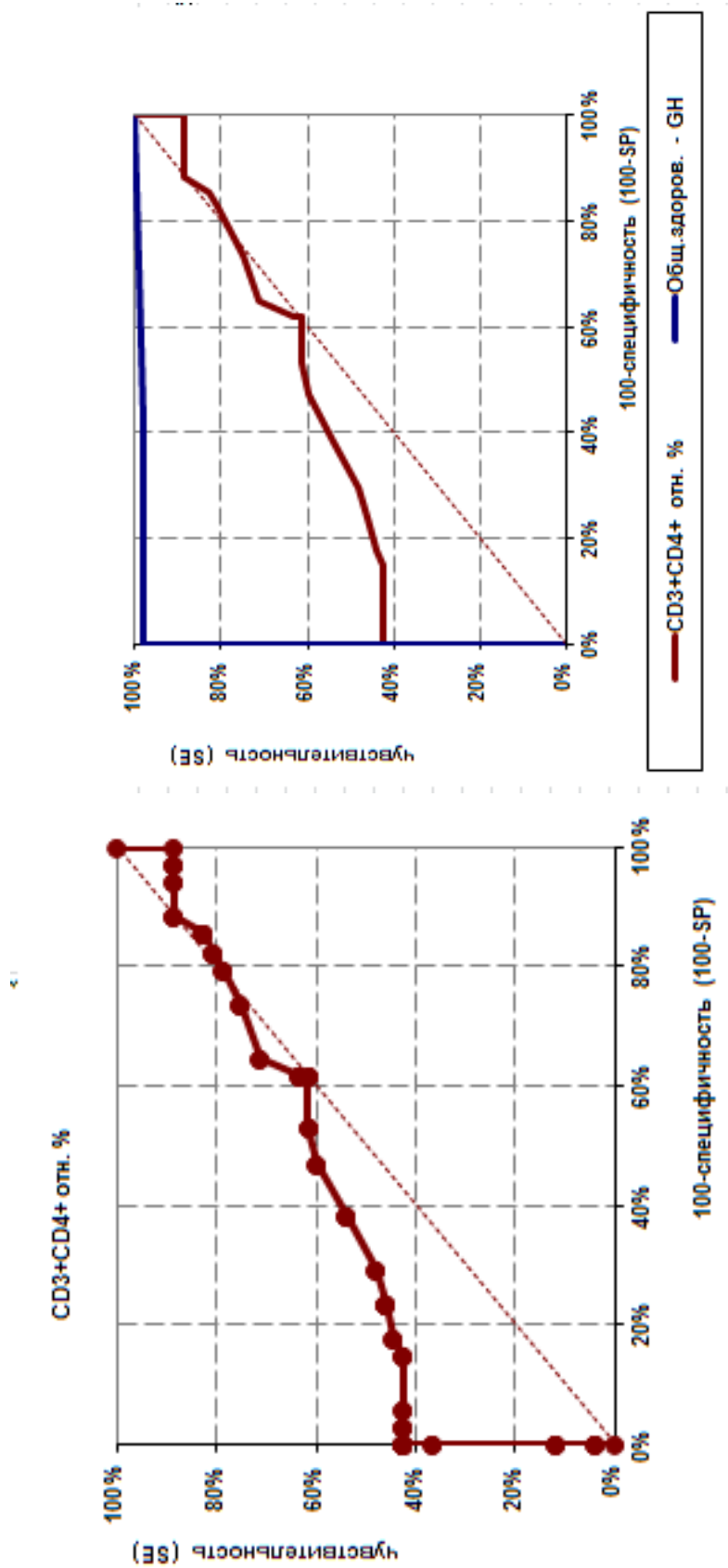


Рисунок 6.5 – ROC-кривая модели прогнозирования лимфоцитов CD3<sup>+</sup> и общее здоровье (GH) больной, AUC = 0,99



а

б

Рисунок 6.6 – ROC-кривая модели прогнозирования  $CD3^{+}D4^{+}$ -лимфоцитов (а) и общего здоровья (GH) у больных ХЭ (б)

Примечание: AUC = 0,62

| Показатель       | Точка разделения | Чувствительность, Se (%) | Специфичность, Sp (%) | Эффективность | Площадь под кривой, AUC | ОШ | 95 % ДИ ОШ | p     |
|------------------|------------------|--------------------------|-----------------------|---------------|-------------------------|----|------------|-------|
| CD3+CD4+ отн., % | 31,15            | 42,31 %                  | 100,00 %              | 65,12 %       | 0,62                    | -  | -          | 0,024 |

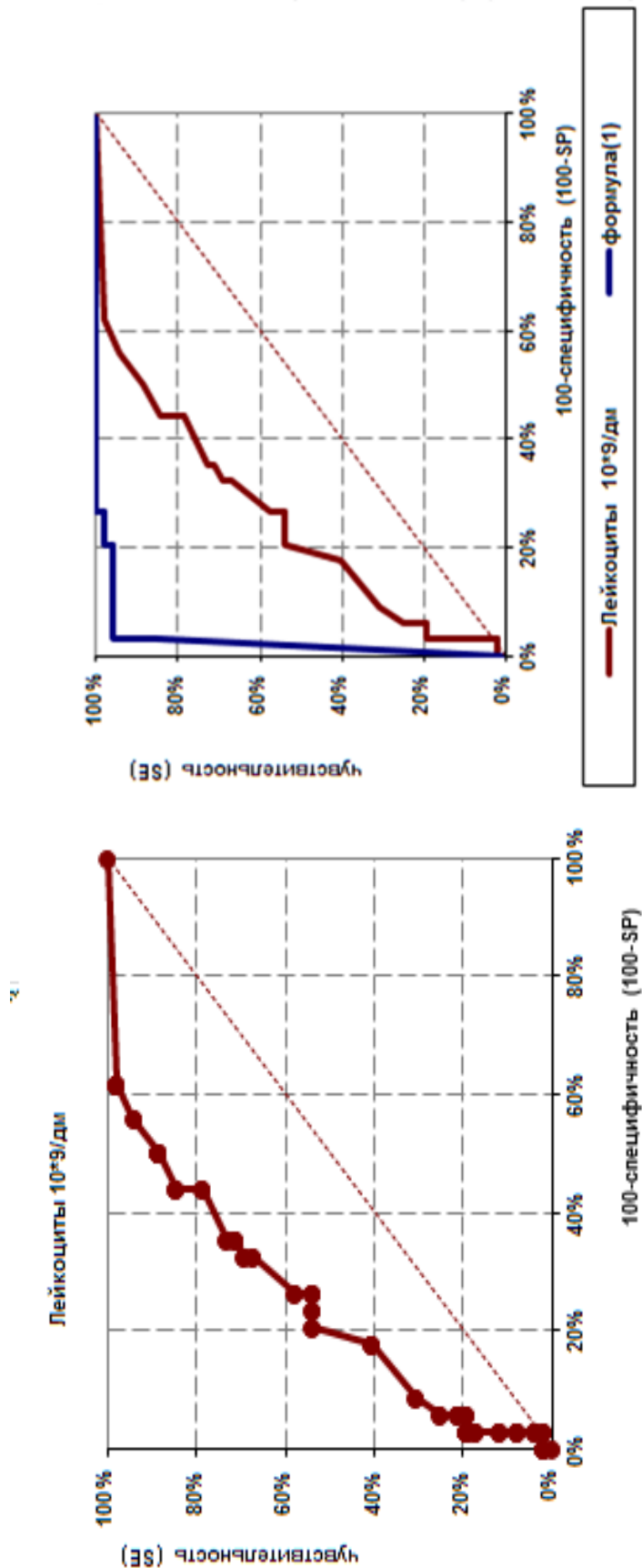


Рисунок 6.7 – ROC-кривая модели прогнозирования лейкоцитов в периферической крови и интегрального показателя (формула (1))

Примечание: AUC = 0,76

| Показатель                     | Точка разделения | Чувствительность Se (%) | Специфичность Sp (%) | Эффективность | Площадь под кривой, AUC | ОШ   | 95 % ДИ ОШ    | p     |
|--------------------------------|------------------|-------------------------|----------------------|---------------|-------------------------|------|---------------|-------|
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /дм | 5,81             | 84,62 %                 | 55,88 %              | 73,26 %       | 0,76                    | 6,97 | (2,53; 19,18) | 0,000 |

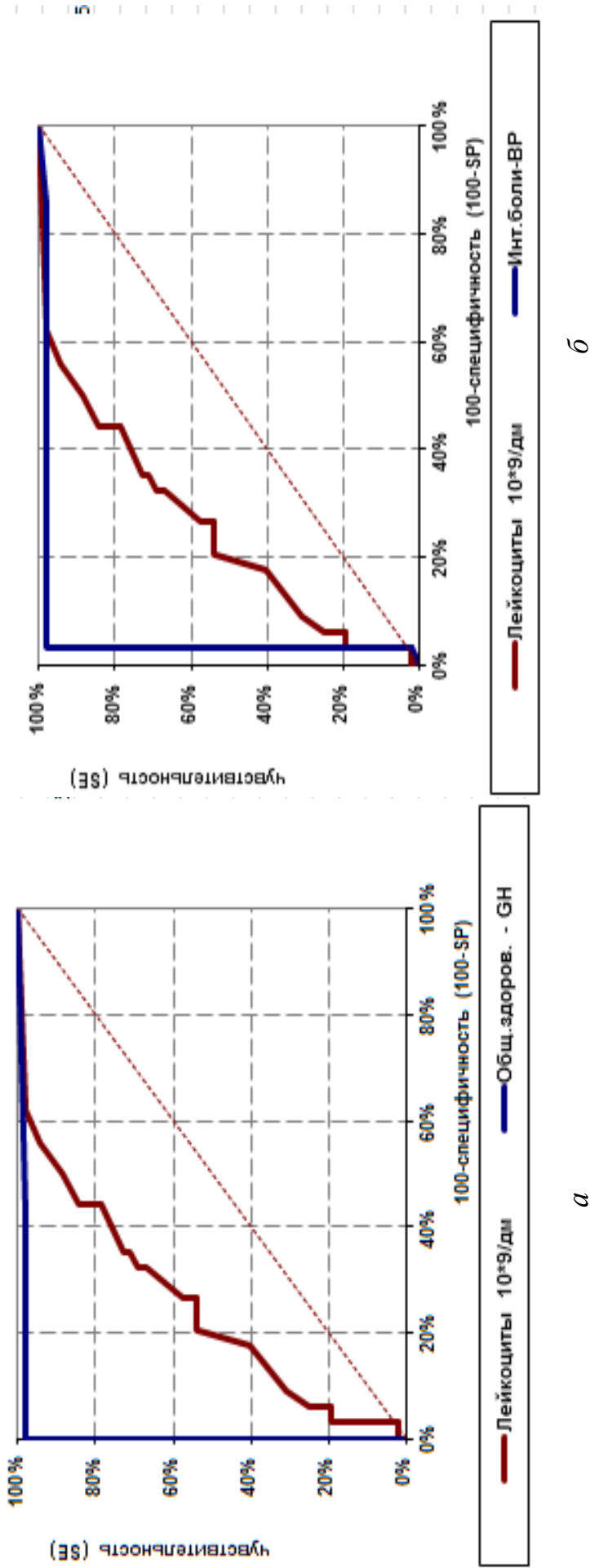


Рисунок 6.8 – ROC-кривая модели прогнозирования интегрального показателя лейкоцитов в периферической крови и показателей качества жизни больной с ХЭ: *а* – общее здоровье; *б* – интенсивность боли

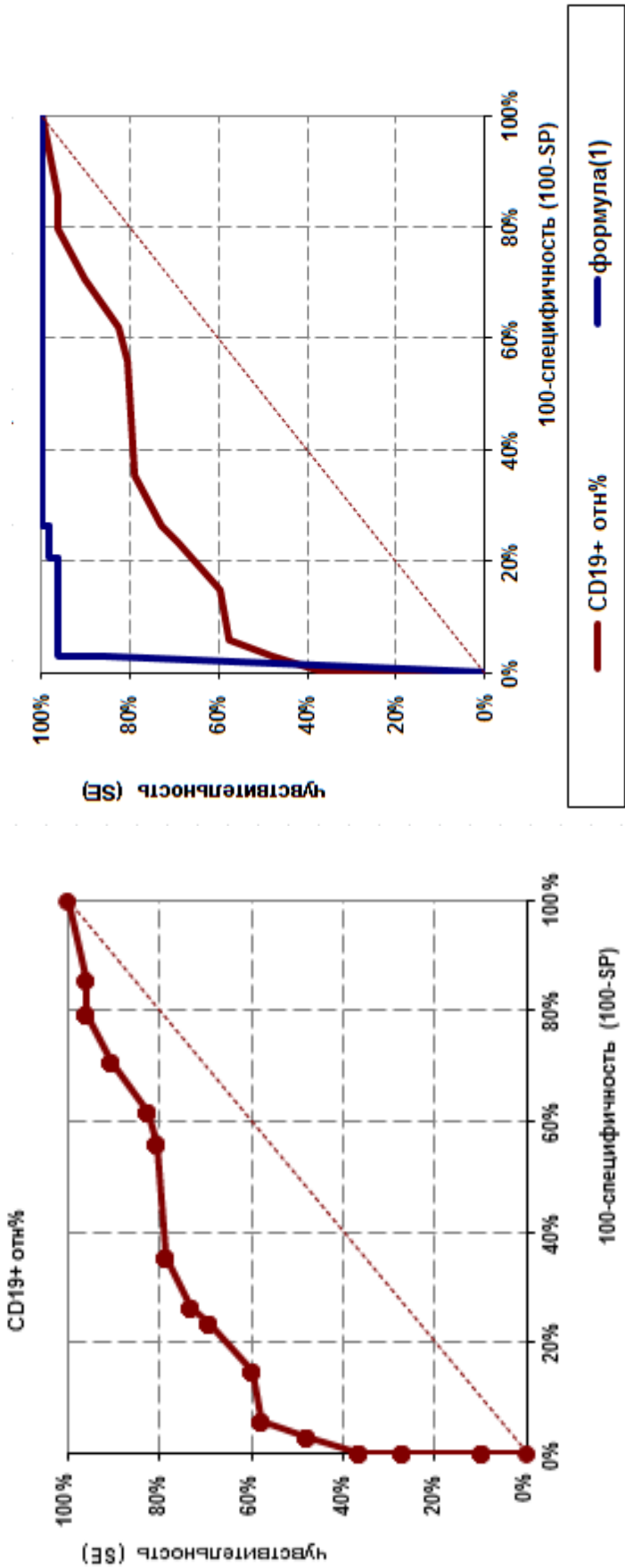


Рисунок 6.9 – ROC-кривая модели прогнозирования CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов и интегрального показателя (формула (1))

Примечание: AUC = 0,80

| Показатель                | Точка разделения | Чувствительность Se (%) | Специфичность Sp (%) | Эффективность | Площадь под кривой, AUC | ОШ    | 95 % ДИ ОШ     | p     |
|---------------------------|------------------|-------------------------|----------------------|---------------|-------------------------|-------|----------------|-------|
| CD19 <sup>+</sup> отн., % | 9,12             | 57,69 %                 | 94,12 %              | 72,09 %       | 0,80                    | 21,82 | (4,72; 100,85) | 0,000 |

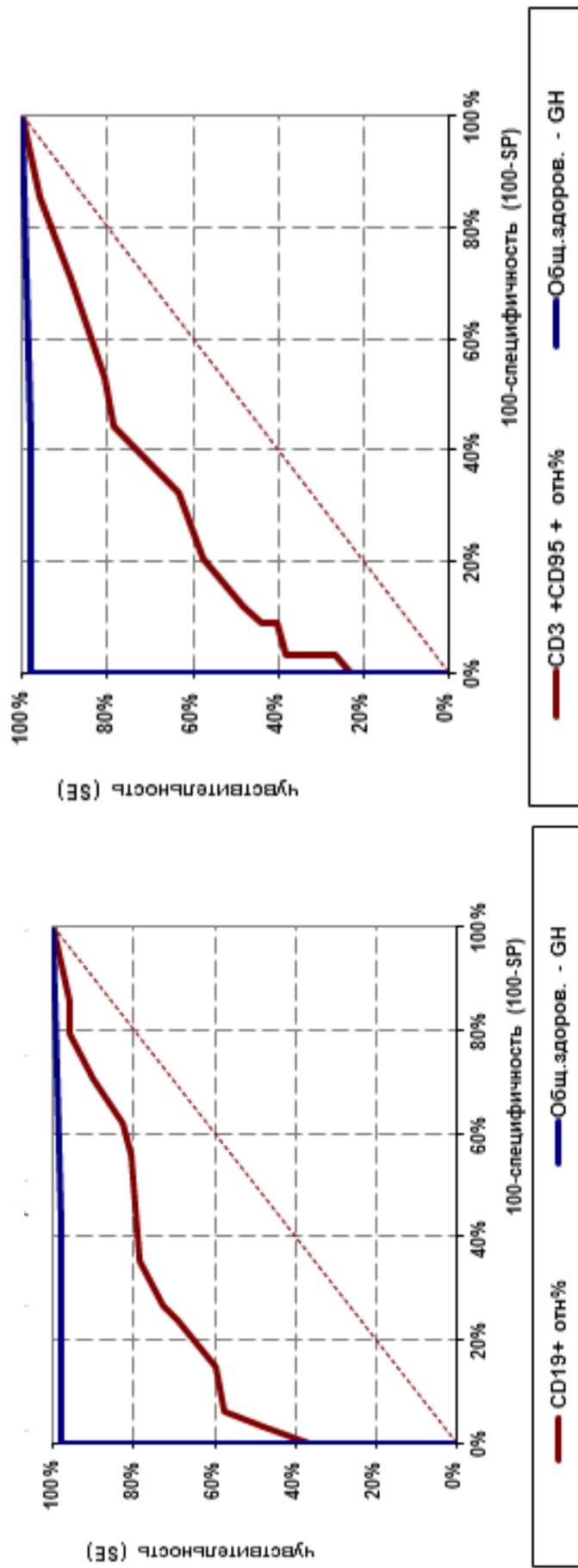


Рисунок 6.10 – ROC-кривая модели прогнозирования лимфоцитов CD19<sup>+</sup> и общего здоровья больных с ХЭ

Рисунок 6.11 – ROC-кривая модели прогнозирования лимфоцитов CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> и общего здоровья больных с ХЭ

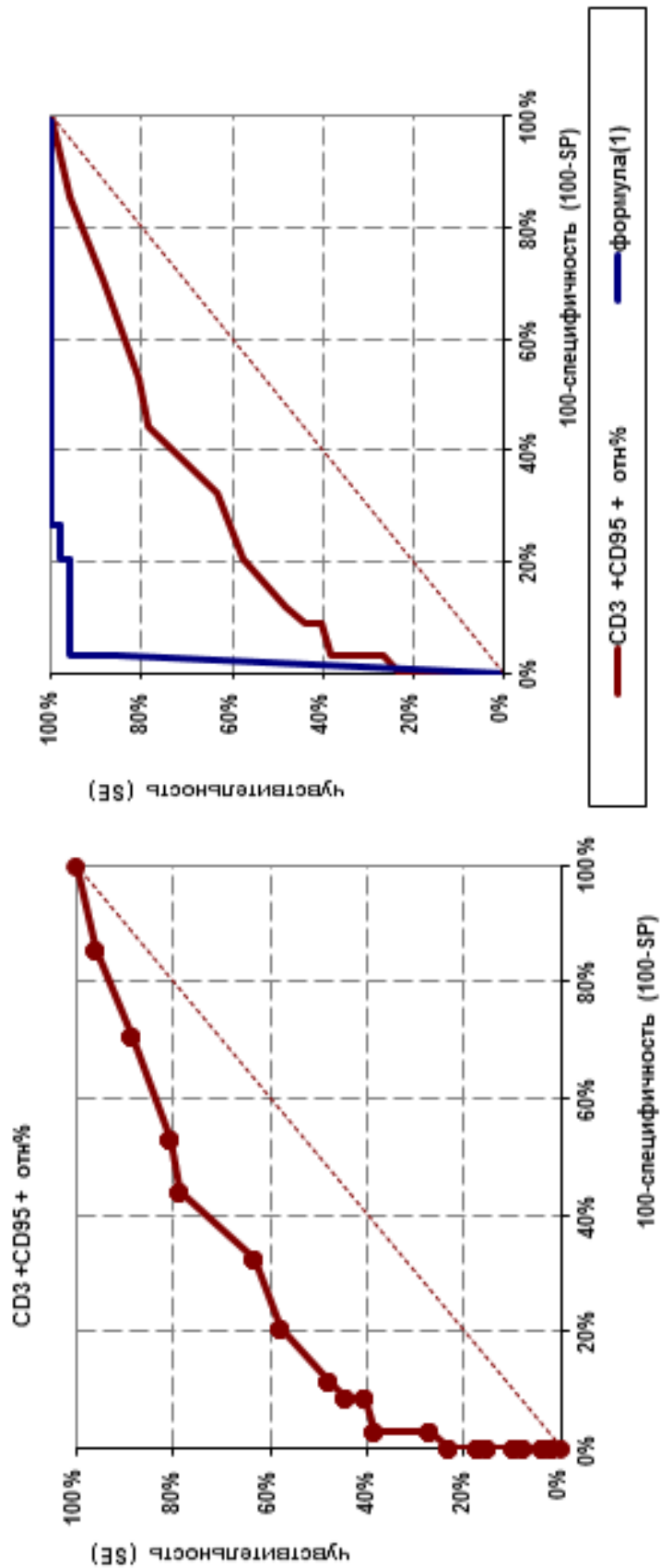


Рисунок 6.12 – ROC-кривая модели прогнозирования лимфоцитов с фенотипом  $CD3^{+}CD95^{+}$  и интегрального показателя (формула 1)

Примечание:  $AUC=0,75$

| Показатель                | Точка разделения | Чувствительность Se (%) | Специфичность Sp (%) | Эффективность | Площадь под кривой, AUC | ОШ   | 95 % ДИ ОШ    | p     |
|---------------------------|------------------|-------------------------|----------------------|---------------|-------------------------|------|---------------|-------|
| $CD3^{+}CD95^{+}$ отн., % | 33,09            | 57,69 %                 | 79,41 %              | 66,28 %       | 0,75                    | 5,26 | (1,94; 14,25) | 0,000 |



Демонстрация статистически достоверных связей микробиологических исследований с другими методами обследования у больных при ХЭ подтверждает сохранение диагностической ценности культуральных методов в практической и научной работе врача.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости индивидуализации комплекса диагностических и терапевтических методов при ХЭ для восстановления основных видов обмена, антиоксидантных процессов, факторов иммунологической защиты и неспецифической реактивности, что имеет крайне важное значение в сохранении здоровья и качества жизни больных.

## **6.2. Обоснование концепции персонифицированной терапии хронического эндометрита у больных с учетом сопутствующей соматической патологии и иммуногенетических особенностей**

Лечение ХЭ – серьезная проблема в гинекологии, поскольку общепринятых методов лечения данной болезни нет [42, 67].

ХЭ относится к мультифакторным заболеваниям, поэтому главная линия терапии – персонифицированный подход.

Полученные результаты исследования, клинико-анамнестические, молекулярно-биологические, генетические, морфологические и иммунологические особенности больных с хроническим эндометритом, дифференциальные диагностические алгоритмы и статистические расчеты, математические модели легли в основу персонифицированной схемы лечения. Учитывая высокую коморбидность ХЭ у больных репродуктивного возраста, сочли необходимым использовать по-синдромный подход в терапии.

Лечебная тактика основывалась на комплексном подходе с учетом: клинико-анамнестических данных, вида нарушений репродуктивной системы – наличия или отсутствия бесплодия, нарушений менструальной функции; сопутствующей соматической патологии; микробиоты полости матки, ЦК, мочевыводящих путей; молекулярно-генетических особенностей больной по экспрессии генов, регулирующих ангиогенез, эндотелиальную функцию, апоптоз, изменения иммунного статуса.

Метод культивирования бактерий и определения антибиотикочувствительности продемонстрировал широкие возможности диагностики и лечения хронического эндометрита бактериофагами.

Стоит отметить, что результативность культуральной методики зависит от влияния многих факторов. Результаты по идентификации бактериальных видов в эндометрии у пациенток с применением зондов Пайпель или полученные путем Пайпель-биопсии вызывают сомнения [75, 225]. Во-первых, высоки шансы контаминации биоптатов полости матки флорой цервикального канала, так как по результатам исследования установлена высокая достоверность наличия хронического цервицита у пациенток ( $\chi^2 = 9,54$ ;  $p = 0,002$ ; ОР 2,1; ОР95 %ДИ 1,62; 2,72); во-вторых, применение зондов Пайпель сопровождается травматизацией эндометрия, а с учетом высокой частоты обсеменённости полости матки нелактобактериальной флорой (более 60 % случаев по результатам нашего исследования) у больных с ХЭ обострение хронического воспалительного процесса неминуемо. Поэтому считаем, что исследование микрофлоры полости матки надо проводить только при строгом соблюдении правил забора материала, с использованием специальных зондов-катетеров для минимизации травматизации эндометрия, а также при строгом соблюдении правил хранения и транспортировки питательных сред. Разработанная нами оригинальная методика исключает контаминацию, травму эндометрия, предотвращает инвазию внутриматочной микрофлоры в ткань эндометрия и не провоцирует обострение воспалительного процесса [94] (рис. 6.13).

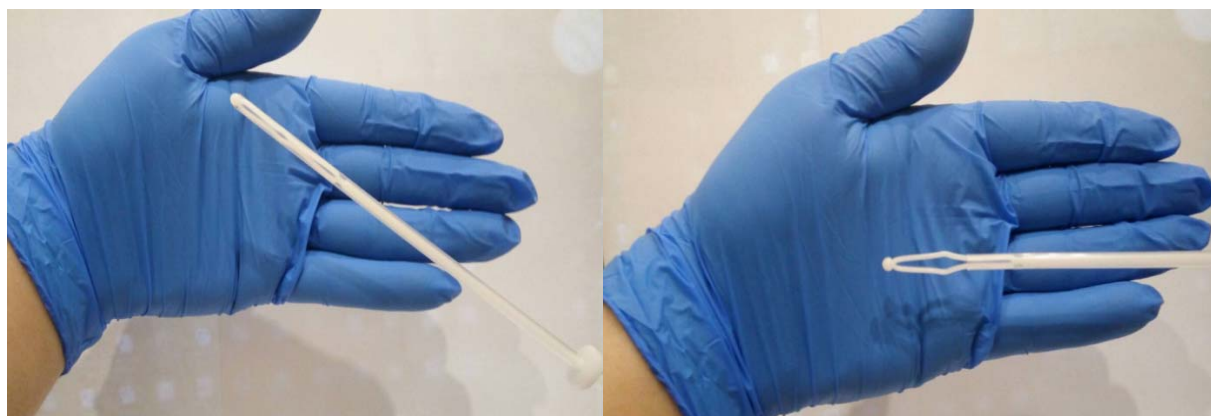


Рисунок 6.13 – Кюретка для эндометриальной биопсии (Endoram)

Результаты исследования микробиоты полости матки, цервикального канала, мочевыводящих путей и кишечника, иммунного статуса и ассоциации аллельных вариантов исследуемых генов у больных с ХЭ позволили сделать несколько выводов:

1. И практически здоровые, и больные женщины с ХЭ могут иметь как отрицательный, так и положительный результат роста микрофлоры в полости матки и ЦК, в этом наши данные частично согласуются с некоторыми литературными источниками [164, 423].

2. Микрофлора полости матки не обладает конкордантностью с флорой ЦК, в чем наши данные частично согласуются с результатами Moreno I., Codoñer F.M., (2016) [274] и расходятся с результатами исследования Mitchell и др. [225].

3. Доминирующей в полости матки у больных с ХЭ является нелактобациллярная флора.

4. При ХЭ рост как лактобациллярной, так и нелактобациллярной флоры в полости матки напрямую коррелирует с нарушением работы органов пищеварения в виде хронического холецистита, синдрома желудочной диспепсии, синдрома кишечной диспепсии в рамках дисбиоза кишечника.

5. При ХЭ нарушение микробиоты кишечника напрямую коррелирует с ростом микроорганизмов – представителей кишечной микробиоты в полости матки, ЦК и в мочевыводящих путях.

6. Сопутствующая патология органов пищеварения, снижение клеточно-эффекторного иммунитета коррелируют с ростом представителей кишечной микробиоты в полости матки, ЦК и в мочевыводящих путях.

7. Минорные аллели генов eNOSrs1799983, MTHFR 1801133, BRCA1rs3950989, ApoE rs429358, PPARA rs4253778, регулирующих апоптоз, неоангиогенез, процессы пролиферации в ткани, активность нейтрофилов и макрофагов, напрямую коррелируют с заболеваниями органов пищеварения, с дисбиозом кишечника и обсеменённостью урогенитального тракта нелактобактериальной флорой и снижением лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>.

Мультифакторный характер хронического эндометрита определяет главную стратегию терапии, она выстроена на аспектах общего оздоровления больной, са-

нации очагов воспаления, нормализации микробиоценоза урогенитального тракта, улучшения функции органов пищеварения и нормализации иммунного статуса.

На первом этапе выполнена санация с применением персонифицированной антибактериальной терапии, в чем наша тактика частично согласуется с мнением исследователей о возможности увеличить благоприятный исход терапии ХЭ при применении антибактериальных препаратов после верификации инфектов [215, 417].

Результаты исследования продемонстрировали ведущую роль облигатной, преимущественно кишечной, микрофлоры в развитии хронического цервицита, хронического эндометрита, хронического воспаления мочевыводящих путей у больных с ХЭ. Доказано наличие фекально-вагинально-уретрального пути в этиопатогенезе хронического эндометрита, поэтому антибактериальную терапию проводили при одновременном учете микробиоты ЦК, полости матки, мочевых путей и кишечника (рисунок 6.14).

Минимизацию инвазивных манипуляций в полости матки у больных с ХЭ считаем целесообразной, потому что любые внутриматочные вмешательства, даже орошения растворами, введение лекарственных препаратов и т.д., относятся к инвазивным процедурам, которые не исключают травматизацию цервикального канала и эндометрия, риски обострения хронического воспаления в матке, ятрогенного инфицирования внутренних половых органов и брюшины малого таза; такого рода манипуляции часто требуют использования обезболивающих медикаментов [1, 103, 110].

С целью обоснования персонифицированного подхода к назначению антибактериальных препаратов, бактериофагов, препаратов для коррекции иммунных нарушений, коррекции функции желчного пузыря, кишечника были систематизированы данные об акушерско-гинекологической и сопутствующей соматической патологии 256 пациенток с ХЭ в группах наблюдения. Наши результаты показали, что совокупный показатель успеха терапии ХЭ зависит от улучшения функций смежных органов – мочевых путей и кишечника, учёта сочетанной межгенной ассоциации генов, регулирующих ангиогенез, пролиферацию, апоптоз и иммунный статус у больных.



В основу персонифицированной противовоспалительной терапии положена оригинальная методика определения инфекта и разработанная схема терапии, при которой на фоне антибиотиков назначается бактериофаг, что обеспечивает усиление лечебного эффекта обоих препаратов [110, 129]. Суть оригинального метода в следующем: больной с 3–4-го дня менструального цикла рекомендуется антибиотик с учетом чувствительности выделенных штаммов полости матки, цервикального канала, мочи. Спустя 3 дня к лечению добавляется бактериофаг, подобранный с учетом чувствительности выделенных штаммов, путь ведения – пероральный. Сразу после окончания курса антибиотикотерапии проводится второй курс лечения бактериофагом (перорально). В качестве лечебного препарата используются бактериофаги стрептококковый, или коли, или секстафаг, или бактериофаг-клебсиелл, или интести-бактериофаг и т.д., путь ведения – только пероральный, в виде раствора в расчете 60,0 мл суточной дозы или таблетированной формы в перерасчете на жидкую форму, не менее 2 раз в день, суточная доза определяется согласно инструкции [1, 49, 103, 110, 129].

Схема ПТ с использованием антибиотика и бактериофага такова:

1. Пациентки с ростом патогена в ЦК, полости матки, моче в микробной нагрузке  $10^4$  КОЕ/мл и более, с дисбиозом кишечника фаготерапию получали в сочетании с антибиотикотерапией (в зависимости от чувствительности выделенного штамма к антибактериальному препарату и бактериофагу) по следующей схеме: с 3–4-го дня менструального цикла пациенткам назначали АБ, спустя 3 дня к лечению добавляли бактериофаг (перорально), на первый курс №5; после окончания курса антибиотикотерапии проводился второй курс лечения только бактериофагом (перорально), через день, №5.

2. Пациентки с ростом патогена в микробной нагрузке  $10^4$  КОЕ/мл и более в ЦК, менее  $10^4$  КОЕ/мл в полости матки, менее чем  $10^4$  КОЕ/мл в моче, при наличии нарушения микробиоты кишечника фаготерапию получали в сочетании с антибиотикотерапией по схеме: с 3–4-го дня менструального цикла рекомендуется АБ, спустя 3 дня к лечению добавляется бактериофаг (перорально), на первый курс №5; после окончания курса антибиотикотерапии проводили второй курс лечения бактериофагом (перорально) через день, №5.

3. Пациентка с ростом патогена в ЦК и в полости матки менее чем  $10^4$  КОЕ/мл, в моче – более чем  $10^4$  КОЕ/мл, в зависимости от чувствительности выделенного штамма микроба, получала антибактериальный препарат и бактериофаг: с 3–4-го дня менструального цикла АБ, спустя 3 дня к лечению добавляли бактериофаг, перорально, на первый курс №5; после окончания курса антибиотикотерапии проводили второй курс лечения бактериофагом (перорально), через день, №5.

4. Пациентка с ростом патогена в ЦК и в полости матки менее чем  $10^4$  КОЕ/мл, в моче менее чем  $10^4$  КОЕ/мл, при наличии нарушений микробиоты кишечника фаготерапию получала в качестве самостоятельной терапии (в зависимости от чувствительности выделенного штамма к бактериофагу): с 3–4-го дня менструального цикла ей назначали бактериофаг (перорально), на первый курс №10, через 1 месяц с 3–4-го дня менструального цикла курс лечения повторялся – №10 (рисунок 6.15)

Комплексная персонифицированная терапия позволила сократить частоту назначения АБ, что однозначно оказало положительное влияние на общее состояние здоровья женщин.

С учетом высокой коморбидности ХЭ у больных, принципиальную важность приобрели рекомендации по улучшению функции смежных органов, параллельно с антибактериальной и фаготерапией рекомендовано лечение по восстановлению нарушенного микробиоценоза репродуктивного тракта.

При выборе препарата для интравагинального использования обращали внимание на следующие факторы: инструкция к препарату, отсутствие антибиотика в составе, антиадгезионная стратегия (с учетом взаимосвязи микробиоценоза генитального тракта, нижних мочевых путей с микробиотой кишечника); возможность для нарушения способности облигатных патогенных микроорганизмов прикрепляться к коже и слизистым оболочкам влагалища, ЦК и уретры, отсутствие пагубного воздействия на здоровую микробиоту влагалища и уретры. С этой целью использовался «Актигель мульти-гин» по 2 мг 2 раза в день во влагалище, №10, в дальнейшем по 2 мг 1 раз в день, 5 дней, во влагалище.

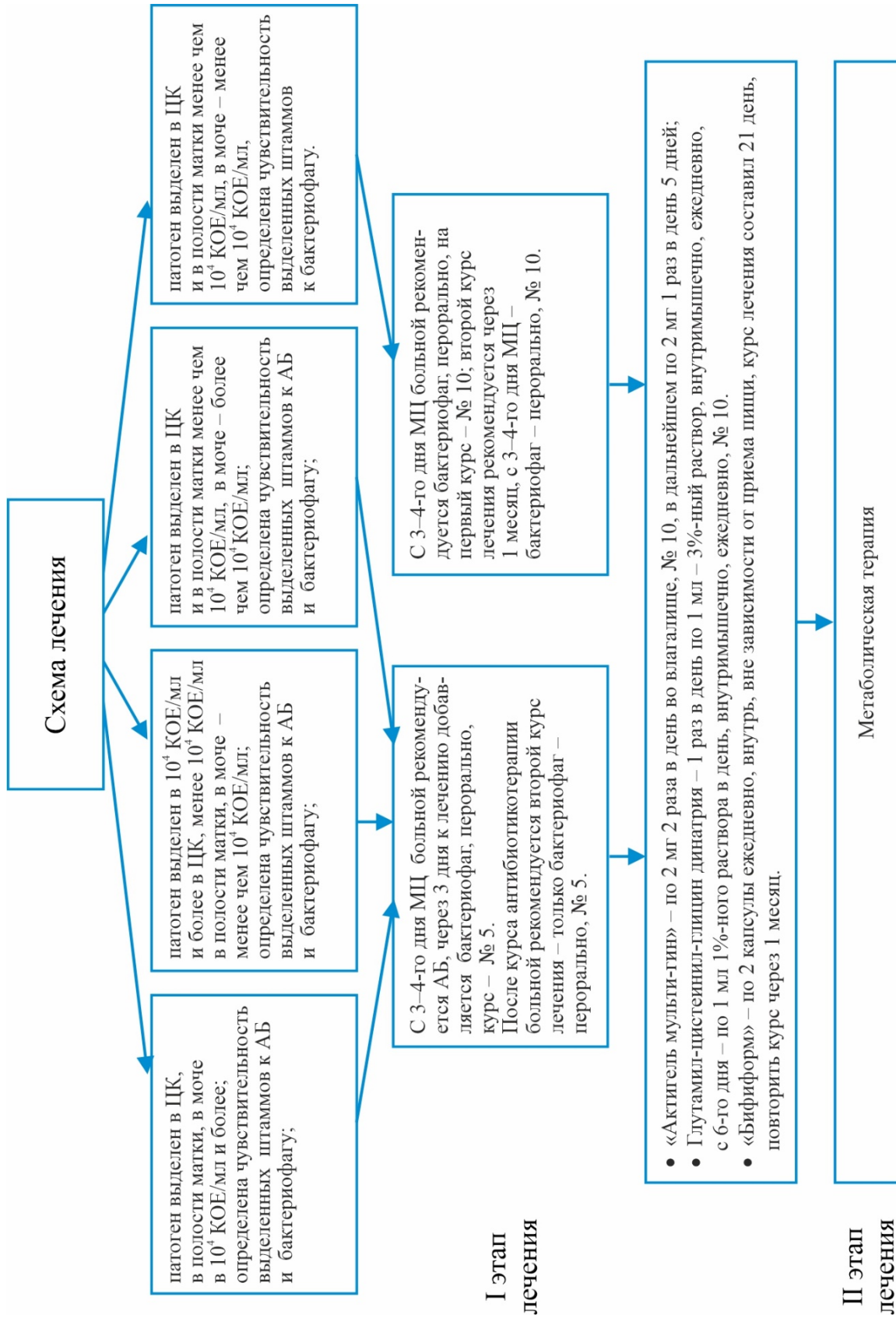


Рисунок 6.15 – Этапы персонализированной терапии хронического эндометрита



Растительный компонент из листьев *Aloe barbadensis* (алоэ настоящее), содержащий «Комплекс 2 QR», – полисахарид большого размера с отрицательным зарядом, получен в виде антиадгезивного средства в отделении молекулярной цитологии и иммунологии (Медицинский центр при Свободном Амстердамском университете). Механизм лечебного эффекта «Комплекс 2 QR» в разных направлениях медицины изучен и отражен в ряде исследований, что дополнительно определило наш выбор [160, 285, 344, 489, 490].

Нарушение микробиоты кишечника, урогенитального тракта, высокая частота полиморфизма генов, регулирующих функциональное состояние иммунных клеток, недостаточность клеточного звена иммунитета, снижение фагоцитоза, изменение апоптоза лимфоцитов определило включение в комплексную терапию препарата, обладающего иммуномодулирующим эффектом и положительно воздействующего на окислительно-восстановительные процессы в ткани. Однако хотя определенные мутантные аллели генов могут представлять опасность у пациенток – носительниц гомозигот, возможно влияние внешних факторов, когда пациентки – гетерозиготные носители – проявляют повышенную приспособляемость относительно пациенток не только с мутантными гомозиготами, но и с нормальными аллелями, то есть когда в популяции наблюдается ситуация, называемая «преимуществом гетерозигот». Поскольку гетерозиготы численно существенно превосходят гомозиготы в популяции, даже легкое преимущество гетерозигот может привести к увеличению частоты патологических аллелей. У больных ХЭ с полиморфизмом гена детоксикации выявлена частая патологическая активация ИЛ-17; учитывая высокую частоту полиморфной аллели А гена BRCA1 3361C>T (rs 3950989) ( $\chi^2 = 4,12$ ;  $p = 0,04$ ; ОР 1,47; ОР95 %ДИ 1,07; 2,01) и аллелей GSTA4 T/C (rs 3756980) более чем у 15 % больных с ХЭ, сочли обоснованным включение в терапию препарата с возможностью восстанавливать не только противoinфекционный, но и естественный противоопухолевый иммунитет. Поэтому в схему ПТ включен глутамил-цистеинил-глицин динатрия (Glutamyl-Cysteinyl-Glycine disodium) («Глутоксим»). Глутамил-цистеинил-глицин динатрия обладает выраженным детоксицирующим и гепатопротекторным эффектом, усиливает экс-

прессию ферментов, участвующих во II фазе детоксикации ксенобиотиков (в том числе глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы), увеличивает внутриклеточный уровень восстановленного глутатиона, тем самым обеспечивает защиту клеточных структур от токсического действия радикалов (согласно инструкции к препарату). Глутамил-цистеинил-глицин динатрия избирательно влияет на нормальные (пролиферирующие и дифференцирующие клетки) и трансформированные (индукция апоптоза) клетки, активирует фагоцитоз, восстанавливает в периферической крови уровень нейтрофилов и лимфоцитов, функциональную активность тканевых макрофагов, интерферонов [12, 13, 76, 150].

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия (Glutamyl-Cysteinyl-Glycine disodium) («Глутоксим») был рекомендован 1 раз в день по 1 мл – 3 %-ный раствор, внутримышечно, ежедневно, с 6-го дня – по 1 мл 1%-ного раствора в день, внутримышечно, ежедневно, № 10.

На II этапе лечения для обоснования применения препаратов с целью коррекции функций органов пищеварения приведем несколько аргументов: во-первых, по клинико-анамнестическим данным продемонстрирована высокая корреляция ХЭ с патологией органов пищеварения – с синдромом желудочной диспепсии, хроническим холециститом и синдромом кишечной диспепсии; имеется высокий уровень носительства полиморфной аллели С гена ApoECys130Arg (rs 429358) при ХЭ ( $\chi^2 = 11,67$ ;  $p = 0,001$ ; ОР 1,84; ОР95 %ДИ 1,35; 2,51); установлен высокий уровень носительства полиморфной аллели С гена PPARA (rs4253778) G2528C при ХЭ ( $\chi^2 = 7,97$ ;  $p = 0,005$ ; ОР 1,69; ОР95 %ДИ 1,28; 2,25).

Известно, что дисбиоз кишечника может провоцировать повышенный синтез провоспалительных цитокинов, кишечная микрофлора может принимать активное участие как в угнетении, так и в стимуляции иммунной системы [338, 468].

Вышеизложенные аргументы позволили обосновать применение в комплексной терапии препаратов для регуляции кишечной микробиоты, устранения проявлений кишечной диспепсии, улучшения иммунитета лекарственного средства с доказанной эффективностью: Бифидобактерии лонгум + энтерококкус фециум (*bifidobacterium longum* + *enterococcus faecium*) [107] («Бифиформ»), по

2 капсулы ежедневно, вне зависимости от приема пищи, курс лечения составил 21 день, повторили курс через 1 месяц.

На 2-м этап терапии в схему включен прием аминокислот, обладающих гепатопротекторным действием, липотропным и антиоксидантным эффектом (метионина и липоевой кислоты) [86, 98, 108, 125, 201, 462]. Метионин («Метионин») принимали перорально, за 0,5–1 ч до еды, по 0,5 г (2 таблетки) 3 раза в сутки, 10 дней с 10-дневными перерывами, 3 раза, повторяли курс через 1 месяц, липоевая кислота – перорально, по 0,05 г (2 таблетки) 3 раза в сутки, курс лечения – 30 дней, повторяли через 1 месяц.

Проведенные нами молекулярно-генетические исследования показали наличие маркеров генетически обусловленных нарушений микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции, высокую склонность больных к пролиферативным заболеваниям при высокой частоте хронической патологии органов пищеварения, высокий уровень носительства полиморфной аллели Т гена MTHFR (rs 1801133) C677T у пациенток с ХЭ ( $\chi^2 = 7,4$ ;  $p = 0,007$ ; 37,1; ОР 1,69; ОР95 % ДИ 1,3; 2,22), что позволило обосновать включение в состав II этапа комплексной персонифицированной терапии препаратов фолиевой кислоты – по 1 мг перорально, внутрь, после еды, 3 месяца (верхний допустимый уровень потребления – 1000 мкг/сутки) [88].

Межгенные ассоциации минорной аллели генов eNOS Glu298Asp (rs1799983), PPARA (rs4253778) G2528C у пациенток с ХЭ ( $\chi^2 = 7,97$ ;  $p = 0,005$ ; ОР 1,69; ОР95 % ДИ 1,28; 2,25) позволили обосновать включение в комплекс персонифицированной терапии пациенток с ХЭ омега-3 триглицеридов. По данным ряда литературных источников, в том числе Регистра лекарственных средств России, препараты, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты семейства омега-3 (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты), обладают антиагрегантным, фибринолитическим, гипохолестеринемическим эффектом, регулируют гены и факторы транскрипции, индуцирующие апоптоз, тормозят активность протеинкиназ в опухолевых клетках различного гистогенеза, стимулируют реакции противоопухолевого иммунитета [20, 30, 37, 249, 384, 462].

Согласно методическим рекомендациям 2.3.1.2432-08, за основу была взята физиологическая потребность в  $\omega$ -3 жирных кислотах, разрешённая в РФ для взрослых, – 0,8–1,6 г/сутки, курс – 3 месяца [88].

В нашем исследовании рекомендации по включению прогестагенов на 2-м этапе комплексной терапии носили только индивидуальный характер, при доказанной недостаточности прогестерона. На основании результатов, подтверждающих высокую склонность больных ХЭ к эндотелиальной дисфункции, онкологической патологии, считаем использование в комплексной терапии циклической гормональной терапии оправданным у больных с гипофункцией яичников или ановуляцией, что согласуется с мнением Серебренниковой К.Г. и др. (2014), Хашуковой А.З. и др. (2012). Патологическая регенерация ткани, которая может сопровождать хроническое воспаление, при назначении циклической заместительной гормональной терапии может быть усилена и реализована [82, 99, 143].

Думаем, что вопросы необходимости гормональной терапии целесообразно решать индивидуально в каждой конкретной клинической ситуации, с учетом состояния органов пищеварения и генетических особенностей больной.

## **ГЛАВА 7. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОЙ КОНЦЕПЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ОСНОВАНИИ ИЗУЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ, МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ, МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

### **7.1. Сравнительный анализ клинико-anamнестических данных пациенток групп наблюдения в динамике персонифицированной и общепринятой терапии**

С целью оценки медицинской эффективности персонифицированной диагностики и терапии больных с ХЭ было выполнено проспективное сравнительное контролируемое исследование. Сформированы 2 группы больных с хроническим эндометритом: пациентки II группы ( $n = 53$ ) на основе комплексной программы диагностики получали персонифицированную терапию (ПТ) согласно описанной схеме в главе 6; пациентки III группы ( $n = 54$ ) получали общепринятую терапию (ОТ), при которой учитывали жалобы больной, выполняли общеклиническое обследование, использовали антибактериальную (с учетом выявленного микроба во влагалищном биотопе или в ЦК при бактериальной нагрузке  $10^4$  и более КОЕ/мл), иммуномодулирующие препараты, гормональную терапию (эстрогены и гестагены), физиотерапевтические процедуры; группу контроля составили практически здоровые небеременные женщины фертильного возраста ( $n = 33$ ). Анализ эффективности терапии проводили через 6 месяцев, пациентки находились под наблюдением в течение 12 месяцев.

В основном больные ХЭ женщины жаловались на патологические вагинальные выделения. До лечения каждая третья пациентка с ХЭ имела жалобы на патологические бели (38,8 %) и почти у каждой второй (47,2 %) при микроскопическом исследовании мазок из влагалища имел 3-ю или 4-ю степень чистоты. Использование комплексной ПТ способствовало исчезновению жалоб у больных, что подтвердилось результатами микроскопического исследования:  $53 \pm 13,6$  %

(36) женщин имели вторую степень чистоты влагалищного мазка,  $32,1 \pm 13,6$  % (17) пациенток – первую. После ОТ  $25,9 \pm 11,3$  % (14) больных отметили отсутствие улучшения, сохранились жалобы на патологические выделения из половых путей ( $\chi^2 = 6,14$ ,  $p = 0,013$ , ОР 2,26; 95 %ДИ 1,8; 2,84); при микроскопическом исследовании выяснилось, что в  $68,5 \pm 13,4$  % (37) случаев мазок соответствовал 3-й и 4-й степеням чистоты, с преобладанием лейкоцитарной реакции ( $\chi^2 = 27,16$ ,  $p < 0,001$ , ОР 3,4; 95 %ДИ 2,4; 4,84).

Нарушение менструальной функции до начала терапии было выявлено более чем у половины пациенток с ХЭ ( $67,9$  %,  $p < 0,001$ ); обращало на себя внимание наличие АМК в виде обильных менструаций у каждой третьей пациентки и скудных, но длительных менструальных выделений у каждой четвертой. Использование в лечении комплексной ПТ способствовало улучшению менструальной функции у женщин, улучшению ритма и обильности менструальных выделений в  $88,6 \pm 8,06$  % (47) случаев по сравнению с  $46,3 \pm 13,6$  % (25) в группе больных с использованием общепринятой терапии ( $\chi^2 = 19,1$ ,  $p < 0,001$ , ОР 2,34; 95 %ДИ 1,67; 3,28). Хотя во II группе до  $13,2 \pm 8,06$  % (7) больных отметили сохранение НМФ (скудных и длительных маточных кровотечений), однако данный показатель снизился в 2,7 раза после использования ПТ. В III группе (после ОТ) у  $18,5 \pm 9,7$  % (10) женщин сохранились жалобы на скудные и длительные маточные кровотечения. Использование комплексной ПТ позволило снизить частоту обильных менструаций более чем в 9 раз во II группе пациенток по сравнению с III группой (рис. 7.1).

После лечения отмечено уменьшение тазовых болей в обеих группах женщин, однако при применении комплексной персонифицированной терапии во II группе больных в течение 12 месяцев жалобы отсутствовали, в III группе  $15,6$  % (10) женщин предъявляли жалобы на периодическую тазовую боль, требующую приёма обезболивающих препаратов ( $\chi^2 = 6,14$ ;  $p = 0,013$ , ОР 2,26; 95 %ДИ 1,8; 2,84).

Таким образом, по сравнению с общепринятой терапией использование комплексной персонифицированной программы диагностики и терапии позволи-

ло улучшить микробиоту влагалища, менструальную функцию и уменьшить проявления тазовой боли (табл. 7.1).

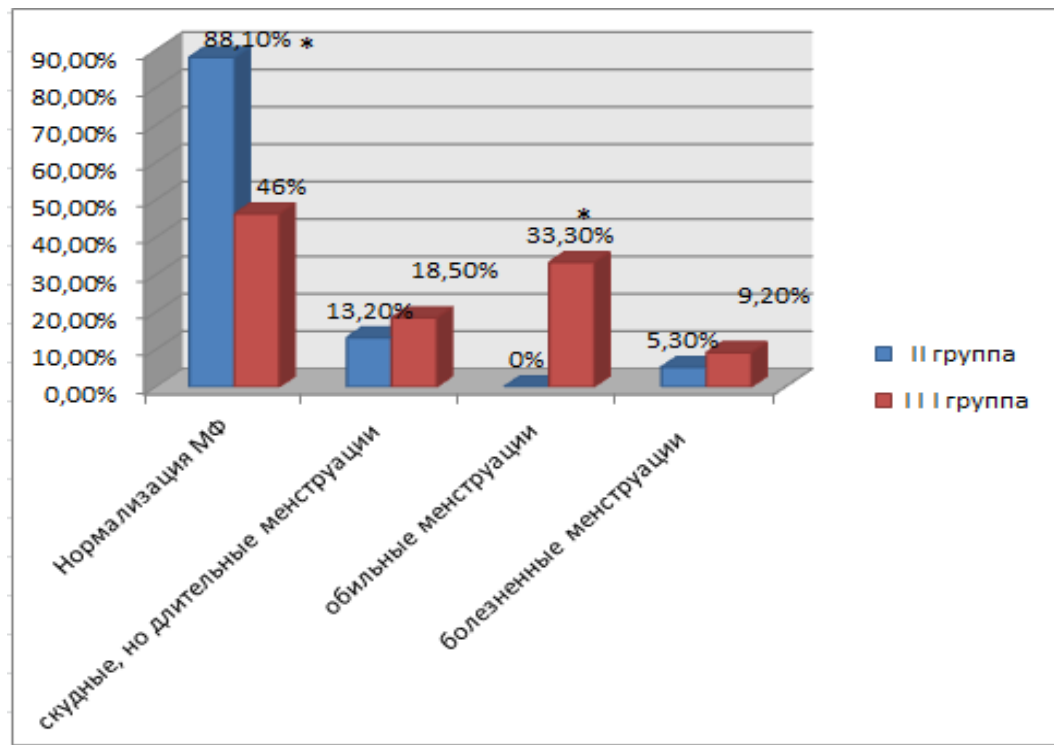


Рисунок 7.1 – Клиническая оценка менструальной функции после общепринятой и персонифицированной терапии больных с ХЭ (\* –  $p < 0,001$ )

Каждая вторая женщина (56,6 %) с ХЭ имела нарушение фертильности в анамнезе, в том числе ВРТ с неудачным исходом. В течение 12 месяцев наблюдения получены параллельные результаты терапии, в частности, в группе больных после ПТ в 22,6 % (12) случаев наступила самостоятельная беременность, которая в 16,7 % (9) случаев закончилась родами доношенным плодом (4 – плановое кесарево сечение, 5 – роды через естественные родовые пути); в одном случае – неразвивающейся беременностью, в двух случаях – выкидышем до 5 недель гестации. В группе после ОТ отмечена самостоятельная беременность у 5,6 % (3) женщин, из них 2 закончились родами доношенным плодом, в одном случае – неразвивающейся беременностью. Таким образом, после ПТ количество пациенток с бесплодием сократилось значительно по сравнению с группой больных после ОТ.

Таблица 7.1

## Оценка эффективности ПТ и ОТ у больных с хроническим эндометритом

| Показатель                                | Комплексная персонафици-<br>рованная программа<br>лечения (n = 53) |                  | Общепринятая<br>терапия (n = 54) |                  | Группа<br>контроля<br>(n = 33) | $\chi^2$                                                                | p                                                           |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                           | до лечения                                                         | после<br>лечения | до лечения                       | после<br>лечения |                                |                                                                         |                                                             |
|                                           | 1                                                                  | 2                | 3                                | 4                |                                | 6                                                                       |                                                             |
| Патологические ваги-<br>нальные выделения | 38,8 %                                                             | 0                | 37,5 %                           | 25,9 %           | 0                              | $\chi^2_{2-4} = 6,14$                                                   | $p_{2-4} = 0,013$                                           |
| Менструальная функция<br>не нарушена      | 31,7 %                                                             | 88,1 %           | 37,5 %                           | 46,3 %           | 0                              | $\chi^2_{1-5} = 22,9$<br>$\chi^2_{2-4} = 19,1$<br>$\chi^2_{4-5} = 12,6$ | $p_{1-5} = 0,001$<br>$p_{2-4} = 0,001$<br>$p_{4-5} = 0,001$ |
| Обильные<br>менструации                   | 35,8 %                                                             | 0                | 35,9 %                           | 33,3 %           | 0                              | $\chi^2_{1-2} = 9,1$<br>$\chi^2_{2-4} = 9,3$                            | $p_{1-2} = 0,01$<br>$p_{2-4} = 0,01$                        |
| Скудные, но длительные<br>менструации     | 32 %                                                               | 13,2 %           | 30,1 %                           | 18,5 %           | 0                              | $\chi^2_{1-5} = 5,7$<br>$\chi^2_{1-2} = 4,9$<br>$\chi^2_{3-4} = 1,4$    | $p_{1-5} = 0,017$<br>$p_{1-2} = 0,02$<br>$p_{3-4} = 0,24$   |
| Тазовые боли                              | 33,9 %                                                             | 0                | 35,8 %                           | 16,6 %           | 0                              | $\chi^2_{1-5} = 6,3$<br>$\chi^2_{1-2} = 9,3$<br>$\chi^2_{3-4} = 8,7$    | $p_{1-5} = 0,012$<br>$p_{1-2} = 0,002$<br>$p_{3-4} = 0,03$  |



Учитывая высокую частоту сопутствующей хронической воспалительной патологии органов малого таза у больных с ХЭ, был проведен анализ количества обращений женщин к врачу в течение 12 месяцев наблюдения. Исходно каждая третья пациентка с ХЭ имела хронический воспалительный процесс половых органов. В течение 12 месяцев наблюдения в III группе больных у 33,3 % (18) женщин выявлено обострение хронического сальпингоофорита, которое сопровождалось назначением антибиотиков, НПВС, физиотерапевтических процедур, во II группе число обращений составило 5,6 % (3) (рис. 7.2).



Рисунок 7.2 – Частота обострения хронического воспаления придатков матки после ПТ и ОТ в группах (\* – при сравнении групп II (после ПТ) и III (после ОТ) выявлены статистически значимые различия между частотами встречаемости данного признака)

## **7.2. Сравнительная оценка микробиоты урогенитального тракта и кишечника у пациенток групп наблюдения после персонифицированной и общепринятой терапии**

После лечения проведена оценка микробиоты половых органов пациенток в группах наблюдения на основе результатов микробиологического исследования образцов из ЦК, полости матки, мочи, кишечника по методике, описанной в главе 2. Результаты, полученные из ЦК, были классифицированы на три группы: в по-

севах обнаружена *Lactobacillus*, выявлена флора, отличающаяся от *Lactobacillus*, в посевах рост микрофлоры не наблюдается.

Исходно рост микрофлоры в ЦК имела каждая 2-я пациентка с ХЭ. Сравнительный анализ результатов микробиологического исследования показал, что во II группе после ПТ произошло статистически значимое увеличение (в 2,6 раза) количества пациенток с ростом бактерий *Lactobacillus* в ЦК (с 18,8 до 47,1 % (25 случаев),  $p < 0,05$ ), в III группе пациенток после ОТ рост *Lactobacillus* выявлена в 1,5 раза реже (с 31,4 до 17 %) (рис. 7.3). Таким образом, количество больных с ростом непатогенной микрофлоры в ЦК после ПТ увеличилось до 47,1 % против 31,4 % после ОТ.

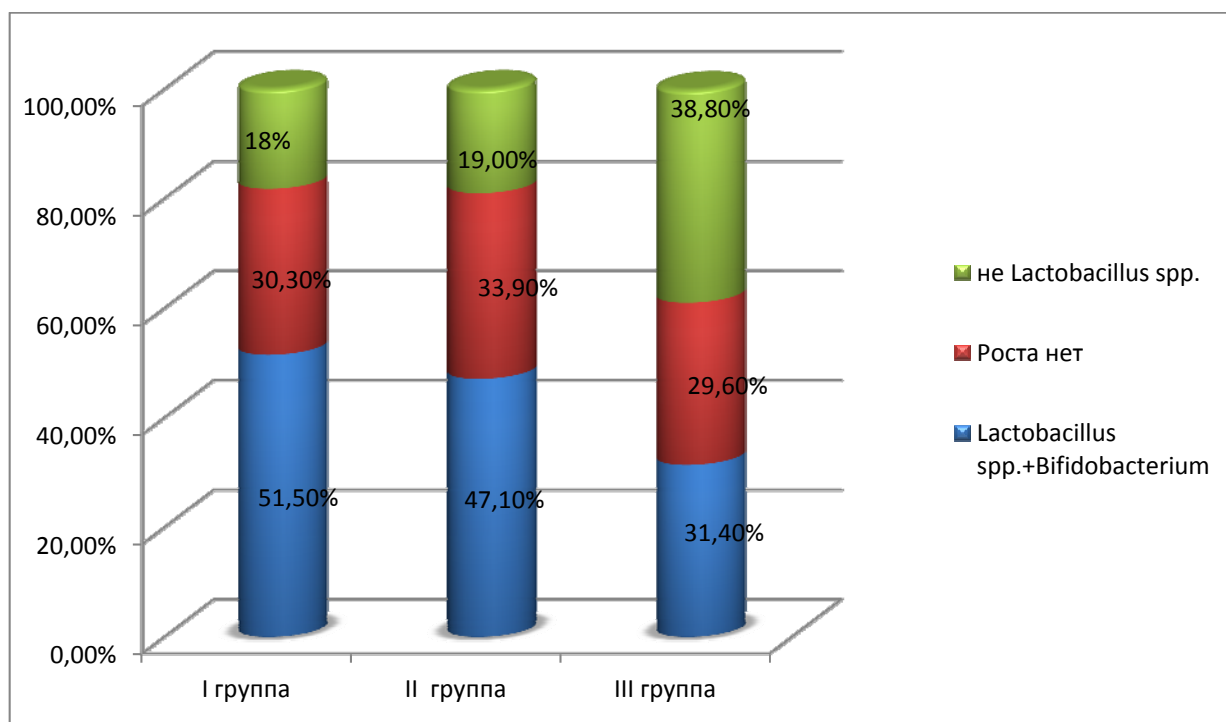


Рисунок 7.3 – Сравнительный анализ микробиоты ЦК при микробиологическом исследовании в группах: I группа – контрольная, II группа – после ПТ, III группа – после ОТ

Микробный пейзаж ЦК претерпел значительные изменения, в частности, нелактобактериальная флора во II группе (после ПТ) выявлена у  $19 \pm 6,4$  % (10) женщин в виде *E. coli* – 5,6 % (3) случаев (до 10 КОЕ/мл), что в 3,4 раза меньше по сравнению с результатом до использования ПТ ( $p < 0,05$ ), грибов рода *Candida* – у 9,4 % (5) (не более  $10^2$  КОЕ/мл), что 1,8 раза меньше, чем до ПТ ( $p < 0,05$ ), *Peptostreptococcus spp.* – у 3,7 % (2), что в 7,6 раза меньше, чем до ПТ ( $p < 0,05$ ).

В группе пациенток после применения ОТ нелактобактериальная флора была выявлена в 38,8 % (21) случаев, что в 2 раза больше, чем среди женщин после ПТ ( $p < 0,05$ ); микробный пейзаж был представлен ростом *E. coli* в 22,2 % (12) случаев (до  $10^{4\pm1}$  КОЕ/мл), грибами рода *Candida* – в 12,9 % (7) (до  $10^{3-5}$  КОЕ/мл), ростом *Corynebacterium* – в 3,7 % (2) случаев и *Staphylococcus epidermidis* – в 7,4 % (4), т.е. результаты значительно хуже, чем у пациенток после ПТ (рисунок 7.4).

Таким образом, лечение больных ХЭ с применением как ПТ, так и ОТ показало улучшение микробиоты ЦК в группах ( $\chi^2 = 0,075$ ;  $p = 0,78$ ; ОШ 1,2; ОР 1,1; ОР 95 %ДИ 0,73; 1,68). Сравнительный анализ количества женщин с ростом лактобактерий в ЦК в группах достоверную разницу не показал –  $47,1 \pm 13,7$  % после ПТ против  $31,4 \pm 12,7$  % после ОТ ( $\chi^2 = 2,14$ ;  $p = 0,14$ ). Однако получена статистически достоверная разница по росту нелактобактериальной микрофлоры в ЦК между группами: у пациенток после ПТ выявлена флора, отличающаяся от лактофлоры, – до  $19 \pm 10,7$  % (10) случаев против  $38,8 \pm 13,3$  % (21) – у женщин после ОТ, что в 2 раза больше ( $\chi^2 = 4,28$ ;  $p = 0,039$ ; ОШ 2,73; ОР 1,56; ОР 95 %ДИ 1,1; 2,22).

Выявлена статистически значимая разница по росту кишечной палочки в ЦК в группах: у пациенток после ПТ она определялась в  $5,6 \pm 6,1$  % (3) случаев, у женщин после ОТ – в  $22,2 \pm 11,3$  % (12), т.е. в 4 раза больше ( $\chi^2 = 4,79$ ;  $p = 0,029$ ; ОШ 4,76; ОР 1,75; ОР 95 %ДИ 1,25; 2,46). Таким образом, ПТ продемонстрировала значительное улучшение микробиоты ЦК у больных с ХЭ по сравнению с использованием ОТ.

После лечения результаты микробиологического исследования микробиоты полости матки были разделены на три группы: в образцах обнаружена *Lactobaccilus*, получена флора, отличающаяся от *Lactobaccillus*, рост микрофлоры не наблюдается.

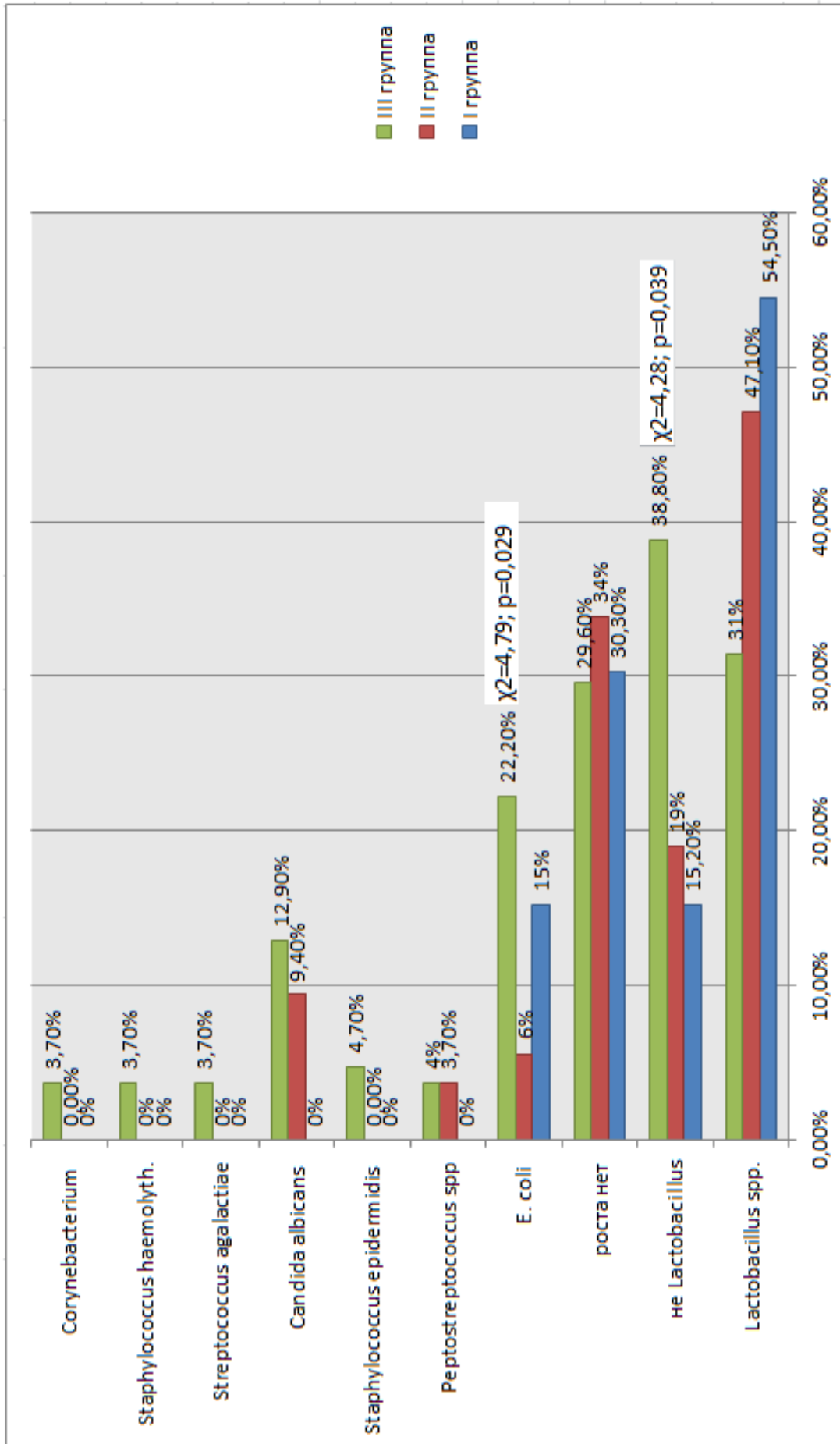


Рисунок 7.4 – Сравнительный анализ микрофлоры ЦК в группах после лечения:

I группа – контрольная, группа II – после ИТ, группа III – после ОТ

Исходно у каждой 2-й пациентки с ХЭ были положительные результаты по росту микрофлоры в матке, при этом в 2 раза чаще идентифицировались представители нелактобактериальной микрофлоры, что достоверно отличалось от результатов практически здоровых женщин.

Сравнительный анализ результатов микробиологического исследования микробиоты полости матки женщин II группы продемонстрировал статистически значимое увеличение количества больных с ростом *Lactobacillus* – до 2,6 раза, при этом положительная динамика – с 20 % (11) до 54,72±13,7 % (29) случаев после ПТ ( $p < 0,05$ ). В III группе рост *Lactobacillus* в полости матки получен у 33,3±12,8 % (18) пациенток, что в 1,6 раза меньше, чем в группе женщин после ПТ ( $\chi^2 = 4,13$ ;  $p = 0,042$ ; ОР 0,64; ОР 95 %ДИ 0,42; 0,97) (рис. 7.5).

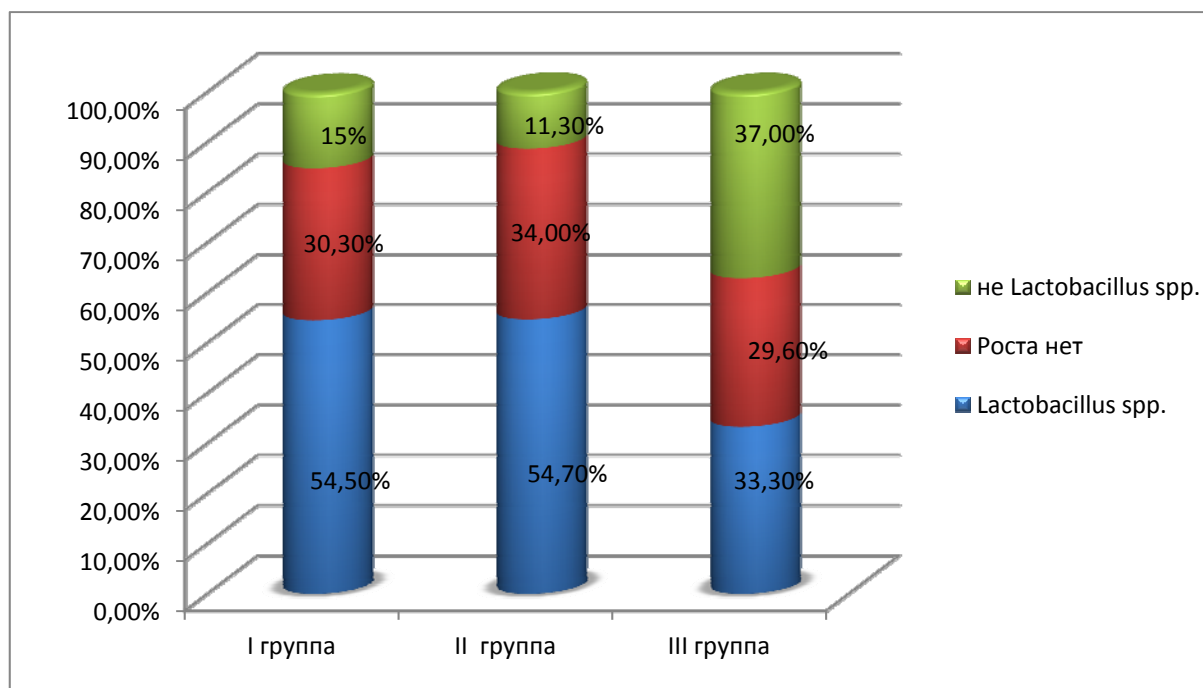


Рисунок 7.5 – Сравнительный анализ микробиоты полости матки в группах после терапии:

I группа – контрольная, группа II – после ПТ, группа III – после ОТ

Микробный пейзаж полости матки претерпел значительные изменения в группе женщин после ПТ: нелактобактериальная флора определена в 11,3±8,7 % (6) случаев: в виде *E. coli* – в 1,8 % (1) случаев (до 10 КОЕ/мл), что статистически значимо меньше в данной группе, чем до лечения, динамика – с 38 до 1,8 % ( $p < 0,05$ ); грибов рода *Candida* – до 5,4 % (3) (до 10 КОЕ/мл), что в 3 раза меньше,

чем до лечения (динамика – с 16,9 до 5,4 % случаев) ( $p < 0,05$ ); *Peptostreptococcus spp.* выявлен в 1,8 % (1) случаев, что в 5 раз меньше, чем до лечения ( $p < 0,05$ ).

В группе пациенток после ОТ нелактобактериальная флора выявлена в 37 %±13,2 % (20) случаев, что в 2 раза больше, чем в группе женщин после ПТ, из условных бактерий-патогенов высеивались преимущественно *E. coli* в 25,9 % (14) случаев (до  $10^{3\pm1}$  КОЕ/мл), что в 14 раз больше, чем у пациенток после ПТ; грибы рода *Candida* обнаружены в 14,8 % (8) случаев (до  $10^{3\pm1}$  КОЕ/мл), что в 2,7 раза больше, чем у пациенток после ПТ, *Corynebacterium* – в 5,6 % (3) случаев, *Peptostreptococcus spp.* – в 9,3 % (5) случаев, что в 5 раз больше, чем в группе больных после ПТ (рисунок 7.6).

Таким образом, по положительному росту микрофлоры в полости матки статистически значимой разницы после ПТ и ОТ у пациенток в группах не получено, однако выявлены достоверные отличия по росту лактобактериальной микрофлоры – 54,7±13,7 % в группе после ПТ и 33,3±12,8 % после ОТ ( $\chi^2 = 4,14$ ;  $p = 0,042$ ).

Получена статистически значимая разница в количестве нелактобактериальной микрофлоры в полости матки у женщин в группах: после ПТ из полости матки выделены не *Lactobaccilus* у 11,3±8,7 % (6) против 37,04±13,2 % (20) после ОТ, т.е. в 3,4 раза больше ( $\chi^2 = 8,27$ ;  $p = 0,004$ ; ОР 1,67; ОР 95 %ДИ 1,32; 2,55). Кишечная палочка осталась доминирующей микрофлорой в группе пациенток после ОТ – в 25,9 % случаев против 1,8 % в группе женщин после ПТ ( $\chi^2 = 10,9$ ;  $p = 0,001$ ; ОР 2,15; ОР 95 %ДИ 1,64; 2,81), что в итоге свидетельствует о значительном превосходстве персонифицированной программы терапии у больных с хроническим эндометритом по сравнению с общепринятой.

У каждой второй пациентки был отягощён урологический анамнез. С целью оценки эффективности ПТ и ОТ выполнен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей в группах. Во II группе после ПТ у женщин выявлено статистически значимое улучшение клинико-лабораторных показателей, в отличие от пациенток после ОТ.

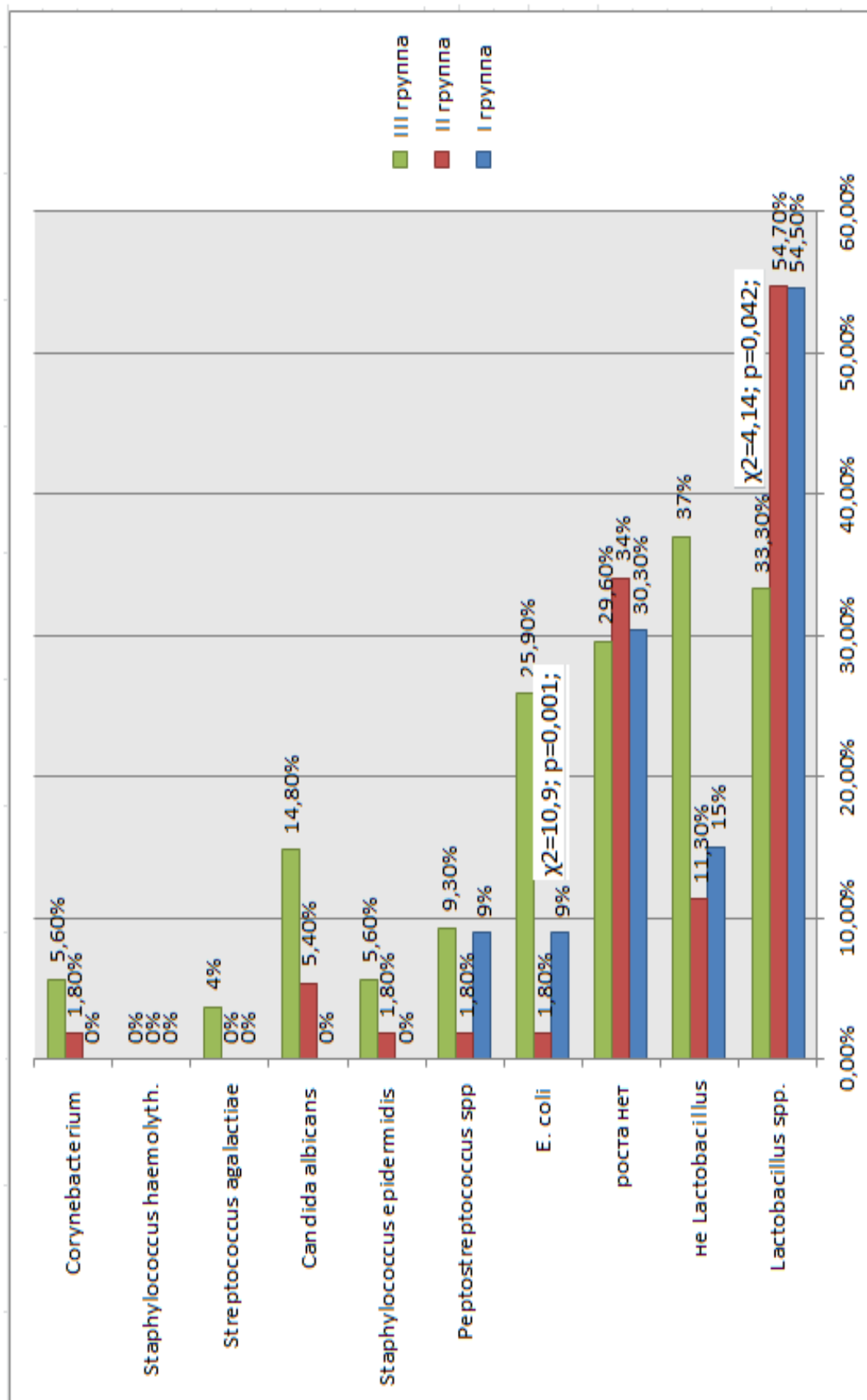


Рисунок 7.6 – Сравнительный анализ микрофлоры полости матки в группах после лечения:

I группа – контрольная, II группа – после ИТ, III группа – после ОТ

Жалобы и лабораторные признаки изменений в моче имелись в  $1,89 \pm 3,75$  % случаев в группе больных после ПТ против  $29,6 \pm 12,5$  % в группе женщин после ОТ, разница статистически достоверная ( $\chi^2 = 13,4$ ;  $p < 0,001$ ; ОР 2,22; 95 %ДИ 1,7; 2,92), что подтвердилось показателями периода ремиссии у больных (рис. 7.7). ПТ и ОТ привели к полному или частичному излечению от инфекций и ассоциированных с ними заболеваний, однако показатели в группе женщин после ПТ значительно лучше (рис. 7.8).

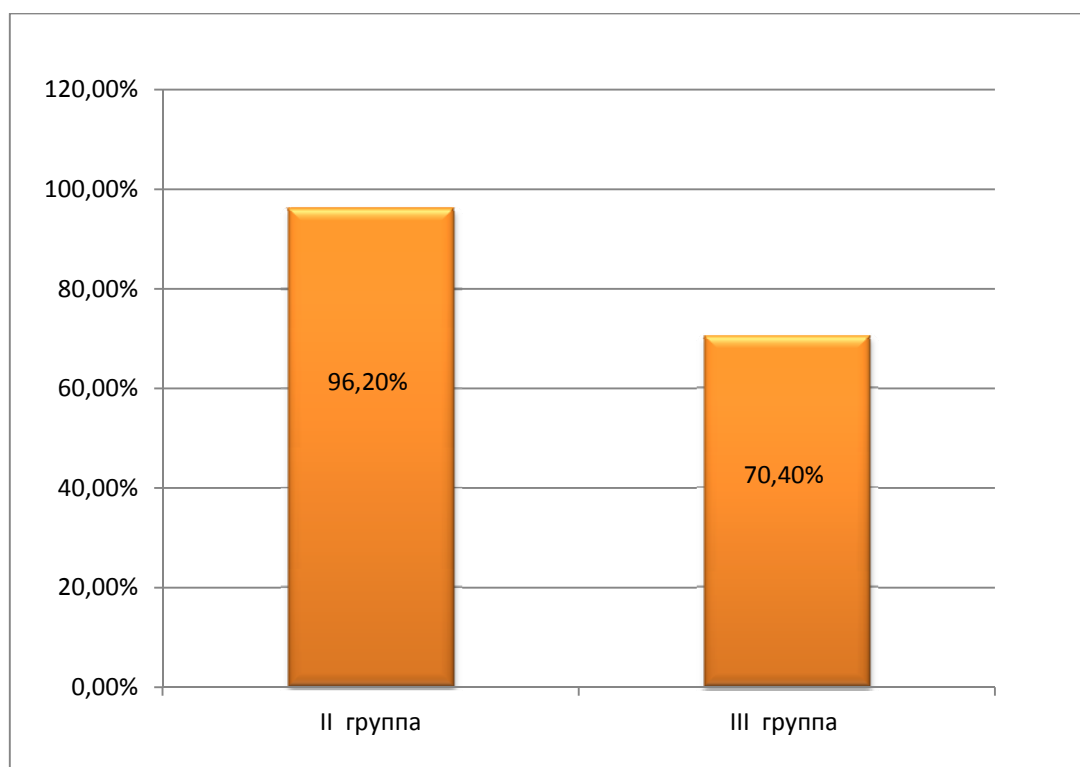


Рисунок 7.7 – Показатели ремиссии у пациенток с отягощённым урологическим анамнезом после лечения: II группа – после ПТ, III группа – после ОТ

При микробиологическом исследовании мочи рост микроорганизмов получен у  $13,2 \pm 9,3$  % (7) женщин после ПТ против  $31,4 \pm 11,7$  % (17) больных после ОТ. Анализ микробного пейзажа продемонстрировал, что после ПТ в  $3,7 \pm 5,25$  % (2) случаев в моче имеется рост лактобактерий (до  $10^{1 \pm 1}$  КОЕ/мл), в  $7,4 \pm 7,3$  % (4) – рост *E. coli* (менее чем 10 КОЕ/мл, в 1,88 % (1) – рост грибов рода *Candida* (менее чем 10 КОЕ/мл).

У больных после ОТ в  $24,7 \pm 11,7$  % (17) случаев в моче выделена нелактобактериальная микрофлора, в частности, *E. coli* – в 18,5 % (10) случаев (до



$10^{3\pm 1}$  КОЕ/мл), у 5 женщин определены грибы *Candida* (до  $10^3$  КОЕ/мл). Таким образом, по росту нелактобактериальной микрофлоры группы статистически отличались ( $\chi^2 = 4,3$ ;  $p = 0,038$ ; ОШ 3,88; 95 %ДИ 1,18; 12,8;), обращал на себя внимание рост кишечной палочки в моче после ОТ в 3 раза чаще, чем после ПТ ( $p = 0,038$ , ОР 1,67; ОР 95 % ДИ 1,19; 2,38).

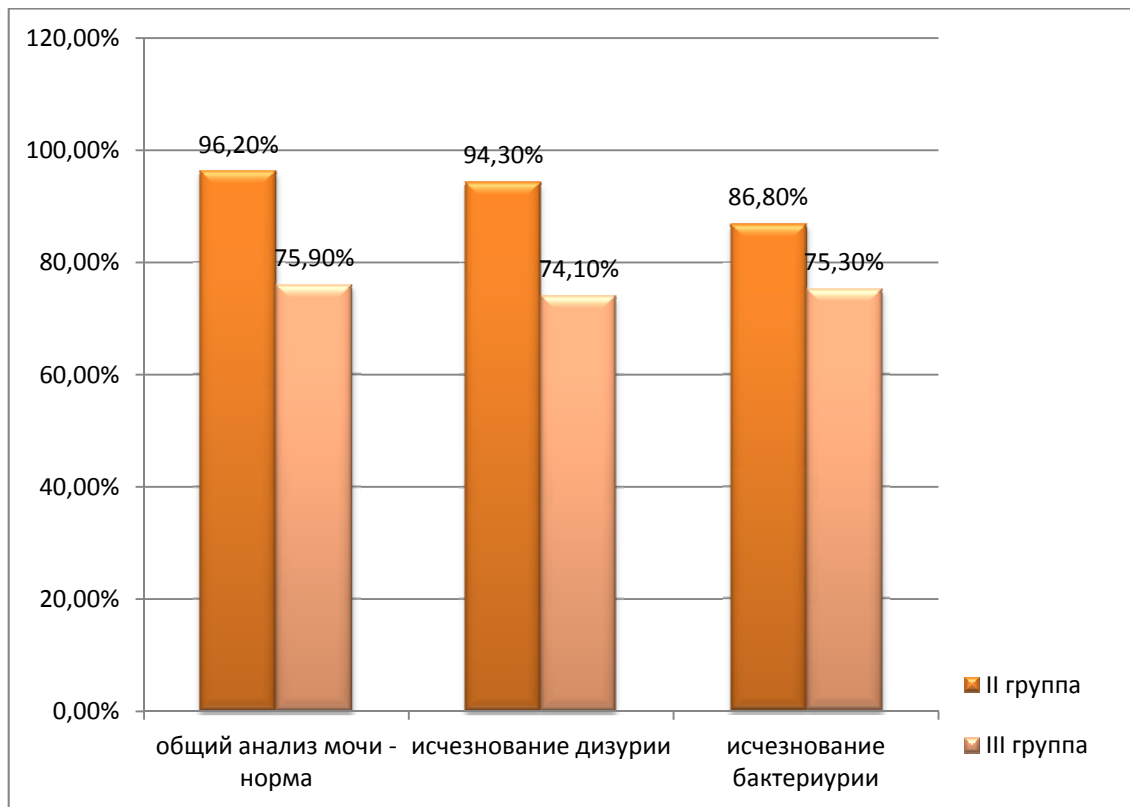


Рисунок 7.8 – Результаты лечения больных с ИМП после ПТ и ОТ:

II группа – после ПТ, III группа – после ОТ

Итак, использование персонифицированной терапии у больных с ХЭ позволило получить лучшие показатели, длительную ремиссию ИМП по сравнению с ОТ. Применение ПТ у больных способствовало значительной нормализации микрофлоры урогенитального тракта, уменьшению случаев контаминации условно-патогенными микроорганизмами или полной элиминации их из ЦК, полости матки и мочевыводящих путей.

Каждая вторая пациентка с ХЭ имела разные проявления нарушения работы органов пищеварения – синдром диспепсии кишечника, хронический холецистит, проявления синдрома желудочной диспепсии. С целью оценки эффективности ПТ

и ОТ проанализирована частота обращения больных к терапевту с жалобами на нарушение функций органов пищеварения в течение 12 мес. Количество обращений больных с ХЭ к терапевту по поводу нарушений функций желудка в группе больных после ПТ составило  $5,6 \pm 6,3$  % (3) против  $27,7 \pm 12,2$  % (15) в группе после ОТ, что статистически значимо больше ( $\chi^2 = 7,84$ ;  $p = 0,005$ ; ОШ 6,41; 95 %ДИ 1,73; 23,7), расчет рисков также показал достоверную разницу – ОР 1,9; 95 %ДИ 1,39; 2,6. Клинические проявления синдрома кишечной диспепсии в группе пациентов после ПТ выявлены в  $9,43 \pm 8,06$  % (5) случаев против  $27,8 \pm 12,2$  % (15) в группе больных после ОТ ( $\chi^2 = 4,78$ ;  $p = 0,029$ ; ОШ 3,69; 95 %ДИ 1,23; 11,06), при расчете рисков также получена достоверная разница – ОР 1,67; 95 %ДИ 1,19; 2,36.

Исследование микробиоты кишечника в группах подтвердило, что у женщин после ПТ результаты стали лучше, чем в группе после ОТ. Доля женщин со снижением количества *Bifidobacterium* после ПТ составила  $13,2 \pm 9,3$  % (7) против  $81,4 \pm 10,6$  % (44) после ОТ, что статистически достоверно больше ( $\chi^2 = 47,3$ ;  $p = 0,001$ ; ОШ 28,9; 95 %ДИ 10,1; 82,7;), расчет рисков также подтверждает достоверную разницу (ОР 4,8; 95 %ДИ 2,73; 8,56).

Таким образом, получено статистически значимое – до 6 раз (с 81,1 до 13,2 %) – снижение количества больных с дефицитом *Bifidobacterium* в кишечной микробиоте после ПТ ( $p = 0,001$ ), при сравнении с результатами группы практически здоровых женщин статистической разницы не обнаружено ( $p = 0,23$ ). Анализ показателей группы больных после ОТ и группы контроля продемонстрировал статистически значимые отличия – 21,2 против 81,4 % случаев ( $\chi^2 = 46,2$ ;  $p = 0,001$ ), что подтверждает худшие показатели микробиоты кишечника у больных после ОТ. При анализе содержания *Lactobacillus* у женщин установлено, что после ПТ улучшение наблюдалось в  $22,6 \pm 11,5$  % (12) случаев против  $64,8 \pm 13$  % (35) после ОТ, что статистически значимо лучше ( $\chi^2 = 17,6$ ;  $p = 0,001$ ; ОШ 6,29; 95 %ДИ 2,68; 14,7), расчет рисков также показал достоверную разницу – ОР 2,35; 95 %ДИ 1,56; 3,54. Таким образом, получено статистически значимое – в 2,8 раза (с 64,2 до 12,6 %) – уменьшение количества больных с дефицитом *Lactobacillus* после ПТ ( $p = 0,001$ ), при сравнении с данными группы практически здоровых

женщин статистической разницы не отмечено ( $p = 0,27$ ), а сравнение результатов группы больных после ОТ и практически здоровых пациенток продемонстрировало сохранение статистически значимой разницы – 6 против 64,8 % ( $\chi^2 = 19,3$ ;  $p = 0,001$ ). Таким образом, ПТ способствовала значительному улучшению функции органов пищеварения и микробиоты кишечника.

### **7.3. Сравнительный анализ иммунного статуса пациенток групп наблюдения после персонифицированной и общепринятой терапии**

Проведена оценка эффективности лечения ПТ и ОТ у больных с ХЭ путем сравнительного анализа ряда показателей иммунного статуса.

До лечения каждая вторая пациентка с ХЭ имела увеличение количества ИЛ-17 (58,3 %). Исследование ИЛ-17 у больных после ПТ и ОТ показало, что количество женщин с высоким содержанием цитокина сократилось в 2,7 (37,7 %) раза против 2,4 раза (40,7 %) после ОТ, при сравнении с результатами контрольной группы практически здоровых женщин (12,1 %) статистически значимой разницы не получено ( $p_{1-2} > 0,05$ ).

Сравнительный анализ показателей клеточного иммунитета в исследуемых группах после терапии продемонстрировал некоторые отличия, что отражено в таблице 7.2.

Сравнительный анализ содержания лимфоцитов (как в абсолютных значениях, так и в процентном соотношении) показал, что после ПТ 90,6 % (48) больных не имели нарушений, это указывает на улучшение ситуации в группе в 6 раз (с 56,6 до 9,4 %,  $p < 0,001$ ), изменения содержания лимфоцитов отмечены только у 9,4±8 % (5) больных ( $\chi^2 = 17,6$ ,  $p = 0,001$ ; ОР 2,26; ДИ 95 % 1,63; 3,17).

После ОТ у 51,8 % (28) женщин наблюдалось улучшение результатов по содержанию лимфоцитов, количество женщин со сниженным содержанием лимфоцитов уменьшилось, хотя и незначительно – до 48,2±13,6 % (26). При сравнении результатов группы контроля практически здоровых женщин (I группа) с данными пациенток II группы (после ПТ) не получено статистически значимой разницы ( $p = 0,7$ ) и выявлено статистически значимое отличие при сравнении с результа-

тами больных после ОТ ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о худших результатах в данной группе пациенток.

Таблица 7.2

## Показатели иммунограммы исследуемых групп после лечения

| Признак                                                  | Группа II ( $n = 53$ )<br>Me (25–75 %) | Группа III ( $n = 54$ )<br>Me (25–75 %) | $p$ -Уровень  | Группа контроля<br>( $n = 33$ )<br>Me (25–75 %) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------|
| Лейкоциты, $10^9/\text{л}$                               | 6,0 (5,5–7,1)                          | 4,8 (4,1–5,2)                           | $p = 0,001^*$ | 6,2 (5,3–6,8)                                   |
| Лимфоциты отн., %                                        | 30 (29–33)                             | 24 (22–31)                              | $p = 0,001^*$ | 31 (28–33)                                      |
| Лимфоциты абс., $10^9/\text{л}$                          | 2,44 (1,9–2,7)                         | 1,79 (1,55–2,11)                        | $p = 0,001^*$ | 2,42 (2,17–3,01)                                |
| CD3 <sup>+</sup> отн., %                                 | 69 (66–71)                             | 60 (55–64)                              | $p < 0,001^*$ | 71 (69–73)                                      |
| CD3 <sup>+</sup> абс., $10^9/\text{л}$                   | 2,31 (1,9–2,4)                         | 1,31 (0,67–1,8)                         | $p = 0,001^*$ | 2,32 (1,87–2,6)                                 |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> отн., %                | 43 (39–47)                             | 44 (39–47)                              | $p = 0,64$    | 46 (43–50)                                      |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> абс., $10^9/\text{л}$  | 1,1 (0,8–1,2)                          | 0,72 (0,5–1,2)                          | $p = 0,011^*$ | 1,12 (0,8–1,54)                                 |
| CD19 <sup>+</sup> отн., %                                | 14 (12–16)                             | 9 (7–12)                                | $p = 0,001^*$ | 14 (13–17)                                      |
| CD19 <sup>+</sup> абс., $10^9/\text{л}$                  | 0,28 (0,24–0,31)                       | 0,27 (0,21–0,35)                        | $p = 0,6$     | 0,29 (0,26–0,31)                                |
| CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> абс., $10^9/\text{л}$ | 0,69 (0,6–0,7)                         | 0,5 (0,43–0,64)                         | $p = 0,001^*$ | 0,72 (0,65–0,85)                                |

Примечание: \* – в результате применения критерия Манна – Уитни обнаружены статистически значимые различия между группами; абс. – абсолютные значения, отн. – относительные значения.

Во II группе пациенток после ПТ установлено восстановление содержания CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов (как в абсолютных, так и в относительных значениях) у преобладающей части больных (с 32,1 до 98 %,  $p < 0,001$ ), что подтверждает улучшение результатов обследования в 3 раза. В группе после ОТ нормальное содержание лимфоцитов выявлено у  $74,07 \pm 11,9$  % (40) пациенток, что статистически значимо меньше, чем после ПТ ( $\chi^2 = 7,64$ ,  $p = 0,006$ ; ОР 2,32; ДИ 95 % 1,84; 2,94). Количество женщин со снижением CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов после ОТ составило  $27,7 \pm 12,2$  % (15), что при сравнении с данными пациенток после ПТ статистически значимо хуже ( $p = 0,006$ ) и подтверждает сохранение недостаточности клеточного, а именно клеточно-эффекторного звена иммунитета у больных после ОТ.

При сравнении результатов по содержанию CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов с группой контроля практически здоровых пациенток установлено, что, в отличие от III группы ( $p < 0,001$ ), II группа статистически не отличается от контрольной ( $p = 0,89$ ), это свидетельствует о лучших исходах лечения больных после ПТ.

Во II группе статистически значимо произошло увеличение количества пациенток с нормальным содержанием Т-лимфоцитов-хелперов с фенотипом  $CD3^+CD4^+$  (с 58,5 до 98 %,  $p < 0,001$ ), положительная динамика составила 1,7 раза. В группе больных после ОТ нормальное содержание  $CD3^+CD4^+$  имели  $64,8 \pm 13$  % (35) женщин, что указывает на статистическую разницу между группами ( $\chi^2 = 11,89$ ,  $p = 0,001$ ; ОР 2,51; ДИ 95 % 1,94; 3,3). Количество женщин со снижением  $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов после ОТ составило  $35,2 \pm 13$  % (19), что в сравнении с пациентками после ПТ статистически значимо больше ( $p = 0,001$ ) и указывает на сохранение дисбаланса в иммунной системе после терапии.

Сравнительный анализ результатов по содержанию  $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов у больных II и III групп с показателями группы контроля показал, что результаты II группы статистически не отличаются от данных контрольной I группы ( $p = 0,9$ ), в отличие от III группы ( $p < 0,001$ ), что указывает на худшие результаты исхода лечения больных после ОТ.

При сравнении количества Т-цитотоксических лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+CD8^+$  во II группе медиана соответствовала 24 % (21–29), в III группе – 18 % (14–29) ( $p = 0,001$ ). Во II группе произошло статистически значимое увеличение количества пациенток с нормальным содержанием лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+CD8^+$  (с 69,8 до 98 %,  $p < 0,001$ ), что в 1,4 раза больше, чем до лечения. В группе больных после ОТ нормальное содержание  $CD3^+CD8^+$  имели  $70,4 \pm 12,5$  % (38) обследованных, разница между II и III группами статистически значимая ( $\chi^2 = 9,25$ ,  $p = 0,002$ ; ОР 2,39; ДИ 95 % 1,88; 3,05). Количество женщин со снижением лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+CD8^+$  после ОТ составило  $29,6 \pm 12,5$  % (16), что отличается от результата группы после ПТ ( $p = 0,02$ ) и свидетельствует о сохранении дисбаланса в иммунной системе у больных. Сравнительный анализ результатов двух групп с группой контроля показал, что по нормативному содержанию лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+CD8^+$  II группа статистически от нее не отличается ( $p = 0,9$ ), в отличие от III группы, где достоверная разница сохраняется ( $p < 0,001$ ).

При исследовании количества лимфоцитов  $CD4^+CD8^+$  достоверной разницы между группами после лечения не наблюдалось, медиана в группах соответство-

вала  $2,1 \cdot 10^9/\text{л}$  (1,8–2,6) и  $2,1 \cdot 10^9/\text{л}$  (1,7–2,7) соответственно ( $p = 0,5$ ), однако при использовании критерия  $\chi^2$  получена достоверная разница. В частности, выявлено увеличение количества пациенток с нормальным содержанием индекса лимфоцитов  $\text{CD4}^+ \text{CD8}^+$  (с 71,7% до 98 %,  $p < 0,001$ ), что в 1,3 раза больше, чем до лечения в II группе пациенток. В группе больных после ОТ нормальное количество  $\text{CD4}^+ \text{CD8}^+$  было у  $70,4 \pm 12,5$  % (38) женщин, разница между II и III группами статистически значимая ( $\chi^2 = 9,25$ ,  $p = 0,002$ ; ОР 2,39). Доля женщин со снижением индекса лимфоцитов  $\text{CD4}^+ \text{CD8}^+$  в группе после ОТ составила  $29,6 \pm 12,5$  % (16), что при сравнении с группой после ПТ статистически значимо больше ( $p = 0,02$ ) и подтверждает сохранение у пациенток изменений иммунологической реактивности. При сравнении результатов по индексу  $\text{CD4}^+ \text{CD8}^+$  после лечения с группой контроля обнаружено, что результаты II группы статистически от нее не отличаются ( $p = 0,9$ ), в отличие от показателей пациенток III группы ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о худших показателях у больных после ОТ.

Сравнительный анализ количества В-лимфоцитов в группах после лечения показал, что при использовании в статистическом анализе критерия Манна – Уитни группы почти не отличаются, однако применение критерия  $\chi^2$  показало статистически значимую разницу. В частности, во II группе у большинства пациенток отмечалось восстановление содержания  $\text{CD19}^+$ -лимфоцитов (с 68 до 98 %,  $p < 0,001$ ), результат в 1,5 раза лучше, чем до лечения; в группе больных после ОТ нормальное содержание  $\text{CD19}^+$ -лимфоцитов имели  $77,7 \pm 11,3$  % (12) женщин ( $\chi^2 = 6,14$ ,  $p = 0,013$ ; ОР 2,26; ДИ 95 % 1,8; 2,84). Количество больных после ОТ со снижением  $\text{CD19}^+$ -лимфоцитов составило  $24,07 \pm 11,2$  % (13), что в сравнении с результатами пациенток после ПТ статистически значимо хуже ( $p = 0,009$ ). При сравнении количества  $\text{CD19}^+$ -лимфоцитов показатели II группы после лечения статистически не отличались от данных контрольной I группы ( $p = 0,9$ ) по сравнению с результатами III группы ( $p < 0,001$ ).

По количеству лимфоцитов  $\text{CD3}^+ \text{CD95}^+$  после ПТ и ОТ в группах наблюдались отличия, в частности, по критерию  $\chi^2$  выявлена статистически значимая разница в количестве больных с нормальным содержанием  $\text{CD3}^+ \text{CD95}^+$ -лимфоцитов.

Во II группе после ПТ наблюдалось восстановление нормального содержания  $CD3^+CD95^+$ -лимфоцитов у большинства женщин (с 9,4 до 81,1 %,  $p < 0,001$ ), что в 8,6 раза лучше результата до лечения; в группе больных после ОТ нормальное содержание  $CD3^+CD95^+$ -лимфоцитов определено у  $44,4 \pm 9,2$  % (24) обследованных ( $\chi^2 = 47,2$ ,  $p = 0,001$ ; ОР 5,9; ДИ 95 % 2,9; 11,8). Количество женщин со снижением содержания  $CD3^+CD95^+$ -лимфоцитов после ОТ составило  $55,5 \pm 13,6$  % (30) против  $18,8 \pm 11$  % (10) после ПТ ( $p < 0,001$ ).

Хотя результаты исследования  $CD3^+CD95^+$  продемонстрировали преимущество ПТ у пациенток с ХЭ (значения лимфоцитов стали близки к референтным), однако при сравнении результатов обследования больных с I группой контроля статистически значимая разница сохраняется ( $p > 0,001$ ), что может указывать на более глубокие механизмы нарушения в иммунной системе, требующие дальнейших исследований.

Таким образом, применение ПТ у больных с хроническим эндометритом, сопутствующей патологией органов пищеварения, мочевыводящих путей способствовало уменьшению дисбаланса иммунной системы.

#### **7.4. Сравнительный анализ ультразвукового исследования эндометрия у пациенток групп наблюдения после персонифицированной и общепринятой терапии**

С целью оценки клинической эффективности ПТ и ОТ выполнен сравнительный анализ результатов УЗИ органов малого таза через 6 и 12 месяцев. Статистически значимых различий размеров матки и яичников в группах не получено. Результаты обследования в первую фазу менструального цикла продемонстрировали отсутствие органической патологии эндометрия (в виде полипов, внутриматочных синехий) в группе после ПТ, в отличие от результатов пациенток после ОТ, у которых в 12,9 % (7) случаев были выявлены полипы ( $p = 0,001$ ).

Сравнительный анализ исследования эндометрия в группах во вторую фазу менструального цикла показал статистически значимую разницу по ряду параметров, к примеру, после ПТ и ОТ произошло увеличение маточного М-эхо в

обеих группах, однако статистически значимое улучшение по толщине ( $10,9 \pm 0,6$  мм) отмечено у пациенток после ПТ по сравнению с женщинами после ОТ ( $7,9 \pm 0,65$  мм ( $p = 0,001$ )). Среднее значение М-эхо у пациенток после ПТ не отличалось от результатов контрольной группы –  $11,3 \pm 0,32$  мм ( $p > 0,05$ ). При сравнении среднего показателя маточного эхо больных III группы с группой контроля установлено, что сохраняется статистически значимая разница –  $7,6 \pm 0,38$  мм ( $p = 0,001$ ). Толщина эндометрия в группе пациенток после ПТ увеличилась статистически значимо ( $p < 0,001$ ) на  $3,4 \pm 0,1$  мм по сравнению с  $1,39 \pm 0,2$  мм у больных после ОТ.

До начала лечения у каждой третьей пациентки при УЗИ визуализировались нарушения эхо-структуры эндометрия, с высокой частотой выявлялись мелкие гиперэхогенные включения у линии смыкания и у базального слоя слизистой оболочки полости матки. После лечения получена статистически значимая разница по частоте улучшения эхо-структуры эндометрия в группах: в 41,5 % (22) случаев после ПТ и в 20,3 % (11) после ОТ ( $p < 0,001$ ). Таким образом, ПТ позволила сократить случаи структурных изменений эндометрия у больных с ХЭ с 42 до 9,4 %, применение ОТ – с 40,7 до 24,1 % ( $p < 0,001$ ). Визуализация трехслойной эхо-картины эндометрия наблюдалась в 2 раза чаще в группе больных после ПТ (84,9 % (45)) по сравнению с группой женщин после ОТ (40,7 % (22),  $p < 0,001$ ).

Итак, в нашем исследовании улучшение структурного состояния эндометрия отмечено при УЗИ в обеих группах после лечения, однако результаты в группе пациенток после ПТ значительно лучше.

#### **7.5. Сравнительный анализ качества жизни пациенток групп наблюдения после персонифицированной и общепринятой терапии**

Клиническую эффективность проведённой терапии в группах оценили с помощью сравнительного анализа показателей качества жизни спустя 6 и 12 месяцев, который продемонстрировал отличия показателей между группами.

Сравнительный анализ результатов по оценке PF (физического функционирования) показал, что у больных III группы имеется снижение ролевого эмоцио-



нального функционирования, сохраняется высокий уровень тревожных переживаний, а также сниженная оценка состояния собственного здоровья, наблюдается низкая оценка собственных способностей сопротивляться болезням, низкая оценка перспектив лечения своей болезни, что однозначно свидетельствует о сохранении достаточно низких показателей качества жизни у больных после ОТ (рис. 7.9).

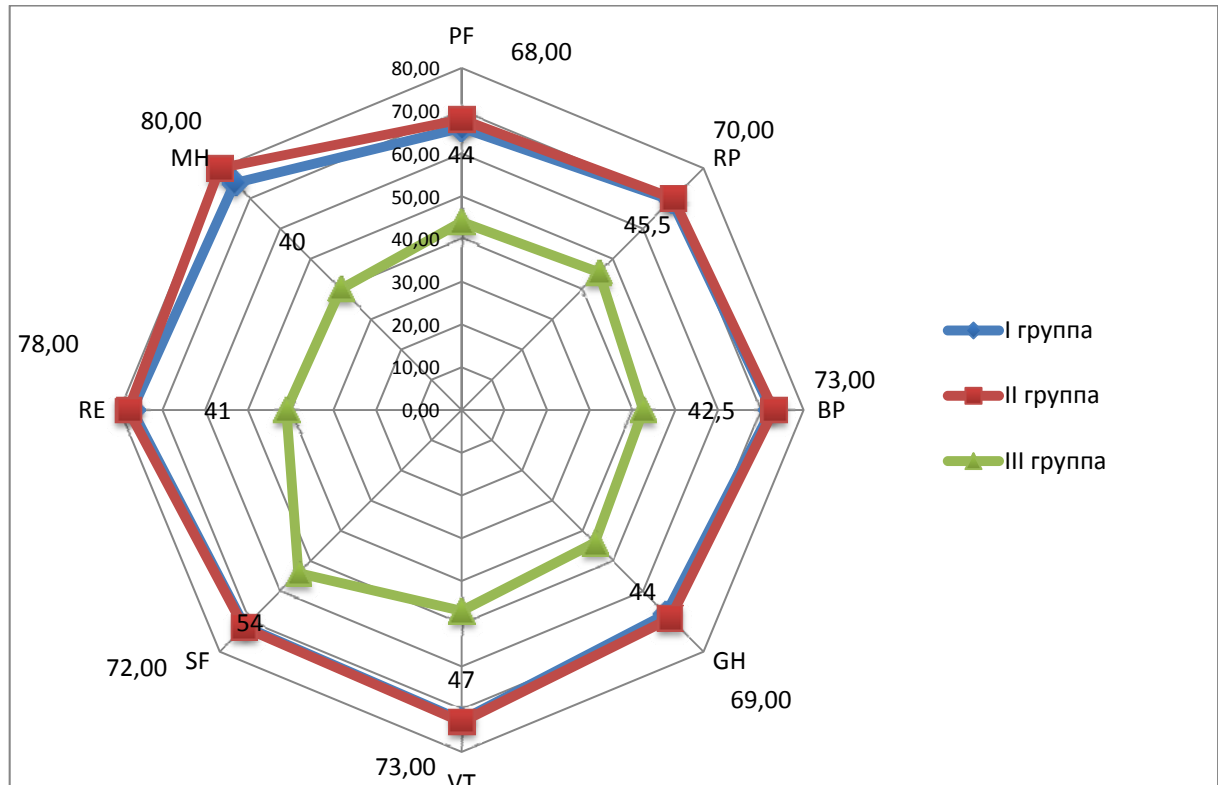


Рисунок 7.9 – Качество жизни пациенток после ПТ (II группа), ОТ (III группа) и в группе контроля (I группа)

При сравнении результатов оценки общего и психического здоровья у обследованных групп после лечения установлено, что показатели разнятся, более низкие баллы отмечены у больных III группы, у 29,6 % (16) женщин при оценке собственного здоровья (показатель GH) зафиксированы низкие результаты по сравнению с результатами женщин II группы (1,8 % (1), что подчёркивает значимое улучшение общего здоровья пациенток после ПТ по сравнению с ОТ ( $\chi^2 = 10,9$ ,  $p = 0,001$ ), расчет рисков статистически значим – ОР 023; ОР 95 %ДИ 0,15; 0,3. По шкале оценки психического здоровья (MH) результаты III группы (9,1 % (5 случаев)) статистически незначимо отличались от результатов II группы (3,7 % (2)) ( $\chi^2 = 0,57$ ,  $p = 0,45$ ; ОР 1,45; 95 %ДИ 0,882,43), что свидетельствует об улучшении психического здоровья

женщин как после ПТ, так и после ОТ. Оценка эмоционального состояния (RE) пациенток II и III групп не показала статистической разницы (3,7 и 1,8 %),  $p = 0,98$ , улучшение эмоционального состояния после лечения получено в обеих группах.

Результаты по оценке отношения к боли (BP) у пациенток разных групп отличались, в частности, хуже показатели остались у 20,4 % (11) больных III группы, что коррелирует с наличием высокой частоты тазовой боли у этих женщин ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,05$ ), в отличие от результатов II группы – 3,7 % (2 случая) ( $\chi^2 = 5,43$ ;  $p = 0,02$ ), расчет рисков подтверждает достоверность результатов (ОР 1,85; ОР 95 % ДИ 1,34; 2,55).

VT (жизнеспособность) – одна из важных составляющих данной анкеты – продемонстрировано сохранение статистически значимого снижения показателя в III группе в 29,6 % (16) случаев против 3,7 % (2) после ПТ ( $\chi^2 = 10,9$ ;  $p = 0,001$ ; ОШ 10,7), расчет рисков подтверждает достоверность результатов (ОР 2,08; ОР 95 % ДИ 1,56; 2,78).

Результаты по оценке SF (социального функционирования) показали, что статистически значимое снижение показателя получено в III группе в 31,4 % (16) случаев против 3,7 % (2) во II группе ( $\chi^2 = 12,2$ ;  $p = 0,001$ ; ОШ 11,7), расчет рисков подтверждает достоверность результатов – ОР 2,12; ОР 95 % ДИ 1,59; 2,84. Сравнение данных анкетирования больных отражено в таблице 7.3.

Таким образом, применение ПТ у больных с хроническим эндометритом способствовало значительному улучшению качества жизни пациенток, социальной активности и благополучия.

**Таблица 7.3**  
**Сравнительная характеристика качества жизни пациентов в группах после лечения и в группе контроля по анкете SF-36**

| Показатель                       | Комплексная персонафицированная программа лечения ( <i>n</i> = 53) |              | Общепринятая терапия ( <i>n</i> = 54) |                                                                                                       | Группа контроля<br>( <i>n</i> = 33)<br>Me (25–75 %) | <i>p</i> |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------|
|                                  | после лечения<br>Me (25–75 %)                                      |              | после лечения<br>Me (25–75 %)         |                                                                                                       |                                                     |          |
|                                  | 1                                                                  | 2            | 3                                     |                                                                                                       |                                                     |          |
| PF – физическое функционирование | 68 (65–72)                                                         | 44 (42–54)   | 66 (60–70)                            | <i>p</i> <sub>1–2</sub> < 0,001<br><i>p</i> <sub>1–3</sub> > 0,001<br><i>p</i> <sub>2–3</sub> < 0,001 |                                                     |          |
| RP – ролевая деятельность        | 70 (68–73)                                                         | 45,5 (43–49) | 69(67–71)                             | <i>p</i> <sub>1–2</sub> < 0,001<br><i>p</i> <sub>1–3</sub> > 0,001<br><i>p</i> <sub>2–3</sub> > 0,001 |                                                     |          |
| BP – телесная боль               | 72 (69–73)                                                         | 42,5 (38–46) | 73(69–74)                             | <i>p</i> <sub>1–2</sub> < 0,001<br><i>p</i> <sub>1–3</sub> > 0,001<br><i>p</i> <sub>2–3</sub> > 0,001 |                                                     |          |
| VT – жизнеспособность            | 69 (65–73)                                                         | 44 (42–51)   | 71 (70–75)                            | <i>p</i> <sub>1–2</sub> < 0,001<br><i>p</i> <sub>2–3</sub> > 0,001                                    |                                                     |          |
| SF – социальное функционирование | 73 (71–75)                                                         | 47 (44–51)   | 72 (70–73)                            | <i>p</i> <sub>1–3</sub> < 0,001<br><i>p</i> <sub>2–3</sub> > 0,001                                    |                                                     |          |
| RE – эмоциональное состояние     | 72 (70–74)                                                         | 54 (48–55)   | 77 (74–79)                            | <i>p</i> <sub>1–2</sub> < 0,001<br><i>p</i> <sub>1–3</sub> > 0,001<br><i>p</i> <sub>2–3</sub> > 0,001 |                                                     |          |
| MH – психическое здоровье        | 78 (76–80)                                                         | 41 (37–45)   | 80 (72–82)                            | <i>p</i> <sub>1–2</sub> < 0,001<br><i>p</i> <sub>1–3</sub> > 0,001<br><i>p</i> <sub>2–3</sub> > 0,001 |                                                     |          |
| GH – общее здоровье              | 70 (74–81)                                                         | 40 (38–46)   | 69 (48–71)                            | <i>p</i> <sub>1–2</sub> < 0,001<br><i>p</i> <sub>1–3</sub> > 0,001<br><i>p</i> <sub>2–3</sub> > 0,001 |                                                     |          |

Примечание: \*–  $p < 0,001$ , в результате применения критерия Манна – Уитни обнаружены статистически значимые различия между группами. \*–  $p > 0,001$ , в результате применения критерия Манна – Уитни не обнаружено статистически значимого различия между группами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблему лечения хронического эндометрита изучают многие исследователи, тактика ведения больных активно дискутируется, однако вопросы эффективности лечения решены не до конца.

Хронический эндометрит является причиной нарушения менструальной функций, фертильности, тазовой боли, патологических вагинальных выделений, в чем наши результаты согласуются с литературными данными [21, 42, 85, 106, 109, 123, 134, 154, 155].

Очевидно, что устранение воспалительного процесса в эндометрии является важным звеном терапии этой патологии. По мнению ряда исследователей, в преобладающем большинстве случаев этиология ХЭ имеет бактериальную природу и существует возможность улучшения результатов терапии при применении антибиотиков [134, 215, 417, 436].

Однако идентификация и элиминация инфекта у больных с ХЭ вызывает определённые затруднения, рутинные методы диагностики в 70 % случаев не позволяют определить многие бактерии [42, 67], а эмпирическое применение антибиотиков сегодня на фоне катастрофического роста антибиотикорезистентности нецелесообразно [132]. Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую частоту АБ-терапии у пациенток с хроническим эндометритом, до 3 курсов АБ в год выявлено у  $69,65 \pm 5,65$  % больных, до 5 курсов – у  $20,23 \pm 4,93$  %, более 5 курсов – у  $10,12 \pm 3,7$  % пациенток ( $\chi^2 = 87,7$ ;  $p < 0,001$ ), это можно трактовать как высокую лекарственную агрессию; у больных с использованием 3–5 курсов антибиотиков в течение 1 года определены высокие шансы и прямая корреляция со снижением нейтрофилов в периферической крови ( $p = 0,01$ ; ОШ 4,01; 95 %ДИ 0,94; 17,3;  $r = 0,05$  ( $p < 0,05$ )).

В связи с этим в лечебной тактике ХЭ определение инфекта приобретает первостепенную важность. Использование оригинальной методики по диагностике микробного фактора ХЭ неспецифической этиологии позволило расширить диагностические возможности, а применение культуральной методики с обогащени-

ем питательных сред, строгое соблюдение правил сбора материала минимизировало и почти полностью исключило ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Вторым важным и обсуждаемым вопросом в лечении ХЭ является применение иммуотропных препаратов. Отечественные исследователи активно апробировали разные возможности использования иммунных препаратов у больных с ХЭ, что подробно описано в главе, посвященной литературному обзору [46, 67, 80, 121].

Результаты нашего исследования продемонстрировали дисбаланс в иммунной системе у больных с ХЭ. Выявлены снижение клеточно-эффекторного иммунитета и активация цитокинов провоспалительной активности, изменение апоптоза иммунных клеток, что позволяет говорить о необходимости глубокого изучения клинико-anamnestических данных, особенностей иммунных изменений у больных для прогнозирования эффективности лечения.

Активно обсуждаются вопросы гормональной терапии ХЭ, мнения о ее применении неоднозначны, в частности, следует учитывать показания, прогноз и профилактику ухудшения микроциркуляции, нарушения процессов пролиферации эндометрия, все это требует более глубокого изучения.

Таким образом, актуальность разработки патогенетически обоснованной терапии ХЭ у женщин репродуктивного возраста с учетом сопутствующей соматической патологии, изучения микробиоты кишечника и урогенитального тракта и их взаимосвязи, исследования иммунологических особенностей не вызывает сомнений. Улучшение тактики ведения пациенток с ХЭ возможно при комплексной оценке состояния здоровья и качества жизни, изучении иммунологических и генетических изменений в патогенезе болезни.

В соответствии с целью и задачами настоящего исследования было проведено изучение ХЭ у пациенток репродуктивного периода, что позволило определить клинико-anamnestические факторы, имеющие важное значение в патогенетическом механизме болезни.

ХЭ носит высококоморбидный характер и характеризуется выраженной частотой воспалительных заболеваний органов малого таза: хронический сальпингоофорит выявлен у 35,9 % ( $p < 0,001$ ) женщин, хронический сальпингит – у 37 % ( $p < 0,001$ ), хронический цервицит – у 43 % ( $p < 0,001$ ), продемонстрирована корреляция хронической воспалительной патологии с контаминацией нелактобациллярной микрофлорой полости матки, ЦК и мочевыводящих путей ( $r^1 = 0,02$ ,  $r^2 = 0,02$ ,  $r^3 = 0,01$ ;  $p < 0,05$ ).

Определены особенности АМК при ХЭ у женщин репродуктивного периода; у каждой второй больной выявлено НМФ (68 %,  $p < 0,001$ ), в 35 % случаев АМК имели характер обильных, со сгустками кровотечений ( $p < 0,001$ ), в 26 % были длительными, более 8 дней, но умеренными или скудными кровянистыми выделениями, в 6 % – с разной регулярностью межменструальных кровотечений. Таким образом, ХЭ сопровождался высокой частотой нарушения менструальной функции у больных репродуктивного возраста.

Патологические вагинальные выделения – одно из важных клинических проявлений ХЭ. Примерно 39 % пациенток предъявляли жалобы на патологические бели, а микроскопическое исследование подтвердило воспалительный процесс почти в 47,2 % случаев. У больных с неспецифическим вагинитом с достоверно высокой частотой прослеживались шансы формирования АМК ( $\chi^2 = 7,84$ ;  $p = 0,005$ ; ОШ 6,61; 95 %ДИ 1,9; 23,1).

Каждая четвертая пациентка (до 27 %) с ХЭ предъявляла жалобы на тазовые боли, требующие периодического приема медикаментозных препаратов, выявлена прямая корреляция ХЭ с тазовой болью и с хронической воспалительной патологией придатков матки. Таким образом, результаты исследования позволили выделить тазовую боль как одно из важных клинических проявлений ХЭ у больных.

Впервые результаты изучения клинико-анамнестических данных и комплексное обследование больных показали высокую частоту патологии МЖ у пациенток с ХЭ. В частности, доминировала доброкачественная дисплазия молочной железы – в 40 % случаев, что с высокой частотой сопровождалось полиморфизмом генов – регуляторов антипролиферативной активности клеток. Статисти-

чески значимое количество больных имело минорную аллель гена BRCA1 3361C>T (rs 3950989) в виде генотипа GA, AA ( $p < 0,001$ ; ОР 1,68), а прогностический расчет продемонстрировал высокую частоту встречаемости патологической аллели BRCA1 3361C>T (rs 3950989) в популяции больных ХЭ женщин (27,4 %), что почти в 3 раза превысило ожидаемые расчеты в популяции практически здоровых пациенток. У больных с минорной аллелью гена MTHFR (C677T) обнаружены высокие риски формирования патологии молочной железы (ДДМЖ) (ОР 3,13; ОР 95 %ДИ 1,28; 7,63). Таким образом, у женщин с ХЭ репродуктивного возраста определены высокие риски по онкологической настороженности репродуктивных органов.

Гистероскопия и морфологическое исследование эндометрия являются золотым стандартом диагностики ХЭ [2]. Анализ клинико-анамнестических данных выявил достаточно высокую частоту использования ГС у больных, в частности, до 86 % женщин с верифицированным диагнозом «хронический эндометрит» имели 2 ГС и более с выскабливанием эндометрия в анамнезе, при этом преимущественно показаниями для операции были полипы (до включения в исследование 61 % пациенток прошли хирургическое лечение по поводу полипов и микрополипов эндометрия) и АМК. Таким образом, у больных с уже верифицированным диагнозом ХЭ стоит особо отметить высокую частоту инвазивных манипуляций в полости матки.

В результате нашего исследования продемонстрирована важная роль фекально-вагинально-уретрального пути в бактериальной обсеменённости эндометрия при ХЭ, в связи с чем целесообразна комплексная оценка ведущего микробного фактора, необходимо исследование микробиоты кишечника, полости матки, ЦК, мочевыводящих путей, кишечная микрофлора может принимать активное участие как в угнетении, так и в стимуляции иммунной системы [338, 468].

Больные с ХЭ, в отличие от практически здоровых женщин, чаще имели изменения микрофлоры кишечника в виде снижения количества *Bifidobacterium* ( $\chi^2 = 25,86$ ,  $p < 0,001$ ), *Lactobacterium* ( $\chi^2 = 27,5$ ,  $p < 0,001$ ), увеличения количества *Enterobacteriaceae* ( $r = 0,5$ ) и грибов рода *Candida* ( $r = 0,03$ ,  $p < 0,05$ ). Предполага-

ем, что в клиническом аспекте нарушение микрофлоры кишечника у больных с ХЭ сформировалось вторично, на фоне высокой частоты АБ-терапии в анамнезе, хронической патологии органов пищеварения в виде хронического холецистита ( $\chi^2 = 28,9$ ;  $p = 0,001$ ; ОР 2,61; 95 %ДИ 1,82; 3,74), синдрома желудочной диспепсии в рамках хронического гастрита ( $\chi^2 = 15,03$ ;  $p = 0,001$ ; ОР 1,99; 95 %ДИ 1,44; 2,77), синдрома кишечной диспепсии (повышенный метеоризм, непостоянный характер стула, дискомфорт в области живота) ( $\chi^2 = 32,3$ ;  $p = 0,001$ ; ОР 2,81; 95 %ДИ 1,9; 4,1). На фоне уменьшения в кишечнике количества бифидо- и лактобактерий ( $p < 0,001$ ) сформировались высокие риски контаминации *E. coli* влагалища ( $\chi^2 = 8,96$ ;  $p = 0,003$ ; ОР 5,38; ОР95 %ДИ 1,87; 15,5). При дисбиозе кишечника у больных с ХЭ выявлены высокие шансы обсеменённости влагалища, ЦК и полости матки. У обследованных женщин, как с ХЭ, так и у практически здоровых, только в 30–34 % случаев получена «стерильная среда» в полости матки.

Микробиота ЦК у практически здоровых женщин преимущественно была представлена лактобактериальной флорой, а у больных с ХЭ доминировал рост бактерий кишечной микробиоты ( $r = 0,04$ ) в виде *E. coli* ( $p = 0,04$ ;  $r = 0,02$ ), *Peptostreptococcus* ( $p = 0,02$ ) и их ассоциаций (ОР 3,8; ОР 95 % 1,25; 11,6), что подтвердило важное влияние микрофлоры кишечника на биотоп половых органов. Получена прямая корреляция микробиоты ЦК и полости матки у пациенток с ХЭ ( $r = 0,04$ ), при росте нелактобактериальной флоры в ЦК сформировались высокие риски обсеменения полости матки бактериями *E. coli* (ОР 1,63; ОР95 %ДИ 1,07; 2,49) и мочевыводящих путей ( $r = 0,05$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, полость матки у больных ХЭ преимущественно оказалась нестерильной, микробиота в большинстве случаев была представлена бактериями, отличающимися от лактофлоры, что достоверно коррелировало с нарушением микрофлоры кишечника и с ростом бактерий в моче.

Больные ХЭ с обсеменённостью *E. coli* полости матки продемонстрировали высокие риски развития тазовой боли ( $r = 0,014$ ;  $\chi^2 = 4,66$ ;  $p = 0,03$ ; ОР 1,67; 95 %ДИ 1,05; 2,66) и риски формирования полипов эндометрия (ОР 3,21; ОР 95 %ДИ 1,22; 8,49). У пациенток с ХЭ при росте микрофлоры в полости матки



выявлены высокие шансы нарушения иммунной системы в виде снижения индекса  $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов ( $r = 0,04$ ; ОШ 3,71; 95 %ДИ 1,02;13,5) и  $CD19^+$ -лимфоцитов ( $r = 0,02$ ;  $\chi^2 = 5,99$ ;  $p = 0,05$ ); установлена прямая корреляция снижения лимфоцитов  $CD19^+$  с ростом бактерий-анаэробов в полости матки ( $r = 0,03$ ;  $\chi^2 = 3,44$ ;  $p = 0,06$ ) и нарушением фертильности в анамнезе ( $r = 0,02$ ).

В отличие от практически здоровых женщин, у больных с ХЭ при сопутствующей патологии органов пищеварения определена высокая частота изменения клеточно-эффекторного звена иммунитета в виде снижения индексов субпопуляций лимфоцитов  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$  при сопутствующем синдроме кишечной диспепсии ( $\chi^2 = 4,64$ ,  $p = 0,03$ ) и хроническом холецистите в анамнезе ( $\chi^2 = 6,98$ ,  $p = 0,008$ ; ОР 8,38; 95 % ДИ 1,2; 58,6).

Результаты исследования показали высокие риски снижения количества  $CD95^+$ -лимфоцитов у больных с ХЭ ( $\chi^2 = 10,1$ ,  $p = 0,001$ ; ОР 1,917; 95 %ДИ 1,53; 2,4), что указывает на особенности апоптоза иммунных клеток. В этом наши данные частично согласуются с литературными источниками, в которых пишут об изменении экспрессии  $CD95^+$  на лимфоцитах периферической крови у больных с хроническими патологиями воспалительного генеза [3, 95]. У пациенток с ХЭ при снижении  $CD3^+CD95^+$ -лимфоцитов выявлены высокие риски роста патогенов в кишечной микробиоте (ОР 0,38; ОР 95 % ДИ 0,17; 0,88), в полости матки (ОР 0,22; ОР 95 % ДИ 0,06; 0,79), в моче (ОР 0,38; ОР 95 % ДИ 0,17; 0,88), что еще раз подтверждает взаимосвязь дисбаланса иммунной системы и характера микробиоты урогенитального тракта и кишечника. Кроме того, при росте полипов и гиперплазии эндометрия в анамнезе у женщин с ХЭ получены высокие риски доминирующего роста нелактобактериальной микрофлоры в полости матки и нарушения клеточно-эффекторного звена иммунитета в виде снижения количества лимфоцитов  $CD3^+CD4^+$  ( $p = 0,02$ , ОР 2,32) и  $CD3^+CD8^+$  ( $r = 0,04$ ; ОР 2,61, 95 % ДИ 1,24; 5,51).

Таким образом, результаты исследования позволяют говорить о значительных ассоциациях изменения лейкоцитарно-лимфоцитарного звена иммунной системы и акушерско-гинекологической и соматической патологии у больных с ХЭ.

Роль цитокинов при хронических заболеваниях много лет изучается в медицине [55, 70, 231, 324, 387, 478]. Нами было проведено сравнительное исследование активности про- и противовоспалительных цитокинов у больных с ХЭ и практически здоровых женщин. У пациенток с ХЭ выявлены высокие риски увеличения активности цитокина ИЛ-17 (ОР 3,03, ОР 95 % ДИ 1,68; 5,47) и ФНО $\alpha$  (ОР 1,73, ОР 95 % ДИ 1,43; 2,1), что подтверждает преобладание провоспалительных процессов. При увеличении ИЛ-17 у больных формировались высокие риски развития АМК ( $r = 0,034$ ; ОР 2,11; ОР 95 % ДИ 1,31; 3,39), роста полипов эндометрия (ОР 2,52; ОР 95 % ДИ 1,21; 5,2). У женщин с ХЭ и хроническим холециститом в анамнезе получены высокие риски увеличения синтеза цитокина ФНО $\alpha$  (ОР 2,52, ОР 95ДИ 1,21; 5,2). Таким образом, результаты исследования подтверждают связь нарушений регуляции образования провоспалительных цитокинов с клинико-анамнестическими данными у больных с ХЭ.

Несмотря на значительное различие распространенности мутаций генов у этнических групп в географических регионах [7, 140, 158], изучение роли полиморфизма генов и их корреляции у больных с ХЭ сегодня актуально.

При ХЭ генотипы регуляторных регионов анализируемых генов достоверно продемонстрировали полиморфизм, в частности: ApoE ( $p = 0,001$ , ОР1,84; ОР95ДИ 1,35; 2,51), BRCA1 ( $p = 0,04$ , ОР 1,47, ОР95ДИ 1,07; 2,01), PPARA ( $p = 0,005$ , ОР 1,695; ОР 95 % ДИ 1,28; 2,25), MTHFR ( $p = 0,007$ , ОР 1,697; ОР 95 % ДИ 1,3; 2,22) и eNOS ( $p = 0,001$ , ОР 1,87; ОР 95ДИ 1,33; 2,62). Впервые у больных с ХЭ выявлен ряд молекулярно-генетических маркеров, образующих генную сеть посредством межгенных ассоциаций – eNOS (G>T), VEGF (G>C), ApoE (T>C), PPARA (G>C).

Обнаружена прямая корреляция с минорной аллелью генов ApoE 42935 ( $r = 0,02$ , ( $p < 0,05$ ), ОР 1,24), eNOS 1799983 ( $r = 0,05$ , ( $p < 0,05$ ), ОР 0,84) и TLR41927911 ( $r = 0,001$ ,  $p < 0,05$ ) у больных с ХЭ. Молекулы ApoE способны синтезироваться в циркулирующих макрофагах и оказывать непосредственное воздействие на их функциональную активность, отрицательно воздействовать на ответную реакцию цитокинов на воспалительный процесс [319, 349, 403, 454,

459]. Предполагаем, что у больных с ХЭ изменение генотипа ApoE и eNOS способствует формированию некоего дисбаланса системного и местного образования NO, что негативно влияет на кровоток в мелких сосудах, способствует изменению активности макрофагов и тем самым создает препятствия для элиминации инфекта из полости матки, в этом наши данные частично согласуются с литературными источниками, хотя подтверждаем, что патогенетические механизмы нарушения тканевого гомеостаза требуют дальнейшего изучения [278, 349, 352, 403, 406, 454].

Впервые у больных с ХЭ выявлены статистически значимые ассоциации минорной алели гена ApoE rs429358 и акушерско-гинекологической и соматической патологии. Получены высокие шансы развития очаговой гиперплазии эндометрия ( $r = 0,04$  ( $p < 0,05$ ), ОШ 3,33; ОШ 95 %ДИ 1,05;10,59), полипов эндометрия ( $r = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ,  $\chi^2 = 0,06$ ), высокие риски НБ ( $r = 0,03$  ( $p < 0,05$ ),  $\chi^2 = 3,38$ ;  $p = 0,06$ , ОР1,81; ОР 95ДИ 1,13; 2,89), нарушения микробиоты кишечника ( $r = 0,04$  ( $p < 0,05$ ), ОР 3,33; ОР 95 %ДИ 1,05;10,6), обсеменённости мочевыводящих путей *MRSE Staphyloc. epidermidis* ( $r = 0,05$  ( $p < 0,05$ ), ОР 1,88; 95 % ДИ 1,21; 2,91) у пациенток с минорной аллелью гена ApoE rs429358.

По результатам исследования минорная аллель гена VEGF rs2010963 выявлена с одинаковой частотой у пациенток разных групп ( $\chi^2 = 0,001$ ;  $p = 0,9$ ), однако у больных с ХЭ при полиморфизме VEGF rs2010963 ( $43,4 \pm 13,6$  %) определены высокие шансы формирования межгенных ассоциаций с минорной аллелью гена ApoE rs429358 ( $\chi^2 = 4,39$ ;  $p = 0,04$ ; ОШ 3,948; ОШ 95 % ДИ 1,24; 12,57), расчет рисков подтвердил достоверность сочетания признаков (ОР 1,89; ОР 95 % ДИ 1,1; 3,26). Предполагаем, что взаимосвязь минорных аллелей гена VEGF, являющегося одним из регуляторов ангиогенеза, проницаемости сосудов [187], и ApoE rs429358 оказывает сочетанное негативное влияние на ангиогенез, функциональную активность макрофагов, что нашло подтверждение не только в нашем исследовании, но и в других немногочисленных работах [319, 349, 352, 403, 450, 454].

Выявлена межгенная связь минорной аллели гена PPARA rs4253778 ( $\chi^2 = 7,98$ ;  $p = 0,005$ ; ОР 1,69; ОР 95 % ДИ 1,28; 2,25), ApoE rs429358 ( $\chi^2 = 14,6$ ;  $p = 0,001$ ; ОР 3,048; ОР 95 % ДИ 1,71; 5,45) и VEGF rs2010963 ( $\chi^2 = 3,68$ ;  $p = 0,05$ ; ОР 2,12; ОР 95 % ДИ 1,06; 4,24) у больных с ХЭ, что дает возможность говорить о наличии ассоциации генов, регулирующих активность нейтрофилов и макрофагов [193, 358, 392, 413, 496, 506], неоангиогенез и обменные процессы в клетке, и подтверждает важную роль изменения экспрессии гена PPARA rs4253778 у пациенток с ХЭ. Подтверждением негативного влияния минорной аллели PPARA rs4253778 на возникновение патогенетических механизмов хронического воспаления в эндометрии, дисбаланса в иммунной системе (несостоятельность клеточно-эффекторного звена) является прямая корреляция изменения экспрессии гена PPARA rs4253778 и снижения индекса лимфоцитов  $CD3^+CD4^+$  ( $r = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ), что ассоциируется с бактериурией ( $r = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ) и контаминацией микрофлоры кишечника цервикального канала матки ( $r = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ).

Анализ полиморфизма генов VEGF и eNOSrs1799983 и их ассоциаций позволил выделить патогенетически значимые комбинации локусов, предположительно связанные с нарушением функций эндотелия сосудов в эндометрии у пациенток с ХЭ; на фоне высокой частоты изменения экспрессии гена eNOSrs1799983 выявлена корреляция со снижением лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+CD95^+$  ( $r = 0,05$  ( $p < 0,05$ ), что сопровождалось формированием высоких рисков развития фиброзных процессов в эндометрии (при морфологическом исследовании) ( $r = 0,03$  ( $p < 0,05$ ), ОР 1,88; ОР 95 % ДИ 1,44; 2,46). Впервые у пациенток с ХЭ получены высокие риски развития нарушений микрофлоры кишечника при минорной аллели гена eNOSrs1799983 ( $\chi^2 = 6,05$ ;  $p = 0,01$ ; ОР 0,524; ОР 95 % ДИ 0,34; 0,8) и прямая корреляция с увеличением количества условных патогенов в кишечной микробиоте ( $r = 0,03$  ( $p < 0,05$ ), ОР 1,69), высокие шансы обсеменения полости матки кишечной палочкой (ОШ 4,72; ОШ 95 % ДИ 1,16; 19,26) и высокие риски развития ИМП ( $r = 0,04$  ( $p < 0,05$ ); ОР 95 % ДИ 1,02; 9,93). Предположительно окислительный стресс, имеющий место при полиморфизме данного гена, стимулирует Toll-like-рецепторы, поддерживает активность провоспалительных

цитокинов, межгенные связи поддерживают функциональный дисбаланс в работе макрофагов, повышают инфильтрацию ткани клетками иммунной системы, что подтверждается и в ряде других работ, хотя думаем, что выявленные патогенетические механизмы требуют дополнительных исследований [433, 434, 477, 501].

Согласно литературным источникам, реализация воздействия минорной аллели гена MTHFR1801133 во многом зависит от влияния разных факторов: образа жизни человека, продуктов питания, приема препаратов и т.д. [311, 441, 452, 508]. В нашем исследовании установлено, что у больных с ХЭ при минорной аллели гена MTHFR1801133 (в виде генотипа СТ и ТТ) наблюдаются высокие риски развития синдрома кишечной диспепсии ( $\chi^2 = 11,1$ ;  $p = 0,001$ ; ОР 11,2; ОР 95 % ДИ 1,47; 5,11) и высокая частота бактериурии с преимущественным ростом *E. coli* ( $r = 0,02$  ( $p < 0,05$ ),  $\chi^2 = 4,13$ ;  $p = 0,04$ ). Полиморфизм гена сопровождался формированием высоких рисков снижения экспрессии CD95<sup>+</sup> на лимфоцитах CD3<sup>+</sup> ( $\chi^2 = 5,99$ ;  $p = 0,014$ ; ОР 2,31; ОР 95 % ДИ 1,29; 4,1), прямой корреляцией со снижением лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> ( $r = 0,03$  ( $p < 0,05$ )).

В итоге продемонстрирована взаимосвязь минорной аллели гена – регулятора антиоксидантной и антипролиферативной защиты клеток с нарушением клеточно-эффекторного звена иммунитета у больных с ХЭ и клинико-анамнестическими данными; считаем, что у больных с ХЭ исследование гена MTHFR1801133 при отягощённом гинекологическом и соматическом анамнезе является актуальным, а включение в комплексную терапию препаратов фолиевой кислоты целесообразным.

Таким образом, показатели здоровья больных с хроническим эндометритом были хуже, чем практически здоровых пациенток, что подтвердилось оценкой качества жизни женщин. Выявлены высокая тревожность, низкие показатели психического благополучия ( $p < 0,001$ ), сниженная оценка состояния собственного здоровья ( $\chi^2 = 24,4$ ,  $p < 0,001$ ) и низкая способность сопротивляться болезням ( $p < 0,001$ ), низкая оценка перспектив лечения ( $p < 0,001$ ), снижение ролевого эмоционального функционирования ( $\chi^2 = 7,47$ ;  $p = 0,006$ ), что подтверждает негативное влияние ХЭ на качество жизни женщин, независимо от их репродуктивных планов.

Резюмируя вышеизложенное, хочется отметить, что комплексное обследование больных с ХЭ доказало свою эффективность. Сочетание синдрома диспепсии кишечника, хронического холецистита, хронического сальпингита, хронического цервицита, снижение лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+$  и  $CD3^+CD95^+$ , присутствие минорной аллели генов ApoE Cys130Arg (rs429358), eNOS Glu298Asp (rs1799983), PPARA rs4253778, BRCA1 3361C>T (rs 3950989), MTFHR C677T, A1298C (rs 1801133) у больных с ХЭ может быть расценено как прогностически негативный вариант сочетания факторов, оказывающих значимо негативное влияние на клиническую картину болезни и результаты терапии.

Снижение лимфоцитов  $CD3^+$ ,  $CD3^+CD95^+$ ,  $CD19^+$  можно считать одним из предикторов прогноза низкой эффективности лечения ХЭ, а именно: снижение  $CD3^+$  до 65,06 % и ниже (диагностическая эффективность показателя составила 69,8 %, чувствительность – 53,9 %, специфичность – 94,1 %), снижение лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+CD95^+$  ниже  $0,6 \cdot 10^9$  л (диагностическая эффективность показателя составила 70,6 %, чувствительность – 60,8 %, специфичность – 85,3 %), снижение лимфоцитов  $CD19^+$  ниже 9,1 % (диагностическая эффективность показателя – 57,8 %, чувствительность – 57,7 %, специфичность – 94,1 %).

Впервые разработанная математическая модель позволила объединить качественные и количественные признаки ХЭ у больных репродуктивного периода, при сочетании которых с высокой достоверностью можно прогнозировать рецидивное течение болезни и результаты терапии. Стоит отметить, что изменение экспрессии всего лишь одного или двух генов не может привести к серьёзным изменениям в патогенезе ХЭ, только анализ зависимостей качественных и количественных признаков у больных с ХЭ показал значимость комбинаций аллельных вариантов исследуемых генов с сопутствующей соматической и гинекологической патологией.

Думаем, что патогенетический механизм рецидивирующего течения хронического эндометрита в определенной степени поддерживается взаимоотношениями влиянием несостоятельности иммунной системы и генетических особенностей больной, что в дальнейшем отражается на эффективности терапии. Измене-

ние молекулярных механизмов в сторону нарушения тканевого и клеточного гомеостаза, экспрессии генов, контролирующих процессы апоптоза, неоангиогенез, метаболизм и активность иммунных клеток, обуславливает рецидивное течение болезни. Взаимосвязь хронической воспалительной патологии органов пищеварения и мочевыводящих путей, изменения клеточного иммунитета при высокой частоте акушерско-гинекологической патологии у больных с ХЭ еще раз подтверждает нашу гипотезу о многофакторном характере патогенетических компонентов хронического эндометрита.

В настоящем исследовании лечебную тактику ХЭ определяли с учетом ведущего звена в этиопатогенезе заболевания – вида нарушения репродуктивной системы, наличия или отсутствия бесплодия, нарушения менструальной функции, сопутствующей соматической патологии, молекулярно-биологических особенностей генов, регулирующих ангиогенез, эндотелиальную функцию, апоптоз, метаболизм, особенностей изменения иммунологической реактивности. Разработанная и проведенная персонифицированная терапия показала значительную эффективность по сравнению с общепринятой терапией (см. гл. 6).

Целью ПТ было значительное уменьшение клинических проявлений болезни, прекращение частоты обострений, улучшение менструальной функции, микробиоты кишечника и мочеполового тракта, качества жизни больной.

Сравнительная оценка эффективности применяемых методик показала, что использование комплексной ПТ способствует исчезновению патологических вагинальных выделений более чем в 10 раз (с 45,24 до 2 %); улучшает менструальную функцию в 89 % случаев по сравнению с 48 % при общепринятой терапии ( $\chi^2 = 19,1$ ,  $p < 0,001$ ). Наблюдение за пациентками в течение 12 месяцев показало, что ПТ позволяет сократить число рецидивов ХЭ до 4,7 % случаев против 32,8 % при использовании ОТ ( $p < 0,05$ ). После лечения у пациенток выявлено значительное снижение проявлений тазовых болей ( $\chi^2 = 6,14$ ;  $p = 0,01$ , ОР 2,26), что минимизировало использование препаратов группы НПВС.

Разработанная ПТ позволила нормализовать микробиоту урогенитального тракта у больных с ХЭ, в частности, рост *Lactobacillus* в ЦК увеличился в 2,6 раза

(с 18,8 до 47,1 %,  $p < 0,05$ ). Нелактобациллярная микрофлора после ОТ выделена у 38,8 % больных, т.е. в 2 раза больше, чем после использования ПТ ( $p < 0,05$ ). ПТ улучшила микробный пейзаж полости матки – в 2,6 раза увеличилось количество больных с ростом *Lactobacillus* (до  $54,72 \pm 13,7$  %) по сравнению с ОТ ( $33,3 \pm 12,8$  %) ( $\chi^2 = 4,13$ ;  $p = 0,042$ ).

После ПТ выявлено статистически значимое улучшение клинико-лабораторных показателей у пациенток: жалобы на патологические вагинальные выделения, отклонения при лабораторном исследовании микрофлоры мазков имели  $1,89 \pm 3,75$  % женщин против  $29,6 \pm 12,5$  % при использовании ОТ ( $\chi^2 = 13,4$ ;  $p < 0,001$ ; ОШ 21,8; ОР 2,22; 95 %ДИ 1,7; 2,92), что доказывает эффективность комплексной ПТ.

Хотя сравнительный анализ результатов бактериологического исследования мочи после ПТ и ОТ статистически значимой разницы не показал, но по росту доминирующей нелактобациллярной микрофлоры в моче она установлена ( $\chi^2 = 4,3$ ;  $p = 0,04$ ; ОШ 3,88; 95 %ДИ 1,18; 12,8). Рост *E. coli* в моче после ПТ выявлен в 3 раза реже, и микробная нагрузка не превышала 10 КОЕ/мл по сравнению с использованием ОТ ( $p = 0,03$ , ОР 1,67; ОР 95 % ДИ 1,19; 2,38).

ПТ позволила в 6 раз (с 81,1 до 13,2 %) уменьшить проявления дисбиоза кишечника у больных с ХЭ по сравнению с ОТ ( $\chi^2 = 46,2$ ;  $p = 0,001$ ), что подтверждено микробиологическим исследованием кала.

Таким образом, использование ПТ хронического эндометрита свидетельствует об ее эффективности, высокой частоте ремиссии рецидивирующих инфекций урогенитального тракта. Применение ПТ у больных с ХЭ при сопутствующей патологии органов пищеварения и мочевыводящих путей способствовало нормализации микробиоты, уменьшению случаев контаминации условно-патогенных микроорганизмов или полной элиминации патогенных микроорганизмов из цервикального ЦК, полости матки и мочевых путей. Минимизация лекарственной агрессии антибиотиками способствовала улучшению самочувствия больных, уменьшению частоты обращений к врачу по поводу нарушений функции органов пищеварения: после ПТ 9,4 % женщин обращались к терапевту в год по сравне-



нию с 27,8 % после ОТ ( $\chi^2 = 4,78$ ;  $p = 0,029$ ; ОШ 3,69; 95 %ДИ 1,23; 11,06), расчет рисков подтверждает достоверность – ОР 1,67; 95 %ДИ 1,19; 2,36.

ПТ оказала положительное влияние на показатели иммунограммы у пациенток в 90,6 % случаев, получена нормализация количества лимфоцитов, что указывает на улучшение ситуации в 6 раз ( $p < 0,001$ ) по сравнению с результатами пациенток после ОТ ( $\chi^2 = 17,6$ ,  $p = 0,001$ ; ОР 2,26; ДИ 95 % 1,63; 3,17). В отличие от результатов иммунограммы женщин после ОТ, у пациенток после ПТ нормализация количества  $CD3^+$ -лимфоцитов наблюдалась в 3 раза чаще (с 32,1 до 98 % случаев) ( $\chi^2 = 7,64$ ,  $p = 0,006$ ; ОР 2,32; ДИ 95 % 1,84; 2,94). Нормальное содержание Т-лимфоцитов-хелперов с фенотипом  $CD3^+CD4^+$  достигнуто после ПТ в 1,7 раза чаще (с 58,5 до 98 %,  $p < 0,001$ ), чем после ОТ (64,8 %) ( $\chi^2 = 11,89$ ,  $p = 0,001$ ; ОР 2,51; ДИ 95 % 1,94; 3,3). После ПТ в 1,4 раза стали лучше показатели лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+CD8^+$  у пациенток (с 69,8 до 98 %,  $p < 0,001$ ) по сравнению с ОТ (70,4 %) ( $\chi^2 = 9,25$ ,  $p = 0,002$ ; ОР 2,39; ДИ 95 % 1,88; 3,05). После ПТ в 1,3 раза улучшились показатели индекса лимфоцитов  $CD4^+CD8^+$  (рост с 71,7 до 98 %,  $p < 0,001$ ) по сравнению с женщинами после ОТ (70,4 %) ( $\chi^2 = 9,25$ ,  $p = 0,002$ ; ОР 2,39).

ПТ позволила восстановить уровень  $CD3^+CD95^+$ -лимфоцитов в большинстве случаев у больных с ХЭ (с 9,4 до 81,1 %,  $p < 0,001$ ), результаты в 8,6 раза стали лучше, чем до лечения, а по сравнению с показателями больных после ОТ – почти в 2 раза выше (44,4 %) ( $\chi^2 = 47,2$ ,  $p < 0,001$ ; ОР 5,9; ДИ 95 % 2,9; 11,8).

Таким образом, после ОТ у больных с ХЭ сохранилась недостаточность клеточного, а именно клеточно-эффекторного, звена иммунитета, что является предиктором рецидивного течения хронической воспалительной патологии, нарушения апоптоза лимфоцитов, а применение ПТ способствовало уменьшению дисбаланса в иммунной системе.

Клиническая эффективность ПТ и ОТ была оценена по результатам динамики изменения эндометрия по УЗИ органов малого таза. В отличие от больных после ПТ, после ОТ у 10 % пациенток были обнаружены полипы эндометрия. Сравнительное исследование эндометрия во вторую фазу менструального цикла показало

статистически значимую разницу по ряду параметров, в частности, после ПТ и ОТ получено увеличение М-эхо, однако статистически значимо большая толщина эндометрия выявлена ( $10,9 \pm 0,6$  мм) после ПТ по сравнению ОТ ( $7,9 \pm 0,65$  мм ( $p = 0,001$ ), при этом среднее значение М-эхо после ПТ статистически не имело отличий от показателей здоровых женщин –  $11,3 \pm 0,32$  мм ( $p > 0,05$ ). После ПТ наблюдались положительные изменения эхо-структуры эндометрия в лучшую сторону, получены статистически значимые отличия по частоте улучшения структуры эндометрия: 34,5 % случаев после ПТ против 17,2 % после ОТ ( $p < 0,001$ ).

Итак, ПТ позволила снизить количество структурных изменений эндометрия у больных ХЭ с 42,8 до 8,3 %, ОТ – с 40,6 до 23,4 % ( $p < 0,001$ ), трехслойная эхо-картина эндометрия визуализировалась в 2 раза чаще после ПТ (84,3 % (54)) по сравнению с ОТ (42,2 % (27)) ( $p < 0,001$ ).

Ведущая роль ХЭ в генезе эндометриальной дисфункции и нарушения фертильности не вызывает сомнений [5, 43, 91, 92, 146]. Нами получены параллельные результаты применения ПТ и ОТ, в частности, в виде улучшения фертильности. Каждая вторая пациентка (56,6 %) до проведения персонифицированной терапии имела нарушение фертильности (бесплодие первичное и вторичное), в том числе ВРТ с неудачным исходом. В течение 12 месяцев самостоятельная беременность наступила у 22,6 % женщин ( $p < 0,001$ ), из них у 16,7 % она закончилась родами доношенным плодом. После применения ОТ самостоятельная беременность наступила в 4,7 % случаев, из которых 3,1 % закончились родами доношенным плодом. Таким образом, использование ПТ показало эффективность в плане улучшения фертильности пациенток с ХЭ.

Оценка качества жизни больных с ХЭ после лечения продемонстрировала значительные улучшения у пациенток после ПТ. При сравнении результатов пациенток после ПТ и ОТ получены отличия, в частности, оценка общего и психического здоровья была ниже при использовании ОТ (29 %), выявлено значимое улучшение общего здоровья пациенток после ПТ (1,8 %) ( $\chi^2 = 10,9$ ,  $p = 0,001$ ; ОР 0,23; ОР 95 % ДИ 0,15; 0,36). Стабилизация общего здоровья больных с ХЭ после ПТ нашла отражение в улучшении показателей жизнеспособности ( $\chi^2 = 10,9$ ;

$p = 0,001$ ; ОР 2,08; ОР 95 % ДИ 1,56; 2,78), социального функционирования ( $\chi^2 = 12,2$ ;  $p = 0,001$ ; ОР 2,12; ОР 95 % ДИ 1,59; 2,84). Таким образом, применение ПТ у больных с хроническим эндометритом, сопутствующей патологией органов пищеварения, мочевыводящих путей способствовало значительному улучшению качества жизни пациенток, показателей общего здоровья по сравнению с женщинами, которым была назначена общепринятая терапия.

Итак, полученные результаты исследования подтвердили возможность учета клиничко-анамнестических данных, особенностей микробиоты кишечника, урогенитального тракта для дифференцированного подхода к выбору методов лечения и профилактики рецидивов хронического эндометрита; ответом на разработанную комплексную программу персонифицированной терапии стали: более эффективная элиминация инфекта, предотвращение рецидивов и, соответственно, клиническое улучшение общего здоровья пациентки.

Нами продемонстрирован мультифакторный характер ХЭ, патогенез которого надо рассматривать в контексте с сопутствующей соматической патологией, изменениями микробиоты урогенитального тракта и кишечника, изменениями клеточного иммунитета, влиянием межгенных ассоциаций минорных аллелей генов, регулирующих воспалительный ответ в ткани, обменные процессы, структурно-функциональное постоянство ткани, функцию эндотелия. Мультилокусный анализ полиморфизма генов ApoE Cys130Arg (rs429358), eNOS Glu298Asp (rs 1799983), PPARA rs4253778, BRCA1 3361C>T (rs 3950989) и MTFHR C677T, A1298C (rs 1801133) позволил выделить новое сочетание полиморфизма генов, влияющих на функцию эндотелия, ангиогенез, воспалительный процесс у больных с ХЭ. Результаты исследования позволили доказать фекально-вагинально-уретральный путь в этиопатогенетическом механизме хронического эндометрита, получены высокодостоверные ассоциации изменения микробиоты кишечника и урогенитального тракта со снижением клеточно-эффекторного звена иммунитета, с активацией провоспалительного цитокина и нарушением апоптоза лимфоцитов. По сравнению с вирусными инфекциями, при которых иммуносупрессивный эффект может быть связан с прямым инфицированием лимфоидных клеток и тканей,

механизм иммуносупрессии при бактериальных инфекциях до конца не изучен, однако результаты нашего исследования продемонстрировали, что у больных с ХЭ она наблюдается.

Таким образом, доказаны высокая эффективность разработанного алгоритма диагностики микробного агента при неспецифическом эндометрите и эффективность персонифицированной терапии. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости индивидуализировать комплекс диагностических и терапевтических средств у больных с хроническим эндометритом для восстановления основных видов обмена, антиоксидантных процессов, факторов иммунологической защиты и неспецифической реактивности, необходимо стимулировать восстановление адаптационных резервов органов и систем, соответственно – гормональный гомеостаз, который играет важную роль в поддержании общего здоровья, качества женщин больных с хроническим эндометритом.

## ВЫВОДЫ

1. Ведущими клиническими проявлениями хронического эндометрита у больных репродуктивного возраста являются аномальные маточные кровотечения (75,4 %), нарушение фертильности (56,6 %), формирование тазовой боли (26,9 %), изменение качества жизни (31 %); болезнь характеризуется высокой гинекологической и соматической коморбидностью: хроническим сальпингитом (37,7 %), хроническим цервицитом (43,4 %), хроническим холециститом (64,2 %), синдромом желудочной диспепсии (56,6 %), синдромом кишечной диспепсии (67,9 %), инфекцией мочевых путей (52,1 %), доброкачественной дисплазией молочной железы (38 %).

2. При хроническом эндометрите в 66,1 % случаев имеет место микробная обсеменённость полости матки преимущественно нелактобактериальной флорой в виде *E. coli* ( $\chi^2 = 4,04$ ;  $p = 0,04$ ) и *Peptostreptococcus spp.* ( $p = 0,002$ ), что напрямую коррелирует с ростом микробов в мочевыводящих путях. При этом контаминация эндометрия *E. coli* сопровождается высоким риском формирования полипов эндометрия ( $\chi^2 = 4,19$ ;  $p = 0,04$ ; ОР 3,21; ОР 95 % ДИ 1,22; 8,49).

3. Микробиота кишечника оказывает непосредственное влияние на композитный состав микробиоты полости матки ( $r = 0,047$ ,  $p < 0,05$ ), цервикального канала ( $r = 0,03$ ,  $p < 0,05$ ), мочевыводящих путей ( $r = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ), что подтверждает наличие фекально-вагинально-уретрального пути в этиопатогенезе хронического эндометрита.

4. Хронический эндометрит является многофакторным заболеванием, что подтверждается высокой частотой минорных аллелей генов eNOS Glu298Asp (rs1799983), BRCA1 3361C>T (rs 3950989), MTFHR C677T, A1298C (rs 1801133), ApoE (T>C), PPARA G2528C, формированием межгенных ассоциаций, влияющих на дисфункцию эндотелия, нарушение процессов пролиферации и апоптоза, изменения функциональной активности нейтрофилов и макрофагов.

5. Иммунная дисфункция при хроническом эндометрите характеризуется снижением популяции лимфоцитов CD3<sup>+</sup> (67,9 %;  $p = 0,017$ ), CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> (58,5 %,  $p = 0,003$ ), CD19<sup>+</sup> (32 %,  $p = 0,017$ ), CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> (67,9 %,  $p = 0,001$ ), увеличением

ИЛ-17 (41,7 %,  $p = 0,001$ ), что коррелирует с ростом нелактобациллярной микрофлоры в полости матки и дисбиозом кишечника.

6. У больных с хроническим эндометритом установлена ассоциация между снижением лимфоцитов  $CD3^+$  и наличием минорной аллели гена MTHFR (C>T), снижением  $CD3^+CD4^+$  и наличием минорной аллели гена PPARA (G>C), снижением  $CD3^+CD95^+$ -лимфоцитов и минорной аллелью гена eNOS (G>T) и ApoE (T>C), что оказывает негативное влияние на работу иммунной системы, нарушает процессы неоангиогенеза, пролиферации и апоптоза.

7. Снижение уровня лимфоцитов  $CD3^+$ ,  $CD3^+CD95^+$ ,  $CD19^+$  является прогностическим фактором низкой эффективности терапии хронического эндометрита.

8. Качество жизни больных с хроническим эндометритом характеризуется снижением показателей общего здоровья, ролевого эмоционального функционирования, высоким уровнем тревожных переживаний, выраженным психическим неблагополучием, низкой оценкой собственных способностей сопротивляться болезням и низкими ожиданиями перспектив лечения.

9. Программа персонифицированной диагностики и терапии хронического эндометрита, разработанная на основе многофакторного анализа (клинико-анамнестических, микробиологических, иммуногенетических факторов), увеличивает эффективность лечения нарушения менструальной функции на 22 %, тазовой боли – на 33,9 %, патологических вагинальных выделений – на 38,8 %, улучшение фертильности – на 22,6%, повышает качество жизни на 31%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При обследовании больных с хроническим эндометритом репродуктивного возраста следует обратить внимание на высокую гинекологическую и соматическую коморбидность, особенно на болезни органов пищеварения, мочевыводящих путей, органов дыхания.

Пациентки с хроническим эндометритом часто имеют синдром кишечной диспепсии, преимущественно в рамках дисбиоза кишечника, синдром желудочной диспепсии в рамках хронического гастрита, хронический холецистит, инфекции мочевыводящих путей.

Хронический эндометрит протекает со снижением общего здоровья, преобладанием усталости, астенического состояния, нарушением качества жизни женщин.

Предикторами рецидивного течения болезни и низкой эффективности терапии хронического эндометрита могут быть полиморфизм генов и образующиеся межгенные ассоциации, влияющие на функцию эндотелия (eNOS (G>T) и MTHFR (C>T)), нарушение процессов пролиферации и апоптоза (BRCA1 (C>T) и MTHFR (C>T)), изменения функциональной активности нейтрофилов и макрофагов (ApoE (T>C) и PPARA (G>C)).

Для диагностики рецидивного течения и низкой эффективности терапии ХЭ целесообразно применить полученное уравнение множественной регрессии:

$$d_1 = 1,06 + 4,74x_1 - 1,8x_2 + 1,9x_3 + 1,61x_4,$$

где  $x_1$  – синдром кишечной диспепсии (0 или 1);  $x_2$  – CD3<sup>+</sup> абс., 10<sup>9</sup>/л;  $x_3$  – хронический цервицит (0 или 1);  $x_4$  – ApoE (0, 1 или 2).

При  $d > 0$  формируется событие, если  $d \leq 0$ , то наоборот.

$$d_2 = 0,95 + 3,9x_1 - 1,55x_2 + 2,08x_3 + 1,55x_4,$$

где  $x_1$  – хронический холецистит (0 или 1);  $x_2$  – CD3<sup>+</sup> абс., 10<sup>9</sup>/л;  $x_3$  – хронический цервицит (0 или 1);  $x^4$  – ApoE (0, 1 или 2).

При  $d > 0$  формируется событие, если  $d \leq 0$ , то наоборот.

В случае выявления высокой частоты хронической гинекологической и соматической патологии, иммунологических и генетических изменений у больных с ХЭ возможно провести расчет полученного уравнения множественной регрессии:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(34,55 + 2,07x_1 + 1,53x_2 + 2,74x_3 + 25,7x_4 - 0,41x_5 - 0,22x_6 - 8,8x_7)}},$$

где  $x_1$  – eNos;  $x_2$  – BRCA1;  $x_3$  – MTFHR;  $x_4$  – хронический сальпингит;  $x_5$  – CD3<sup>+</sup> в относительном значении;  $x_6$  – CD19<sup>+</sup> в относительном значении;  $x_7$  – CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> в абсолютном значении.

Высокая частота хронического цервицита у больных с хроническим эндометритом ставит под сомнение целесообразность использования зондов Пайпель для исследования микробиоты полости матки. Применение оригинальной методики диагностики микробного фактора при хроническом эндометрите позволяет исключить травму эндометрия, предотвращает инвазию внутриполостной микрофлоры в ткань и обострение воспалительного процесса.

С целью исключения контаминации проб полости матки флорой цервикального канала или ложноотрицательных результатов забор материала из полости матки предпочтительно проводить с помощью внутриматочной цитощетки с использованием специальных транспортных систем с условиями анаэробии.

В случае выявления высокой частоты хронической патологии органов пищеварения, мочевыводящих путей у больных хроническим эндометритом целесообразна оценка субпопуляций лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>. При снижении лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> можно прогнозировать низкую эффективность терапии, требующую включение в комплексное лечение бактриофагов, иммуностропных препаратов.

Тактика противовоспалительной терапии при хроническом эндометрите у больных репродуктивного возраста при высокой частоте хронической гинекологической и соматической патологии, иммунологических и генетических изменений включает комплексное персонализированное лечение, элиминацию патогенной микрофлоры с восстановлением микробиоценоза урогенитального тракта и кишечника, коррекцию дисбаланса иммунной системы. Полный алгоритм программы обследования и терапии описан выше.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ – антибиотики

АМК – аномальные маточные кровотечения

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВМС – внутриматочная спираль

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГС – гистероскопия

ДДМЖ – доброкачественная дисплазия молочных желез

ДИ (CI) – доверительный интервал (Confidence Interval)

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ-1 – интерлейкин-1

ИЛ-10 – интерлейкин-10

ИЛ-17 – интерлейкин-17

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМП – инфекция мочевых путей

ИМТ – индекс массы тела

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ИФН- $\alpha$  – интерферон-альфа

ИФН- $\gamma$  – интерферон-гамма

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

КОЕ – колониеобразующие единицы

ЛПС – липополисахарид

МЖ – молочная железа

МЦ – менструальный цикл

М-эхо – маточное М-эхо

НБ – неразвивающаяся беременность

НК – натуральные киллеры

НЛР (NLR) – NOD – подобные рецепторы/Nucleotide Oligomerization Domain (NOD)-Like Receptor

НМФ – нарушение менструальной функции

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОР – отношение рисков

ОТ – общепринятая терапия

ОШ – отношение шансов

ПТ – персонифицированная терапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

рСЭФР Р-1 – рецептор 1-го сосудисто-эндотелиального фактора роста

рСЭФР Р-2 – рецептор 2-го сосудисто-эндотелиального фактора роста

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СЭФР-А – сосудисто-эндотелиальный фактор роста-А

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

ХЭ – хронический эндометрит

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

5-LOX – 5-липоксигеназа

АпоЕ – аполипопротеин Е

bax – bcl-2-связанный х-белок

BRCA1 – ген-супрессор опухолей

BRCA2 - ген-супрессор опухолей

CD95/fas – Fas-лиганд, экспрессируемый на поверхности лимфоцитов CD95<sup>+</sup>

COX-2 – циклооксигеназа 2

eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

ER – рецептор эстрогена

ER $\beta$  – рецептор эстрогена бета

ER $\alpha$  – рецептор эстрогена альфа

ESR1 – рецептор эстрогенов альфа

GH – общее здоровье/General Health

GSTA – глутатион-S-трансфераза

IgA – иммуноглобулин А

Ki-67 – маркер пролиферации клеток  
LIF – лейкоингибирующий фактор  
LTB4 – лейкотриен B4  
M-CSF – моноцитарный колониестимулирующий фактор  
MMP – матриксные металлопротеиназы  
MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза  
NF-κB – ядерный фактор «каппа-би» транскрипционный фактор  
NO – оксид азота  
NOS3 – эндотелиальная NO-синтаза  
PF – физическое функционирование/Physical Functioning  
PI – пульсационный индекс  
PPARA – рецептор, активируемый пероксисными пролифераторами альфа  
PPARG – гамма-рецептор, активируемый пероксисными пролифераторами  
PPARGC1A – коактиватор-1-альфа рецептора – активатора пероксисом  
PR – рецептор к прогестерону  
RE – эмоциональное состояние/Role-Emotional  
RI – индекс Пурсело  
RP – ролевая деятельность /Role-Physical Functioning  
SF – социальное функционирование/Social Functioning  
SNP – точечный нуклеотидный полиморфизм  
STAT3 – сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT  
TLR – Толл-подобные рецепторы  
TNF – фактор некроза опухоли  
TP53 – ген TP53  
VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста  
VEGF-R – рецептор к сосудистому эндотелиальному фактору роста  
VT – жизнеспособность/Vitality

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абдала М.Х. Клинико-микробиологические особенности и фаготерапия хронического неспецифического эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед наук. – Пермь, 2003. – С. 26.
2. Айламазян Э.К., Полякова В.О., Кветной И.М. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1024 с.
3. Акимова В.Н. Экспрессия CD95 на лимфоцитах периферической крови при острых и хронических абдоминальных заболеваниях [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=11927> (дата обращения: 05.12.2018).
4. Аксенович Т.И. статистические методы генетического анализа признаков человека: учеб. пособие. – Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т, 2001. – 128 с.
5. Алимова О.А., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А. Казачкова. активности воспалительного процесса при хроническом эндометрите // Актуальные проблемы патологоанатомической службы муниципальных учреждений здравоохранения: материалы Всерос. науч.-практ. патологоанатомической конф. – Челябинск, 2008. – С. 198–201.
6. Алтухов Ю.П., Сальменкова Е.А. Полиморфизм ДНК в популяционной генетике // Генетика. – 2002. – Т. 28, № 9. – С. 1173–1195.
7. Асеев М.В.С., Фогель Ф. Генетика человека: в 3 т.: пер.с англ. / Ф. Фогель, А. Мотульски. – М.: Мир, 1990.
8. Аутоиммунный оофорит (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / К.А. Габелова, А.М. Гзгзян, В.В. Потин, В.В. Рулев. – СПб., 2010. – С. 8–9.
9. Ахматова Н.К., Киселевский М.В. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противoinфекционный. – М: Практическая медицина, 2008. – 255 с.

10. Ахмеров Р.Р., Зарудия Р.Ф. Сборник методических рекомендаций по применению тромбоцитарной аутоплазмы. Технология Плазмолифтинг. – М., 2014. – 43 с.
11. Ахметов Х.Б. Морфологические критерии диагностики хронического эндометрита // Вестник КАЗНМУ. – 2012. – С. 1–4.
12. Бабурина Е.В. нарушение иммунологического статуса и их коррекция глутоксимом у больных с острым и обострениями хронического сальпингоофоритов: автореф. ... канд. мед. наук. – Курск, 2008.
13. Баймурадов Ф.У. Новый иммуномодулирующий препарат глутоксим как средство профилактики и терапии острых респираторных вирусных инфекций в общей врачебной практике: автореф. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 21 с.
14. Бактериологический анализ мочи: Клинические рекомендации МЗ РФ, 2014 [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.fedlab.ru/> (дата обращения: 12.12.2018).
15. Балханов Ю.С. Возможности восстановления морфофункциональной способности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2009. – 23 с.
16. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Е. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. – СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с.
17. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека: научно-практические аспекты. – СПб.: Издательство Н-Л, 2006. – 640 с.
18. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. – М.: Эдиториал УРСС, 2002. – 309 с.
19. Белова О.В., Арион В.О., Сергиенко В.И. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 1. – С. 41–55.
20. Беспалов В.Г. Питание и рак. Диетическая профилактика онкологических заболеваний. – М., 2008. – 176 с.

21. Бойчук Н.В. Особенности предгравидарной подготовки, течение беременности и родов у женщин с привычным невынашиванием на фоне хронического эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2008. – 25 с.
22. Брико Н.И., Ещина Л.А., Ряпис Л.А. Лабораторная диагностика стрептококковых инфекций. Пособие для врачей и научных работников. – М.: Хризостом. – 2000. – 64 с.
23. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Горшилини А.В. Репродуктивный прогноз у больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза: проблемы и решения // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – 2(9). – С. 65–68.
24. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Добровольская Т.Б. Аутоиммунные нарушения у гинекологических больных с острыми и хроническими гнойными заболеваниями органов малого таза и их коррекция // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – 5. – С. 30–33.
25. Варапаева Е.А., Караулов А.В., Байракова А.Л., Афанасьев С.С. [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 2. – С. 68–76.
26. Вдовиченко Ю.П., Лещева Т.В. Использование сочетанной терапии для лечения хронического эндометрита после длительного нахождения внутриматочных контрацептивов // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 4(24). – С. 147–148.
27. Висмонт Ф.И. Воспаление (патофизиологические аспекты): учеб.-метод. пособие. – Минск: БГМУ, 2006. – 48 с.
28. Внутриматочная озонолазерная терапия хронических эндометритов / В.М. Зуев, Т.А. Джибладзе, Т.И. Гогоберидзе, В.Я. Зайцев // Озон в биологии и медицине: материалы 4-й конф. ассоциации российских озонотерапевтов. – 2001. – № 1. – С. 7–10.
29. Врожденный иммунитет женских половых путей и его гормональная регуляция / О.П. Лебедева, П.В. Калущкий, С.П. Пахомов [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Медицина. Фармация. – 2009. – № 12 (67). – С. 25–30.

30. Гаврисюк В.К. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине // Украинский пульмонологический журнал. – 2001. – № 3. – С. 5–10.
31. Генные сети / Н.А. Колчанов, Е.А. Ананько, Ф.А. Колпаков [и др.] // Молекулярная биология. – 2000. – Т. 34, № 4. – С. 533–544.
32. Гинекология: нац. руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1048 с.
33. Гинтер Е.К. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 2003. – 445 с.
34. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними: Документ ВОЗ. – Женева, 2006–2015.
35. Глотов А.В., Потуданская М.Г. Основы иммунологии, иммуногенетики и иммунобиотехнологии [Электронный ресурс]: учеб. пособие. – Ч. 1. Общая иммунология. – Омск: Омский гос. ун-т, 2009. – 119 с. – URL: <http://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=237156> (дата обращения: 21.11.2016).
36. Гогсадзе Л.Г., Манухин И.Б., Пономарева Ю.Н. Клиническая значимость иммуноморфологического исследования рецепторов эстрогенов и прогестерона в комплексной диагностике хронического эндометрита // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2013. – С. 284–285.
37. Государственный реестр лекарственных средств содержит перечень отечественных и зарубежных лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации. 2018 [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/0230e3442a56e06d1fcebddd2ccb8d20f7539209f/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/0230e3442a56e06d1fcebddd2ccb8d20f7539209f/) (дата обращения: 16.12.2018).
38. Гриневич В.Б., Захарченко М.М. Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека и способы коррекции его нарушений // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2003. – № 3. – С. 13–20.
39. Данилова О.П. Микрофлора женских половых путей. – СПб., 2004. – 93 с.
40. Дёмин А.В. Популяционные показатели качества жизни женщин 65–74 лет, проживающих на Европейском Севере России [Электронный ресурс] // Мо-

- лодой ученый. – 2015. – № 21. – С. 261–269. – URL: <https://m-luch.ru/archive/101/22786/>! (дата обращения: 12.12.2018).
41. Добрынин В.М., Каргальцева Н.М., Добрынина И.А. Микробиологическая диагностика гнойно-септических инфекций. – СПб.: Медицина, 1996. – 39с.
  42. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 7–10.
  43. Европейское руководство по ведению больных с патологическими выделениями из влагалища совместно с ВОЗ / European (IUSTI/ WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, 2011 [Электронный ресурс]. – URL: [www.iusti.ru](http://www.iusti.ru) (дата обращения: 12.12.2018).
  44. Елисеева Д.Д., Завалишин И.А., Караулов А.В. Роль регуляторных Т-клеток в развитии аутоиммунных нарушений при рассеянном склерозе // Вестник РАМН. – 2012. – 3. – С. 68–74.
  45. Ермолова Н.В. Значение нарушений процессов клеточной регуляции в развитии наружного генитального эндометриоза // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 3. – С. 33–36.
  46. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
  47. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: клинические лекции / под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс, 2000.
  48. Заварин В.В., Калинин М.Н., Радьков О.В. Роль межгенных взаимодействий вазоактивных генов в формировании предрасположенности к преэклампсии // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11-1. – С. 36–38.
  49. Захарова Ю.А. Использование препаратов бактериофагов у беременных с пиелонефритом: дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2004. – 133 с.
  50. Захарова Ю.А. Способ видовой дифференциальной диагностики стрептококков группы В и группы D: Патент на изобретение RUS 2327161.
  51. Захарова Ю.А. Способ видовой микробиологической диагностики условно-патогенных энтеробактерий: Патент на изобретение RUS 2327160 .



52. Захарова Ю.А., Фельдблюм И.В., Николаева А.М. Способ видовой дифференциальной диагностики стафилококков: Патент на изобретение RUS 2331073; 03.07.2006.
53. Здравоохранение в России [Электронный ресурс]: стат. сб. – М.: Росстат, 2018. – URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc\\_1135087342078](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1135087342078) (дата обращения: 12.08.2018).
54. Иммунные механизмы регуляции формирования фетоплацентарного комплекса / И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, И.В. Данькова, О.Л. Селиванов // Перинатология. – 2008. – 52(12). – С. 80–85.
55. Иммунология: практикум: учеб. пособие / Л.В. Ковальчук [и др.]. – 2010. – 176 с.
56. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО / В.С. Корсак, О.В. Забелкина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С. 39–42.
57. Ищенко Л.С. Клинико-морфологические аспекты и пути оптимизации терапии хронического эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2007. – 25 с.
58. Калинина Н.М. Хронический эндометрит. Подходы к диагностике и терапии // Consilium Medicum. – 2015. – 17 (6).
59. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А. Подготовка к беременности женщин с гипоплазией эндометрия // Гинекология. – 2014. – № 5. – С. 62–67.
60. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
61. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника / Е.Ю. Валуйских, И.О. Светлова, С.А. Курилович [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 68–77.
62. Клинические рекомендации МЗ РФ по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (версия 2015-02). – URL:

- [http://www.biovitrum.ru/files/klinicheskie\\_rekomendacii\\_opredeleniya\\_chuvstvitel\\_nosti\\_versiya\\_2015\\_02.pdf](http://www.biovitrum.ru/files/klinicheskie_rekomendacii_opredeleniya_chuvstvitel_nosti_versiya_2015_02.pdf) (дата обращения: 12.12.2018).
63. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 63–70.
  64. Комплексное лечение хронического эндометрита: клинико-морфологическое обоснование использования физиотерапии / В.Н. Серов, Е.А. Коган, Е.С. Силантьева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 3. – С. 46–50.
  65. Костюкевич О.И., Симбирцева А.С. Роль кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей // Гастроэнтерология. – 2016. – № 11. – С. 713–720.
  66. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: патогенез, диагностика и лечебная тактика // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – 5(7). – С. 76–81.
  67. Кулаков В.И., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 5. – С. 7–10.
  68. Левкович М.А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – 3. – С. 37–40.
  69. Лузин А.А. Оптимизация врачебной тактики у женщин с аномальными маточными кровотечениями, ассоциированными с хроническим эндометритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2009. – 23 с.
  70. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 176 с.
  71. Мальцева Л.И., Шарипова Р.И., Железова М.Е. Хронический эндометрит – смена привычных представлений // Практическая медицина. – 2018. – № 6. – С. 99–105.

72. Маматиева М.А. Оценка метаболического резерва фагоцитов и антиоксидантной активности крови при привычном невынашивании беременности в I триместре: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 28 с.
73. Матриксные металлопротеиназы [Электронный ресурс]. – URL: [http://laboratory.rusmedserv.com/files/43\\_MMP.pdf](http://laboratory.rusmedserv.com/files/43_MMP.pdf). (дата обращения: 26.12.2011).
74. Медицинская микология: руководство / В.А. Андреев, А.В. Зачиняева, А.В. Москалев, В.Б. Сбойчаков; под ред. В.Б. Сбойчакова. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.
75. Мелкозерова О.А. Патогенетические аспекты нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами и методы их коррекции: дис. ... д-ра мед. наук. – Екатеринбург, 2017. – 424 с.
76. Меньшикова Е.М. Применение внутривлагалищного ультрафонофореза глутоксима у больных с хроническим сальпингоофоритом при наличии синдрома хронической тазовой боли: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – С104
77. Мечников И.И. Этюды оптимизма. – М.: Наука, 1964.
78. Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертензии // Кардиология. – 2000. – № 3. – С. 68–76.
79. Михайлова Ю.В. Клиническое значение цитокинового профиля и способы его медикаментозной коррекции у женщин с несостоявшимся выкидышем: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2007. – 23 с.
80. Михнина Е.А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2009. – 40 с.
81. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е.А. Коган, Т.А. Демура, В.Я. Водяной, А.В. Шуршалина // Архив патологии. – 2012. – 74 (3). – С. 15–17.

82. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием / В.С. Бессмертная, М.В. Самойлов, К.Г. Серебренникова, И.И. Бабиченко // Архив патологии. – 2008. – 70 (4). – С. 31–34.
83. Московенко Н.В. Сочетанные заболевания органов малого таза у женщин репродуктивного возраста: авторефер. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2013. – 43 с.
84. Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 7–10.
85. Назаренко Т.А., Дубницкая Л.В. Возможности энзимотерапии хронических эндометритов у пациенток репродуктивного возраста // Проблемы репродукции. – 2007. – № 6. – С. 25–28.
86. Наумов. А.В. Роль нарушений процессов метилирования обмена метионина в патогенезе заболеваний человека // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2007. – № 1(17). – С. 4–7.
87. Нормальная физиология: учеб. / под ред. акад. РАМН К.В. Судакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 880 с.
88. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08: утв. главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г. – М., 2009. – 41 с.
89. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85 [Электронный ресурс]. – URL: [www.libussr.ru/doc\\_ussr/usr\\_12667.htm](http://www.libussr.ru/doc_ussr/usr_12667.htm). (дата доступа: 06.07.2017).
90. Овчарук Э.А., Хадарцева К.А. Бактериологическая и гистологическая диагностика хронического эндометрита при бесплодии // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 1. – С. 181–182.

91. Овчарук Э.А., Хадарцева К.А., Овчарук В.Л. Хронические аутоиммунные эндометриты, диагностика и лечение (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1.
92. Определитель нетривиальных патогенных грамотрицательных бактерий (аэробных и факультативно-анаэробных): пер. с англ. / Р. Вейант, У. Мосс, Р. Уивер [и др.]. – М.: Мир, 1999. – 791 с.
93. Оптимизация результатов программ ЭКО при использовании экзогенного оксида азота для повышения рецептивности эндометрия / Н.Г. Грищенко, Ю.А. Котлик, Т.Л. Весич [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 80–82.
94. Падруль М.М., Захарова Ю.А., Кобаидзе Е.Г. Способ диагностики микробного фактора при хроническом неспецифическом эндометрите // Изобретения. Полезные модели: официальная регистрация в гос. реестре изобретений Российской Федерации 07.07.2017 г. Номер изобретения № 2624855.
95. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2003. – 188 с.,
96. Перечень маркеров генного полиморфизма, отвечающих за особенности мутагенной активности техногенных химических факторов: методические рекомендации МР 4.2.0075-13 от 20.08.2013 / Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, А.В. Кривцов [и др.]; ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии». – М., 2013.
97. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 47с.
98. Пиманов С.И. Американские рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени: кое-что проясняется // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2012. – № 2. – С. 92–96.

99. Подготовка эндометрия к программам ВРТ у пациенток с бесплодием / К.Г. Серебренникова, Е.П. Кузнецова, Е.С. Ванке [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. – № 4. – С. 62–67.
100. Полиморфизм рецепторов врожденного иммунитета / А.М. Иванов, А.В. Апчел, Т.А. Камилова [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. – 1(25). – С. 172–184.
101. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, Н.И. Коршунов, А.П. Ребров, В.Н. Сороцкая // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 1. – С. 36–44.
102. Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 237–243.
103. Применение бактериофагов при лечении хронического эндометрита / М.М. Падруль [и др.] // Материалы V Российского форума «Мать и дитя». – М., 2003. – С. 287.
104. Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО / Е.В. Дюжева, Е.А. Коган, Е.А. Калинина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7–2.
105. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения. Эффективная фармакотерапия / И.В. Кузнецова, Н.С. Землина, Т.Н. Рашидов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1 (5). – С. 42–49.
106. Провоспалительные цитокины и их роль в генезе привычного невынашивания беременности / В.Е. Радзинский [и др.] // Гинекология. – 2004. – Т. 06, № 6.
107. Протокол ведения больных – дисбактериоз кишечника: Приказ МЗ РФ. Отраслевой стандарт. № 231 от 09-06-2003. – 74 с.
108. Птицина С.Н. Уникальная роль адеметионина в метаболизме клетки и его фармакологический потенциал // Фарматека. – 2010. – № 20(213). – С. 24–34.

109. Радзинский В.Е. Репродуктивная инфектология XXI века // Status Praesens. – 2013. – 16 (5). – С. 33–36.
110. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике: клинические рекомендации МЗ РФ. – М., 2014. – 39 с.
111. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. – М., 2000. – 582 с.
112. Роль панорамной и микрогистероскопии в диагностике хронического эндометрита / Н.М. Подзолкова, Т.Г. Бархина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 6. – С. 41–45.
113. Роль толл-подобных рецепторов в патогенезе послеродового эндометрита / О.П. Лебедева, Н.И. Самборская, СП. Пахомов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 55–59.
114. Рудакова Е.Б., Лобода О.А. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения // Лечащий врач. – 2012. – № 11.
115. Ружи́ло О.С., Дивакова Т.С. Влияние полиморфных вариантов генов рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом PPAR $\alpha$  и PARGC1A, на развитие синдрома поликистозных яичников // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12, №3. – С. 78–82.
116. Руководство по урологии / под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1024 с.
117. Рыжакова О.С. Итерстициальная коллагеназа (ММП-1) и ее эндогенные регуляторы при трансформации фибробластов геном E7 вируса папилломы человека 16-го типа (HPV16): автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2008.
118. Сенников С.В., Силков А.Н. Методы определения цитокинов // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 22–27.
119. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Патофизиология воспалительного процесса. – Иркутск: ИГМУ 2014. – 82 с.
120. Серов В.Н., Царегородцева М.В., Кожин А.А. Клинико-иммунологические факторы в формировании аутоиммунной овариальной недостаточности воспалительного генеза // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 28–33.

121. Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Капустина М.В. Лечение пациенток с хроническим эндометритом перед проведением экстракорпорального оплодотворения // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 80–82.
122. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – 2. – С. 62–64.
123. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 536 с.
124. Силантьева Е.С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 48 с.
125. Силивончик Н.Н., Адаменко Е.И., Богущ Л.С. Адеметионин: физиологические эффекты и применение в лечении заболеваний печени // Медицинские новости. – 2017. – № 2. – С. 15–21.
126. Современные возможности диагностики хронического эндометрита / В.Н. Эллиниди [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. LII, вып. 3. – С. 64–68
127. Соломатина Л.В. Роль хронического системного воспаления в патогенезе терминальной почечной недостаточности у пациентов, получающих заместительную терапию программным гемодиализом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2012.
128. Спирина Ю.В. Комбинированная терапия хронического эндометрита у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2009. – 24 с.
129. Способ лечения хронического неспецифического эндометрита: Патент на изобретение № 2603624; зарег. в Гос. реестре изобретений РФ. МПК А61Л 35/76 (2005.01) А 61Р 15/00 (2006.01) / Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М., Захарова Ю.А.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера МЗРФ; № 2015147467/15; завл. 03.11.2015; опубл. 27.11.2016. – Бюл. № 33.



130. Способы повышения фертильности женщин с нарушенным менструальным циклом / В.Н. Морозов, К.А. Хадарцева, Ю.В. Карасева, В.Н. Дармограй, В.И. Морозова // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 2. – С. 78–79.
131. Сташкевич Д.С., Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: учеб. пособие. – Челябинск: Цицеро. – 82 с.
132. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года: Распоряжение от 25.09.2017 г. №2045-р.
133. Структурная характеристика рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева, И.Г. Хелашвили, Л.Е. Мирошниченко // Уральский медицинский журнал. – 2013. – 109 (4). – С. 60–64.
134. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64.
135. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. Предпосылки для фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2002. – 2. – С. 19–26.
136. Техника сбора и транспортировки биоматериалов в микробиологические лаборатории: метод. указания № 4.2.2039-05 [Электронный ресурс]. – URL: <http://rospotrebnadzor.ru/> (дата обращения: 12.12.2018).
137. Федотчева Т.А., Одинцова Е.В., Шимановский Н.Л. Молекулярные механизмы цитостатического и химиосенсибилизирующего действия гестагенов // Вестник РАМН. – 2010. – № 9. – С. 42–49.
138. Функциональная значимость полиморфизма генов AroE и SOD2 в формировании хронической HCV-инфекции / Н.А. Семёнова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – 13. – С.64–69.

139. Хавкин А.И. Микрофлора и развитие иммунной системы // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – 11(5). – С. 86–89.
140. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология: атлас. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2011. – 624 с.
141. Хантимерова Э.Ф. Распространенность, клиничко-генетические особенности атопического дерматита и крапивницы в Республике Башкортостан: дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2015. – С. 58–59.
142. Ходжаева З.С., Мусиенко Е.В. Клиничко-патогенетическое обоснование исследования секреции ангиогенных факторов в лютеиновую фазу менструального цикла у женщин с повторными потерями беременности в анамнезе // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 61–65.
143. Хронический эндометрит – проблема и решения [Электронный ресурс] / А.З. Хашукоева, Н.Д. Водяник, С.А. Хлынова [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – URL: <http://www.lvrach.ru/2012/03/15435375/>. (дата обращения: 12.12.2018).
144. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение / Н.В. Заронченцева, А.К. Аршакян, Н.С. Меньшикова, Ю.П. Титченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – 5. – С. 21–27.
145. Цитокиновый контроль иммунной системы. Местное действие цитокинов. Механизм действия цитокинов на иммунитет [Электронный ресурс]. – URL: <http://meduniver.com/Medical/Physiology/353.html> MedUniver (дата обращения: 12.12.2018).
146. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких / Е.Ф. Чернушенко, Л.П. Кадан, О.Р. Панасюкова [и др.] // Украинский пульмонологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 39–43.
147. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 361–368.
148. Черешнев В.А., Морова А.А., Рямзина И.П. Биологические законы и жизне-способность человека. – Россия; Чехия, 2000. – 168 с.

149. Шагербиева Э.А. Применение бегущего магнитного поля при подготовке к беременности пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 25 с.
150. Шемеровский А.К. Роль глутоксима в химиотерапевтическом и хирургическом лечении рака молочной железы: автореф. ... канд. мед. наук. – СПб., 2013.
151. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – № 1. – С. 61–66.
152. Шендеров Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. – М.: ДеЛи Принт, 2008. – 319 с.
153. Шилов В.Н. Молекулярные механизмы структурного гомеостаза. – М.: Интерсигнал, 2006. – 288 с.
154. Шишканова О.Л. Оптимизация тактики лечения хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции с использованием импульсной электротерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 25 с.
155. Шуршалина А.В., Дубницкая Л.В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 1. – С. 7–10.
156. Шуршалина А.В., Ежова Л.С., Силантьева Е.С. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 6. – С. 54–56.
157. Эпителиальные клетки женского репродуктивного тракта как компонент врожденной иммунной системы / В.И. Щербаков, Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева, А.Н. Трунов, Л.А. Трунова // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 133–139.
158. Ярилин А.А. Иммунология: учеб. для вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 749 с.
159. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, вып. 1. – С. 113–125.

160. A charged polymannose-containing fraction of Aloe vera gel inhibits binding of *Helicobacter pylori* to salivary mucin / W. Van Dijk [et al.] // Document on file 2 QR research. – 2004. – P. 1–17.
161. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature / P. Diaz-Gimeno, J.A. Horcadas, J.A. Martinez-Conejero [et al.] // Fertil. Steril. – 2011. – 95. – P. 50–60(60.e1–15).
162. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing / J. Qin, R. Li, J. Raes [et al.] // Nature. – 2010. – Vol. 464. – P. 59–65.
163. A microbial perspective of human developmental biology / M.R. Charbonneau, L.V. Blanton, D.B. DiGiulio [et al.] // Nature. – 2016. – 535. – P. 48–55.
164. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes / R. Romero, J. Miranda, T. Chaiworapongsa [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2014. – 71. – P. 330–358.
165. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulation in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / M. Matteo, E. Cicinelli [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2009. – Vol. 61. – P. 322–329.
166. Achilles S.L., Amortegui A.J., Wiesenfeld H.C. Endometrial plasma cells: do they indicate subclinical pelvic inflammatory disease? // Sex Transm Dis. – 2005. – 32. – P. 185–188.
167. Adgeboeva P.A., Pey Y., McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis // Hum Pathol. – 2010. – Vol. 41. – P. 33–37.
168. AGO Breast committee diagnosis and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer (2018) [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.a-go-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/201803/EN/AGO\\_2018\\_PDF\\_English\\_with\\_References.zip](https://www.a-go-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/201803/EN/AGO_2018_PDF_English_with_References.zip) (дата обращения: 01.04.2018).
169. Akira S. Mammalian Toll-like receptors // Curr Opin Immunol. – 2003. – 15. – P. 5–11.

170. Alterations of microbiota in urine from women with interstitial cystitis / H. Siddiqui, K. Lagesen, A.J. Nederbragt [et al.] // BMC Microbiol. – 2012. – 12. – P. 205.
171. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / C. Di Pietro, E. Cicinelli, M.R. Guglielmino [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2013. – 69. – P. 509–517.
172. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis / V. Pinto, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // Fertil Steril. – 2015. – 103. – P. 1049–1052.
173. Altomare I., Adler A., Aledort L.M. The 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature // Thromb. – 2007. – J 5. – P. 17.
174. An exonic peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  coactivator-16 variation may mediate the resting energy expenditure through a potential regulatory role on important gene expression in this pathway / K. Mirzaei [et al.] // J Nutrigenet Nutrigenomics. – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 59–71.
175. Analysis of codon 72 polymorphism of the TP53 gene in infertile women with and without endometriosis / B. Bianco, D.M. Christofolini, A. Brandes [et al.] // Rev Bras Ginecol Obstet. – 2011. – 33. – P. 37–42.
176. Angelopoulos T.J., Lowndes J. ApoE genotype: impact on health, fitness and nutrition // World Rev Nutr Diet. – 2008. – 98. – P. 77–93.
177. Ansbacher R., Boyson W.A., Morris J.A. Sterility of the uterine cavity // Am J Obstet Gynecol. – 1967. – 99. – P. 394–396.
178. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity / J. Thinkhamrop, G.J. Hofmeyr, O. Adetoro [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – CD002250
179. Anti-inflammatory treatments for chronic diseases: a review / D. Laveti, M. Kumar, R. Hemalatha [et al.] // Inflamm Allergy Drug Targets. – 2013. – 12(5). – P. 349–361.

180. Apolipoprotein E induces antiinflammatory phenotype in macrophages / D. Baitsch, H.H. Bock, T. Engel [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2011. – 31(5). – P. 1160–1168.
181. Apolipoprotein E-mediated immune regulation in sepsis / O.M. Kattan, F.B. Kasravi, E.L. Elford [et al.] // *J Immunol.* – 2008. – 181(2). – P. 1399–1408.
182. Application of environmental scanning electron microscopy for study of biofilms in medical devices / A. Trinidad, A. Ibanez, D. Gomez [et al.] // *Microscopy: science technology application education.* – Spain: Fromatex Research Center, 2010.
183. Assessment of in vitro antioviulatory activities of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and comparison with in vivo reproductive toxicities of medaka (*Oryzias latipes*) / H. Yokota, S. Eguchi, S. Hasegawa [et al.] // *Environ Toxicol.* – 2016. – 31(12). – P. 1710–1719. DOI: 10.1002/tox.22173.
184. Assessment of the lower urinary tract microbiota during symptom flare in women with urologic chronic pelvic pain syndrome: A MAPP Network Study / J.C. Nickel, A. Stephens, J.R. Landis [et al.] // *The MAPP Research Network PII.* – S0022-5347(15)04883-1. DOI: 10.1016/j.juro.2015.09.075.
185. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis / E. Gillet, J.F.A. Meys, H. Verstraelen [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – 7. – P. e45201.
186. Association between ESR1 PvuII, XbaI, and P325P polymorphisms and breast cancer susceptibility: a meta-analysis / Y. Zhang, M. Zhang, X. Yuan [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2015. – 21. – P. 2986–2996. DOI: 10.12659/MSM.894010.
187. Association of angiogenic cytokines (VEGF-A and VEGF-C) and clinical characteristic in women with unexplained recurrent miscarriage / A. Bagheri, P. Kumar, A. Kamath, P. Rao // *Bratisl Lek Listy.* – 2017. – 118(5). – P. 258–264.
188. Association of anticardiolipin antibody and C677T in methylenetetrahydrofolate reductase mutation in women with recurrent spontaneous abortions: a new path to thrombophilia? / E. Couto, R. Barini, R. Zaccaria [et al.] // *Sao Paulo Med J.* – 2005. – 123. – P. 15–20.

189. Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis / A. Sazci, G. Akpınar, C. Aygun [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 53. – P. 218–224.
190. Association of estrogen-related polymorphisms with age at menarche, age at final menstrual period, and stages of the menopausal transition / E.S. Mitchell, F.M. Farin, P.L. Stapleton [et al.] // *Menopause.* – 2008. – 15. – P. 105–111. DOI: 10.1097/gme.0b013e31804d2406
191. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis / Y. Cao, J. Xu, Z. Zhang [et al.] // *Gene.* – 2013. – 514(2). – P. 105–111.
192. Autopsy and postmortem examination case study on genetic risk factors for cardiac death: polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp variant and T-786C mutation, human paraoxonase 1 (PON1) gene and alpha2beta-adrenergic receptor gene / K. Ameno, S. Ameno, H. Kinoshita [et al.] // *Vojnosanit Pregl.* – 2006. – 63(4). – P. 357–361.
193. Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease // *NIH Public Access Future Cardiol.* – 2010. – Vol. 6 (5). – P. 657–691.
194. Azhar S., Kelley G. PPAR $\alpha$ : its role in the human metabolic syndrome // *Future Lipidol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 31–53.
195. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor / J.H. Steel, S. Malatos, N. Kennea [et al.] // *Pediatr Res.* – 2005. – 57. – P. 404–411.
196. Bayer-Garner I.B., Nickell J.A., Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis // *Arch Pathol Lab Med.* – 2004. – 128. – P. 1000–1003.
197. Benadiva C.A. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization // *Fertil Steril.* – 2010. – 93. – P. 437–441.

198. Binning metagenomic contigs by coverage and composition / J. Alneberg, B.S. Bjarnason, I. de Bruijn [et al.] // *Nat Methods*. – 2014. – 11. – P. 1144–1146.
199. Bird T.D. Apolipoprotein E genotyping in the diagnosis of Alzheimer's disease: a cautionary view // *Ann. Neurol.* – 1995. – 38. – P. 2–4.
200. Bond G.L., Levine A.J. A single nucleotide polymorphism in the p53 pathway interacts with gender, environmental stresses and tumor genetics to influence cancer in humans // *Oncogene*. – 2007. – 26. – P. 1317–1323.
201. Bonefont-Rousselot D. Antioxidant and anti-AGE therapeutics: evaluation and perspectives // *O Soc Biol*. – 2001. – Vol. 195, № 4.
202. Brubaker L., Wolfe A. The urinary microbiota: a paradigm shift for bladder disorders? // *Curr Opin Obstet Gynecol*. – 2016. – 28. – P. 407–412.
203. Brubaker L., Wolfe A.J. The new world of the urinary microbiota in women // *Am J Obstet Gynecol*. – 2015. – 213. – P. 644–649.
204. Buckley C.H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. – Arnold, 2002.
205. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability / F. Colotta, P. Allavena, A. Sica [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2009. – 30(7). – P. 1073–1081.
206. CDC. Pelvic Inflammatory Disease (PID). – Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, 2015.
207. Chambers G.M., Adamson D., Eijkermans M.J.C. Acceptable cost for the patient and society // *Fertil Steril*. – 2013. – 100. – P. 319–327.
208. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice / P.D. Cani, R. Bibiloni, C. Knauf [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – 57. – P. 1470–1481.
209. Changes in symptoms during urologic chronic pelvic pain syndrome symptom flares: Findings from one site of the MAPP Research Network / S. Sutcliffe, G.A. Colditz, R. Pakpahan [et al.] // *Neurourol Urodyn*. – 2013. – Nov 23. DOI: 10.1002/nau.22534.



210. Characterisation of the human uterine microbiome in nonpregnant women through deep sequencing of the 16S rRNA gene / H. Verstraelen, R. Vilchez-Vargas, F. Desimpel [et al.] // *PeerJ*. – 2015. – 4. – P. e1602
211. Characteristics of microecological disturbances during endometritis / E.V. Glukhova, S.V. Chercasov, A.V. Sgibnev, O.V. Bukharin // *Zh Microbiol Epidemiol Immunobiol*. – 2009. – № 4. – P. 93–96.
212. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods / X. Zhou, S.J. Bent, M.G. Schneider [et al.] // *Microbiol Read Engl*. – 2004. – 150 (Pt 8). – P. 2565–2573.
213. Chemoprevention of aflatoxin B1 hepatocarcinogenesis by coumarin, a natural benzopyrone that is a potent inducer of aflatoxin B1-aldehyde reductase, the glutathione S-transferase A5 and P1 subunits, and NAD(P)H:quinone oxidoreductase in rat liver / V.P. Kelly, E.M. Ellis, M.M. Manson [et al.] // *Cancer Res*. – 2000. – 60. – P. 957–969.
214. Chromosomal integration of humanherpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection / C.B. Hall, M.T. Caserta, K. Schnabel [et al.] // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 122(3). – P. 513–520.
215. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli, V. Pinto [et al.] // *Reprod Sci*. – 2014. – 21. – P. 640–647.
216. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis / P.E. Bouet, H. El Hachem, E. Monceau [et al.] // *Fertil Steril*. – 2016. – 105. – P. 106–110.
217. Chronic endometritis: a combined histopatologic and clinical review of cases from 2002 to 2007 / M. Smith, K.A. Hagerty, B. Skipper, T. Bocklage // *Int J Gynecol Pathol*. – 2010. – Vol. 29. – P. 44–50.
218. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, anyd bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies /

- E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti [et al.] // *Fertil Steril.* – 2008. – 89. – P. 677–684.
219. Chronic endometritis: potential cause of Infertility and obstetric and neonatal complications / K. Kitaya, H. Matsubayashi, K. Yamaguchi [et al.] // *Am JReprod Immunol.* – 2016. – 75. – P. 13–22.
  220. Cloning and characterization of IL-17B and IL-17C, two new members of the IL-17 cyto-kine family / H. Li, J. Chen, A. Huang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 773–778.
  221. Cloning and crystal structure of haematopoietic prostaglandin D synthase / Y. Kanaoka, H. Ago, E. Inagaki [et al.] // *Cell.* – 2007. – 90. – P. 1085–1095.
  222. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis / R. Verhelst, H. Verstraelen, G. Claeys [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2004. – 4. – P. 16.
  223. Collins S.M., Surette M., Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2012. – 10 (11). – P. 735–742.
  224. Colonization of second-trimester placenta parenchyma / A.B. Onderdonk, J.L. Hecht, T.F. McElrath [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2008. – 199. – P. 52.e1–10.
  225. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / C.M. Mitchell, A. Haick, E. Nkwopara [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 212. – P. 611–619.
  226. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis / K. Kitaya, Y. Tada, T. Hayashi [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2014. – 72. – P. 386–391.
  227. Contemporary management of the painful bladder: a systematic review / A. Giannantoni, V. Bini, R. Dmochowski [et al.] // *Eur Urol.* – 2012. – 61. – 29.2011.

228. Correlation between bladder pain syndrome/interstitial cystitis and pelvic inflammatory disease / Shiu-Dong Chung, Chao-Hsiang Chang, Peir-Haur Hung [et al.] // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94, № 46. – P. 1–5.
229. Coupling between cyclooxygenases and prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  synthase. Detection of an inducible, glutathione-activated, membrane-bound prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$ -synthetic activity / K. Nakashima, N. Ueno, D. Kamei [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2003. – 1633. – P. 96–105.
230. Crum C.P., Hornstein M.D., Stewart E.A. Evaluation of cyclic endometrium and benign endometrial disorders // *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. – 2006. – P. 441–491.
231. Cua D.J., Sherlock J., Chen Y. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain // *Nature*. – 2003. – № 3. – P. 744–748.
232. Culture-independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis / P.D. Scanlan, F. Shanahan, Y. Clune [et al.] // *Environ Microbiol.* – 2008. – Vol. 10(3). – P. 789–798.
233. Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis / T. Starnes, H.E. Broxmeyer, M.J. Robertson, R. Hromas // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 169. – P. 642–646.
234. Cutting edge: IL-17F, a novel cytokine selectively expressed in activated T cells and monocytes, regulates angiogenesis and endothelial cell cytokine production / T. Starnes, M.J. Robertson, G. Sledge [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – P. 4137–4140.
235. Cytokine expression in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C / Y. Logadottir, D. Delbro, M. Fall [et al.] // *J Urol.* – 2014. – 192. – P. 1564–1568.
236. Darbro B.W., Petroelje B.K., Doern G.V. *Lactobacillus delbrueckii* as the cause of urinary tract infection // *J Clin Microbiol.* – 2009. – 47. – P. 275–277. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01630-08>

237. Das B., Ronda J., Trent M. Pelvic inflammatory disease: improving awareness, prevention, and treatment // *Trent Infection and Drug Resistance*. – 2016. – 9. – P. 191–197.
238. Davies J. In a map for human life, count the microbes, too // *Science*. – 2001. – 291. – P. 2316.
239. Debreceeni B., Debreceeni L. The role of homocysteinelowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease // *Cardiovasc Ther*. – 2014. – 32 (3). – P. 130–138.
240. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy / E. Cicinelli, L. Resta [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol*. – 2005. – Vol. 12. – P. 514–518.
241. Determination of cytokine protein levels in cervical mucus samples from young women by a multiplex immunoassay method and assessment of correlates / J.A. Lieberman, A.B. Moscicki, J.L. Sumerel [et al.] // *Clin Vaccin Immunol*. – 2008. – 15. – P. 49–54.
242. Development, cy-tokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells / N.J. Wilson, K. Boniface, J.R. Chan [et al.] // *Nat. Immunol*. – 2007. – Vol. 8. – P. 950–957.
243. Diabetes, medical comorbidities and couple fecundity / M.L. Eisenberg, R. Sundaram, J. Maisog, G.M. Buck Louis // *Hum Reprod*. – 2016. – 31. – P. 2369–2376.
244. Differential regulation of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 by activated protein C relevance to inflammation in rheumatoid arthritis / M. Xue [et al.] // *Arthritis Rheumatism*. – 2007. – Vol. 56, № 9. – P. 2864–2874.
245. DiGiulio D.B. Diversity of microbes in amniotic fluid // *Semin Fetal Neonatal Med*. – 2012. – 17. – P. 2–11.
246. Distinct regulation of in-terleukin-17 in human T helper lymphocytes / Z. Chen, C.M. Tato, L. Muul [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2007. – Vol. 56. – P. 2936–2946.

247. Do short-term markers of treatment efficacy predict long-term sequelae of pelvic inflammatory disease? / G.M. Trautman, K.E. Kip [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2008. – P. 1–7.
248. Drekonja D.M., Johnson J.R. Urinary tract infections // *Primary Care.* – 2008. – 35. – P. 345–367.
249. Dyall S.C., Michael-Titus A.T. Neurological benefits of omega-3 fatty acids // *NeuroMolecular Medicine.* – 2008. – Vol. 10. – P. 219–235. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12017-008-8036-z>
250. Dyslipidemia inhibits Toll-like receptor-induced activation of CD8alpha-negative dendritic cells and protective Th1 type immunity / A.T. Shamshiev, F. Ampenberger, B. Ernst [et al.] // *J Exp Med.* – 2007. – 204(2). – P. 441–452.
251. Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci // *Nature.* – 2007. – 447. – P. 1087–1093.
252. Eckert L.O., Hawes S.E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – 186 (4). – P. 690–695.
253. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: A meta-analysis of genetic studies and randomised trials / M.V. Holmes, P. Newcombe, J.A. Hubacek [et al.] // *The Lancet.* – 2011. – 378. – P. 584–594.
254. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: The CSPPT randomized clinical trial / Y. Huo, J. Li, X. Qin [et al.] // *JAMA.* – 2015. – 313. – P. 1325–1335.
255. Ekanem I.A., Ekanem A.D. Endometrial pathology associated with infertility among Nigerian women // *Niger Postgrad Med J.* – 2006. – Vol. 13. – P. 344–347.
256. Elevated matrix metalloproteinase-9 in patients with systemic Sclerosis / W.-U. Kim [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7. – P. R71–R79.
257. Eliakim R., Sherer D.M. Celiac disease: fertility and pregnancy // *Gynecol Obstet Invest.* – 2001. – 51. – P. 3–7.

258. Endocrine autoimmune diseases and female infertility / A. Sen, V.A. Kushnir, D.H. Barad, N. Gleicher // *Nat Rev Endocrinol.* – 2014. – 10. – P. 37–50.
259. Endometrial bacteria in asymptomatic, nonpregnant women / D.L. Hemsell, V.L. Obregon, M.C. Heard, B.J. Nobles // *J Reprod Med.* – 1989. – 34. – P. 872–874.
260. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit / J.M. Franasiak, M.D. Werner, C.R. Juneau [et al.] // *Assist Reprod Genet.* – 2016. – 33. – P. 129–136.
261. Endometrial receptivity and human embryo implantation / N.A. Rashid, S. Lalitkumar, P.G. Lalitkumar, K. Gemzell-Danielsson // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2011. – 66, suppl. 1. – P. 23–30.
262. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: a nationwide cohort study / J.B. Mogensen, S.K. Kjaer, L. Mellemkjaer, A. Jensen // *Gynecol Oncol.* – 2016. – 143. – P. 87–92.
263. Endothelial nitric oxide synthase gene variants and haplotypes associated with an increased risk of idiopathic recurrent miscarriage / W.Y. Almawi, B.D. Guarino, M.A. Al-Sulaiti [et al.] // *Hum Fertil (Camb).* – 2013. – 16(3). – 2006. DOI: 10.3109/14647273.2013.806824.
264. Endothelial NO synthase genotype and risk of preeclampsia: a multicenter case-control study / N.C. Serrano [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 44. – P. 702–707.
265. ER, PR and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic non-specific endometritis / K. Mishra, N. Wadhwa [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2008. – Vol. 34. – P. 371–378.
266. Erythrocyte folate content and serum folic acid and homocysteine levels in preeclamptic primigravidae teenagers living at high altitude / P. Yanez, C.J. Vasquez, L. Rodas [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2013. – 288(5). – P. 1011–1015.
267. ESR1 rs9340799 is associated with endometriosis-related infertility and in vitro fertilization failure / D. D. Paskulin [et al.] // *Disease Markers.* – 2013. – Vol. 35, № 6. – P. 907–913.

268. Estradiol and selective estrogen receptor modulators differentially regulate target genes with estrogen receptors alpha and beta / M.Kian Tee, I. Rogatsky, C. Tzagarakis-Foster [et al.] // *Molecular Biology of the Cell*. – 2004. – 15. – P. 1262–1272.
269. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure / C.S. Bradshaw, S.N. Tabrizi, R.H. Read [et al.] // *J Infect Dis*. – 2006. – 193. – P. 336–345.
270. *European manual of clinical microbiology* / ed. G. Cornaglia, R. Courcoul, J.-L. Herrmann, G. Kahlmeter, H. Peigue-Lafeuille, J. Vila. – 1st ed. – 2012.
271. Evans-Hoeker E.A., Young S.L. Endometrial receptivity and intrauterine adhesive disease // *Semin. Reprod. Med.* – 2014. – Vol. 32, № 5. – P. 391–401.
272. Evidence for interaction between PPARG Pro12Ala and PPARGC1A Gly482Ser polymorphisms in determining type 2 diabetes intermediate phenotypes in overweight subjects / S.M. Ruchat [et al.] // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. – 2009. – Vol. 117, № 9. – P. 455–459.
273. Evidence for the presence of Toll-like receptor 4 system in the human endometrium / T. Hirata, Y. Osuga, Y. Hirota [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2005. – 90(1). – P. 548–556.
274. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure / I. Moreno, F.M. Codoner, F. Vilella [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2016. – 215. – P. 684–703.
275. Evolution of mammals and their gut microbes / R.E. Ley, M. Hamady, C. Lozupone [et al.] // *Science*. – 2008. – Vol. 320. – P. 1647–1651.
276. Expression and regulation of IL-22 in the IL-17-producing CD4+ T lymphocytes / Y. Chung, X. Yang, S.H. Chang [et al.] // *Cell Res*. – 2006. – Vol. 16. – P. 902–907.
277. Expression of estrogen receptor subtypes and neuronal nitric oxide synthase in neutrophils from women and men: regulation by estrogen / L. Molero, M. Garcia-Duran, J. Diaz-Recasens [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2002. – 56. – P. 43–51.

278. Expression of estrogen receptor-[alpha], estrogen receptor-[beta] and placental endothelial and inducible NO synthase in intrauterine growth-restricted and normal placentas / B. Schiessl, I. Mylonas, C. Kuhn [et al.] // Archives of Medical Research. – 2006. – 37. – P. 967–975.
279. Expression of toll-like receptors in human endometrial cells and cell lines / S.L. Young, T.D. Lyddon, R.L. Jorgerson [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. – 2004. – Vol. 52, iss. 1. – P. 67–73.
280. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients / H. Sokol, B. Pigneur, L. Watterlot [et al.] // PNAS. – 2008. – 105. – P. 16731–16736.
281. Failure of cefoxitin and doxycycline to eradicate endometrial Mycoplasma genitalium and the consequence for clinical cure of pelvic inflammatory disease / C.L. Haggerty, P.A. Totten [et al.] // Sex Transm Infect. – 2008. – Vol. 84. – P. 338–342.
282. Fels D.R., Koumenis C. HIF-1 $\alpha$  and p53: the ODDcouple? // Trends Biochem. Sci. – 2005. – 30. – P. 426–429.
283. Fertility-enhancing hysteroscopy surgery / S. Bettocchi, M.T. Achillarre, O. Ceci, S. Luigi // Semin Reprod Med. – 2011. – Vol. 29. – P. 75–82.
284. Finer G., Landau D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy // Lancet Infect Dis. – 2004. – 4. – P. 631–635.
285. First line treatment and relief of bacterial vaginosis-related vaginal complaints with metronidazole and multi-gyn actigel / T. Bojovic, D. Bojovic, F.B. Tour [et al.] // Eur. Obstet. Gynecol. – 2012. – 7. P. 107–110.
286. Folkman J. Angiogenesis // Annu. Rev. Med. – 2006. – 57. – P. 1–18.
287. Fontenot J.D., Rudensky A.Y. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T-cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3 // Nature Immunol. – 2005. – 6(4). – P. 331–337.
288. Fox C., Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes // Fertil Steril. – 2015. – 104. – P. 1358–1363.



289. Franasiak J.M., Scott R.T. Introduction: microbiome in human reproduction // *Fertil Steril.* – 2015. – 104. – P. 1341–1343.
290. Franasiak J.M., Scott R.T. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies // *Fertil Steril.* – 2015. – 104. – P. 1364–1371.
291. Gajer P., Ravel J., Goedert J.J. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study // *J. Transl. Med.* – 2012. – 10. – P. 253.
292. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment / G.C. Parkes, J. Brostoff, K. Whelan [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 1557–1567.
293. GATA3 acts upstream of FOXA1 in mediating ESR1 binding by shaping enhancer accessibility / V. Theodorou, R. Stark, S. Menon, J.S. Carroll // *Genome Res.* – 2013. – 23. – P. 12–22. DOI: 10.1101/gr.139469.112.
294. Genomic instability influences the transcriptome and proteome in endometrial cancer subtypes / J.K. Habermann, N.K. Bundgen, T. Gemoll [et al.] // *Mol. Cancer.* – 2011. – 10. – P. 132.
295. Gerberick F. [et al.] // *Steroids and Hormonal science.* – 2011. – Vol. 2, iss. 2.
296. Gleicher N., Vidali A., Barad D.H. Successful treatment of unresponsive thin endometrium // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95, № 2123. – P. 13–17.
297. Glutathione conjugation of bay- and fjordregion diol epoxides of polycyclic hydrocarbons by glutathione transferases M1-1 and P1-1 / K. Sundberg, M. Widersten, A. Seidel [et al.] // *Chem. Res. Toxicol.* – 1997. – 10. – P. 1221–1227.
298. Goukassian D.A., Gilchrest B.A. The interdependence of skin aging, skin cancer, and DNA repair capacity: a novel perspective with therapeutic implications // *Rejuvenation Res.* – 2004. – Vol. 7(3). – P. 175–185.
299. Granulocyte colony – stimulating factor administration for infertile women with thin endometrium in frozen embryo transfer program / Y. Li, P. Pan, X. Chen [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 381–385.

300. Green K.A., Zarek S.M., Catherino W.H. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract // *Fertil Steril.* – 2015. – 104. – P. 1351–1357.
301. Griffiths R., Barbour S. Lipoproteins and lipoprotein metabolism in periodontal disease // *Clin Lipidol.* – 2010. – 5(3). – P. 397–411.
302. Gut microbiota in health and disease / I. Sekirov, S.L. Russell, L.C. Antunes [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90. – P. 859–904.
303. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from nondiabetic adults / N. Larsen, F.K. Vogensen, F.W. van den Berg [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5. – e9085
304. Haplotype structure and selection of the MDM2 oncogene in humans / G.S. Atwal, G.L. Bond, S. Metsuyanin [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – 104. – P. 4524–4529.
305. Hengartner M.O. The biochemistry of apoptosis // *Nature.* – 2000. – Vol. 407. – P. 770–776.
306. High vaginal concentrations of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in women undergoing preterm labor / J.P. Menard, C. Mazouni, I. Salem-Cherif [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2010. – 115. – P. 134–140.
307. Hillier S., Marrazzo J., Holmes K.K. Bacterial vaginosis // *Sexually transmitted diseases* / Eds. K.K. Holmes, P.F. Sparling, V.E. Stamm [et al.]. – 4th ed. – New York: McGraw-Hill, 2008. – P. 737–768.
308. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status / C. Coutifaris, E.R. Myers, D.S. Guzick [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2004. – 82. – P. 1264–1272.
309. Holmes K.K., Stamm W.E., Sobel J.D. Lower genital tract infection syndromes in women // *Sexually Transmitted Diseases* / Eds. K.K. Holmes, P.F. Sparling, W.E. Stamm [et al.]. – 4th ed. – New York, McGraw-Hill, 2008. – P. 987–1016.
310. Homocysteine and stroke: Evidence on a causal link from mendelian randomization / J.P. Casas, L.E. Bautista, L. Smeeth [et al.] // *The Lancet.* – 2005. – 365. – P. 224–232.

311. Homocysteine lowering by folate-rich diet or pharmacological supplementations in subjects with moderate hyperhomocysteinemia / B. Zappacosta, P. Mastroiacovo, S. Persichilli [et al.] // *Nutrients*. – 2013. – 5. – P. 1531–1543.
312. Horcajadas J.A., Pellicer A., Simon C. Wide genomic analysis of human endometrial receptivity: new times, new opportunities // *Hum. Reprod.* – 2007. – Update 13. – P. 77–86.
313. Horizontal gene transfer regulation in bacteria as a «spandrel» of DNA repair mechanisms / S. Fall, A. Mercier, F. Bertolla [et al.] // *PLoS ONE*. – 2007. – Vol. 2(10). – P. e1055.
314. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss / S.H. Duncan, G.E. Lobley, G. Holtrop [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2008. – Vol. 32. – P. 1720–1724.
315. Human microbiome jumpstart reference strains consortium. A catalog of reference genomes from the human microbiome / K.E. Nelson, G.M. Weinstock, S.K. Highlander [et al.] // *Science*. – 2010. – Vol. 328. – P. 994–999.
316. Human microbiome project consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *Nature*. – 2012. – 486. – P. 207–214.
317. Hyperlipidemia impaired innate immune response to periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* in apolipoprotein E knockout mice / L. Lei, H. Li, F. Yan, Y. Xiao // *PLoS ONE*. – 2013. – 8(8). – P. e71849.
318. Iacomino G., Picariello G., D'Agostino L. DNA and nuclear aggregates of polyamines // *Biochim Biophys Acta (BBA) – Mol Cell Res.* – 2012. – 1823. – P. 1745–1755.
319. Iacopino A.M., Cutler C.W. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids // *J Periodontol.* – 2000. – 71(8). – P. 1375–1384.
320. Identification of muclass glutathione transferases M2-2 and M3-3 as cytosolic prostaglandin H synthases in the human brain / C.T. Beuckmann, K. Fujimori, Y. Urade, O. Hayaishi // *Neurochem. Res.* – 2000. – 25. – P. 733–738.

321. Identification of wild type and variants of oestrogen receptors in polymorphonuclear and mononuclear leucocytes / D. Stygar, P. Westlund, H. Eriksson, L. Sahlin // *Clinical Endocrinology*. – 2006. – 64. – P. 74–81.
322. Igarashi K., Kashiwagi K. Modulation of protein synthesis by polyamines // *IUBMB Life*. – 2015. – 67. – P. 160–169.
323. IL-17E, a novel proinflammatory ligand for the IL-17 receptor homolog IL-17Rh1 / J. Lee, W.H. Ho, M. Maruoka [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 2. – P. 1660–1664.
324. IL-23 induced in keratinocytes by endogenous TLR4 ligands polarizes dendritic cells to drive IL-22 responses to skin immunization / J. Yoon, J.M. Leyva-Castillo, G. Wang [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. – 2016. – Vol. 213(10). – P. 2147–2166.
325. Immunological modes of pregnancy loss: inflammation, immune effectors, and stress / J. Kwak-Kim, S. Bao, S.K. Lee [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2014. – 72. – P. 129–140.
326. Improved glucose metabolism following bariatric surgery is associated with increased circulating bile acid concentrations and remodeling of the gut microbiome / L. Kaska, T. Sledzinski, A. Chomiczewska, A. Dettlaff-Pokora, J. Swierczynski // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – 22 (39). – P. 8698–8719.
327. In search of candidate genes critically expressed in the human endometrium during the window of implantation / S. Mirkin, M. Arslan, D. Churikov [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – 20. – P. 2104–2117.
328. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota / K.J. Thomas-White, E.E. Hilt, C. Fok [et al.] // *Int Urogynecol J.* – 2016. – 27. – P. 723–730.
329. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in the ectopic endometrial tissue of women with endometriosis / T. Collette [et al.] // *Human Reproduction*. – 2006. – Vol. 21, № 12. – P. 3059–3067.

330. Increased level of matrix metalloproteinases 2 and 9 in the ripening process of the human cervix / D. Tygar, H. Wang, Y. Stjernholm Vladic [et al.] // *Biology of Reproduction*. – 2002. – 67. – P. 889–894.
331. Individualized medicine and the microbiome in reproductive tract / A.G. Braundmeier, K.M. Lenz, K.S. Inman [et al.] // *Front Physiol*. – 2015. – 6. – P. 97.
332. Inflammation and cancer: how hot is the link? / B.B. Aggarwal, S. Shishodia, S.K. Sandur, M.K. Pandey, G. Sethi // *Biochem Pharmacol*. – 2006. – 72(11). – P. 1605–1621.
333. Inflammatory consequences of the translocation of bacteria and endotoxin to mesenteric lymph nodes / U. Schoeffel, K. Pelz, R.U. Haring [et al.] // *Am J Surg*. – 2000. – 180. – P. 65–72.
334. Innate immunity in the lower female mucosal tract / M.A. Farage, K.W. Miller, G.F. Gerberick [et al.] // *Steroids and Hormonal science*. – 2011. – Vol. 2, iss. 2.
335. Interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ , and tumor necrosis factor  $\alpha$  in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis / C. Tortorella, G. Piazzolla, M. Matteo [et al.] // *Fertil Steril*. – 2014. – 101(1). – P. 242–247. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.041.
336. Interleukins 1 and 6 as main mediators of inflammation and cancer / O.S. Dmitrieva, I.P. Shilovskiy, M.R. Khaitov, S.I. Grivennikov // *Biochemistry (Mosc)*. – 2016. – 81(2). – P. 80–90.
337. Interleukins 1 beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells / E.V. Acosta-Rodriguez, G. Napolitani, A. Lanzavecchia [et al.] // *Nat. Immunol*. – 2007. – Vol. 8. – P. 942–949.
338. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report / M. Simren, G. Barbara, H. Flint [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62. – P. 159–176.
339. Intracellular persistence of *Escherichia coli* in urinary bladders from mecillinam-treated mice / M. Kern, C. Struve, J. Blom [et al.] // *J Antimicrob Chemother*. – 2005. – 55. – P. 383–386.

340. Jofre-Monseny L., Minihane A.M., Rimbach G. Impact of apoE genotype on oxidative stress, inflammation and disease risk // *Mol Nutr Food Res.* – 2008. – 52(1). – P. 131–145.
341. Johansson A.-S., Mannervik B. Human glutathione transferase A3-3, a highly efficient catalyst of double-bond isomerization in the biosynthetic pathway of steroid hormones // *J. Biol. Chem.* – 2001. – 276. – P. 33061–33065.
342. Kast K., Rhiem K., Wappenschmidt B. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer // *J Med Genet.* – 2016. – 53. – P. 465–471.
343. Kay C., Jeyendran R.S., Coulam C.B. p53 tumour suppressor gene polymorphism is associated with recurrent implantation failure // *Reprod Biomed Online.* – 2006. – 13. – P. 492–496.
344. Kelly C.G., EYounson J.S. Anti-adhesive strategies in the prevention of infectious disease at mucosal surfaces // *Expert opin. Invesig. Drugs.* – 2000. – 9. – P. 1711–1721
345. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages // *Fertil Steril.* – 2011. – 95. – P. 1156–1158.
346. Kitaya R., Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis // *Mod Pathol.* – 2010. – Vol 23. – P. 1136–1146.
347. Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *JAMA.* – 2017. – 317. – P. 2402–2416.
348. Kurian A.W., Idos G., Culver J. Safety of multiplex gene testing for inherited cancer risk: Interim analysis of a clinical trial // *J Clin Oncol.* – 2016. – 34. 1503.
349. Larkin L., Khachigian L.M., Jessup W. Regulation of apolipoprotein E production in macrophages (review) // *Int J Mol Med.* – 2000. – 6(3). – P. 253–258.
350. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium – an ongoing challenge // *Gynecol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 30, № 6. – P. 409–414.
351. Leclercq B., Jaimes E.A., Raij L. Nitric oxide synthase and hypertension // *Curr. Op. Nephrol. Hypertension.* – 2002. – Vol. 11(2). – P. 185–189.

352. Lee J.B., Yi H.Y., Bae K.H. The association between periodontitis and dyslipidemia based on the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey // *J Clin Periodontol.* – 2013. – 40(5). – P. 437–442.
353. Lee Y.H., Song G.G. Estrogen receptor 1 PvuII and XbaI polymorphisms and susceptibility to Alzheimer's disease: a meta-analysis // *Genet Mol Res.* – 2015. – 14. – P. 9361–9369. DOI: 10.4238/2015.August.10.17.
354. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term / I. Osman, A. Young, M.A. Ledingham [et al.] // *Molecular Human Reproduction.* – 2003. – 9. – P. 41–45.
355. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer: a mendelian randomization study / M. Benn, A. Tybjærg-Hansen, S. Stender, R. Frikke-Schmidt, B.G. Nordestgaard // *J Natl Cancer Inst.* – 2011. – Vol. 103, iss. 6. – P. 508–519. DOI: 10.1093/jnci/djr008
356. Ludvigsson J.F., Ludvigsson J. Celiac disease in the father affects the newborn // *Gut.* – 2001. – 49. – P. 169–175.
357. Lymphoma-like lesions of the endometrium / L. Gaillot, F. Allias, G. Dubernard, F. Berger, M. Devouassoux-Shisheboran // *Ann Pathol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 504–507.
358. Maciejewska-Karowska A. Polymorphic variants of the PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) genes: relevance for athletic performance // *TRENDS in Sport Sciences.* – 2013. – Vol. 1 (20). – P. 5–1.
359. Malinova M., Abouyta T., Krasteva M. The effect of vaginal sildenafil citrate on uterine blood flow and endometrium in the infertile women // *Akush. Ginekol. (Sofia).* – 2013. – № 52, suppl. 1. – P. 26–30.
360. Mammalian class Sigma glutathione S-transferases: catalytic properties and tissue-specific expression of human and rat GSH-dependent prostaglandin D2 synthases / I.R. Jowsey, A.M. Thomson, J.U. Flanagan [et al.] // *Biochem. J.* – 2001. – 359. – P. 507–516.

361. Mannervik and human glutathione transferase A3-3, a highly efficient catalyst of double-bond isomerization in the biosynthetic pathway of steroid hormones // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – Vol. 276, № 35. – P. 33061 – 33065.
362. March C.M. Acherman's syndrome // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 29, № 2. – P. 83–94.
363. Marshall T.G. Understanding human disease requires study of a metagenome, not just the human genome // *World Gene Congress*; December 5–7. – Foshan, 2008.
364. Matsuzaki S. DNA microarray analysis in endometriosis for development of more effective targeted therapies // *Front. Biosci. (Elite Ed.)*. – 2011. – 3. – P. 1139–1153.
365. Mauro Cervigni, Franca Natale. Gynecological disorders in bladder pain syndrome/interstitial cystitis patients // *International Journal of Urology*. – 2014. – 21, suppl 1. – P. 85–88. DOI: 10.1111/iju.12379
366. McFee R.M., Rozell T.G., Cupp A.S. The balance of proangiogenic and antiangiogenic VEGFA isoforms regulate follicle development // *Cell Tissue Res.* – 2012. – 349 (3). – P. 635–647.
367. 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. – 101. – P. 1026–1030.
368. Mendz G.L., Kaakoush N.O., Quinlivan J.A. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2013. – 3. – P. 58.
369. Menopausal hormone therapy and the risk of esophageal and gastric cancer / N. Brusselaers, J. Maret-Ouda, P Konings., H.B. El-Serag, J. Lagergren // *Int. J. Cancer*. – 2017. – 140 (7). – P. 1693–1699.
370. Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality / T. Huang, Y. Chen, B. Yang [et al.] // *Clin Nutr.* – 2012. – 31(4). – P. 448–454.



371. Metabolic gene polymorphism frequencies in control population / S. Garte, L. Gaspari, A.K. Alexandrie [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2001. – 10. – P. 1239–1248.
372. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome / S.R. Gill, M. Pop, R.T. DeBoy [et al.] // *Science.* – 2006. – Vol. 312. – P. 1355–1359.
373. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in Egyptian women with unexplained recurrent pregnancy loss / A. Settin, R. Elshazli, A. Salama [et al.] // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2011. – 15. – P. 887–892.
374. Microbiota and pelvic inflammatory disease / H. Sharma, R. Tal, N.A. Clark, J.H. Segars // *Semin Reprod Med.* – 2014. – 32(1). – P. 43–49.
375. Moinard C., Cynober L., de Bandt J.P. Polyamines: metabolism and implications in human diseases // *Clin Nutr.* – 2005. – 24. – P. 184–197.
376. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome / I.M. Carroll, T. Ringel-Kulka, T.O. Keku [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2011. – Vol. 301. – P. G799–807.
377. Molecular classification of human endometrial cycle stages by transcriptional profiling / A.P. Ponnampalam, G.C. Weston, A.C. Trajstman, B. Susil, P.A. Rogers // *Mol. Hum. Reprod.* – 2004. – 10. – P. 879–893.
378. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis / K.N. Khan, A. Fujishita, H. Masumoto [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2016. – 199. – P. 69–75.
379. Mor A., Driggers P.H., Segars J.H. Molecular characterization of the human microbiome from a reproductive perspective // *Fertil Steril.* – 2015. – 104. – P. 1344–1350.
380. MTHFR C677T polymorphism and factor V Leiden mutation are not associated with recurrent spontaneous abortion of unexplained etiology in Japanese women / G. Kobashi, E.H. Kato, M. Morikawa [et al.] // *Semin Thromb Hemost.* – 2005. – 31. – P. 266–271.

381. MT-MMPs as regulators of vessel stability associated with angiogenesis / N.E. Sounni [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2011. – Vol. 2. – Article 111.
382. Muhleisen A.L., Herbst-Kralovetz M.M. Menopause and the vaginal microbiome // *Maturitas*. – 2016. – 91. – P. 42–50.
383. Mukhopadhyay R., Saraswathy K.N., Ghosh P.K. MTHFR C677T and factor V Leiden in recurrent pregnancy loss: a study among an endogamous group in North India // *Genet Test Mol Biomarkers*. – 2009. – 13. – P. 861–865.
384. Mukutmoni-Norris M., Hubbard N.E., Erickson K.L. Modulation of murine mammary tumor vasculature by dietary n-3 fatty acids in fish oil // *Cancer Letters*. – 2000. – Vol. 150, № 1. – P. 101–109.
385. Murphy M.E. Polymorphic variants in the p53 pathway // *Cell Death Differ*. – 2006. – 13. – P. 916–992.
386. Nasu K., Nahara H. Pattern recognition via Toll-like receptor system in the human female reproductive tract // *Mediators of Inflammation*. – 2010. – ID 976024. – P. 12.
387. Neutralization of IL-17 by active vaccination inhibits IL-23-dependent autoimmune myocarditis / I. Sonderegger, T.A. Röhn, M.O. Kurrer [et al.] // *Eur. J. Immunol*. – 2006. – Vol. 36. – P. 2849–2856.
388. Nickel J.C., Shoskes D., Irvine-Bird K. Prevalence and impact of bacteriuria and/or urinary tract infection (UTI) in interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS) // *Urol*. – 2010. – 76. – P. 799.
389. Nikas G. Endometrial receptivity: changes in cell-surface morphology // *Semin. Reprod. Med*. – 2000. – 18. – P. 229–236.
390. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility / L.L. Mendonça, M.A. Khamashta, C. Nelson-Piercy [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2000. – 39(8). – P. 880–882.
391. Nowotarski S.L., Woster P.M., Casero R.A. Jr. Polyamines and cancer: implications for chemotherapy and chemoprevention // *Expert Rev Mol Med*. – 2013. – 15. – P. e3.

392. Nuclear receptors of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) family in gestetional diabetes: from animal models to clinical trials / P. Arck [et al.] // *Biology of Reproduction*. – 2010. – Vol. 83. – P. 168–176.
393. O'Connor W., Zenewicz L.A., Flavell R.A. The dual nature of Th17 cells: shifting the focus to function // *Nature Immunology*. – 2010. – Vol. 11, № 6. – P. 471–476.
394. Oakley A. Glutathione transferases: a structural perspective // *Drug Metab Rev*. – 2011. – 43(2). – P. 138–151.
395. Ohman L., Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. – 2010. – Vol. 7. – P. 163–173.
396. Onderdonk A.B., Delaney M.L., Fichorova R.N. The human microbiome during bacterial vaginosis // *Clin Microbiol Rev*. – 2016. – 29. – P. 223–238.
397. Ortega A.L., Mena S., Estrela J.M. Glutathione in cancer cell death // *Cancers*. – 2011. – 3. – P. 1285–1310.
398. p53-Dependent and -independent functions of the Arf tumor suppressor / C.J. Sherr, D. Bertwistle, W. Denb [et al.] // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. – 2005. – 70. – P. 129–137.
399. Patel M. The socioeconomic impact of infertility on women in developing countries // *Facts Views Vis Obgyn*. – 2016. – 8(1). – P. 59–61.
400. Paulson R.J. Hormonal induction of endometrial receptivity // *Fertil. Steril*. – 2011. – Vol. 96, № 3. – P. 530–535.
401. *Pediatric and adolescent gynecology* / Eds. S.J. Emans, M.R. Laufer. – 6<sup>th</sup> ed. – Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2012.
402. Pelvic inflammatory disease evaluation and clinical health study investigators. Clinical predictors of endometritis in women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease / J.F. Peipert, R.B. Ness, J. Blume [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2001. – 184(5). – P. 856–863.
403. Penumarthy S., Penmetsa G.S., Mannem S. Assessment of serum levels of triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density

- lipoprotein cholesterol in periodontitis patients // *J Indian Soc Periodontol.* – 2013. – 17(1). – P. 30–35.
404. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  deficiency abolishes the response of lipogenic gene expression to re-feeding: restoration of the normal response by activation of liver X receptor / A.M. Hebbachi, B.L. Knight, D. Wiggins [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2008. – Vol. 283. – P. 4866–4876.
  405. Pitsos M., Skurnick J., Heller D. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis // *J Reprod Med.* – 2009. – Vol. 54. – P. 373–377.
  406. Placental expression of nitric oxide synthase during HELLP syndrome: the correlation with maternal–fetal Doppler velocimetry / A.L. Tranquilli, S.R. Giannubilo, E. Tedeschi [et al.] // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica.* – 2005. – 84. – P. 849–853.
  407. Plottel C.S., Blaser M.J. Microbiome and malignancy // *Cell Host Microbe.* – 2011. – 10 (4). – P. 324–335.
  408. Polisseni F., Bambirra E.A., Camargos A.F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2003. – Vol. 55. – P. 205–210.
  409. Polyamines, folic acid supplementation and cancerogenesis / G. Bjelakovic, I. Stojanovic, T. Jevtovic Stoimenov [et al.] // *Pteridines.* – 2017. – 28(3–4). – P. 115–131. DOI: <https://doi.org/10.1515/pterid-2017-0012>
  410. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis / E. Cicinelli, D. De Ziegler [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2009. – Vol. 68 (2). – P. 108–115.
  411. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer / M.R.S. Walther-Antonio, J. Chen, F. Multinu [et al.] // *Genome Med.* – 2016. – 8. – P. 122.
  412. PPAR $\alpha$  ligands inhibit radiation-induced microglial inflammatory responses by negatively regulating NF-kappaB and AP-1 pathways / S. Ramanan,

- M. Kooshki, W. Zhao [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 45. – P. 1695–1704.
413. PPAR $\alpha$ : energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer / S.R. Pyper, N. Viswakarma, Yu. Songtao, J.K. Reddy // *Nuclear Receptor Signaling.* – 2010. – Vol. 8. – 21 p.
  414. Prasad S., Sung B., Aggarwal B.B. Age-associated chronic diseases require age-old medicine: role of chronic inflammation // *Prev Med.* – 2012. – Suppl. 54. – P. S29–37.
  415. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss / D.B. McQueen, C.O. Perfetto, F.K. Hazard, R.B. Lathi // *Fertil Steril.* – 2015. – 104. – P. 927–931.
  416. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis / A. Swidsinski, H. Verstraelen, V. Loening-Baucke [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – 8. – P. e53997.15.
  417. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure / R. Sauer, R. Roussev, R.S. Jeyendran, C.B. Coulam // *Fertil Steril.* – 2010. – 93. – P. 2441–2443.
  418. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // *Hum Reprod.* – 2015. – 30. – P. 323–330.
  419. Proal A.D., Albert P.J., Marshall T.G. Autoimmune disease in the era of the metagenome // *Autoimmunity Reviews.* – 2009. – Vol. 8(8). – P. 677–681.
  420. Probiotic administration in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory cells / A. Pronio, C. Montesani, C. Butteroni [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2008. – 14. – P. 662–668.
  421. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes / V. Flenady, G. Hawley, O.M. Stock, S. Kenyon, N. Badawi // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – CD000246.

422. Pulsed-field gel electrophoresis typing of *Escherichia coli* strains from samples collected before and after pivmecillinam or placebo treatment of uncomplicated community-acquired urinary tract infection in women / K. Ejrnaes, D. Sandvang, B. Lundgren [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2006. – 44. – P. 1776–1781.
423. Pundir J., Pundir V., Omanwa K. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online.* – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 151–161.
424. Purification of antimicrobial factors from human cervical mucus / L. Ming, P. Xiaoling, L. Yan [et al.] // *Hum Reprod.* – 2007. – 22. – P. 1810–1805.
425. Randomised controlled trial of screening for *Chlamydia trachomatis* to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial / P. Oakeshott, S. Kerry, A. Aghaizu [et al.] // *BMJ.* – 2010. – 340. – P. c1642.
426. Reddy J.K., Rao M.S. Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. G852–G858.
427. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR 43 / K.M. Maslowski, A.T. Vieira, N. Aylwin [et al.] // *Nature.* – 2009. – 461. – P. 1282–1286.
428. Relationship between *Escherichia coli* strains causing acute cystitis in women and the fecal *E. coli* population of the host. Interstitial cystitis: diagnosis and management / E. Moreno, A. Andreu, C. Pigrau [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2012. – 161. – P. 1–7.
429. Relationship between VEGFA polymorphisms and serum VEGF protein levels and recurrent spontaneous miscarriage / W.Y. Almawi, F.L. Saldanha, N.A. [et al.] // *Hum Reprod.* – 2013. – 28(10). – P. 2628–2635.
430. Response of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases messenger ribonucleic acids to ovarian steroids in human endometrial explants mimics their gene and phase-specific differential control in vivo / V. Vassilev [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 5848–5857.

431. Risk, prediction and prevention of hereditary breast cancer – large-scale genomic studies in times of big and smart data / M. Wunderle, G. Olmes, N. Nabieva [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2018. – 78(5). – P. 481–492. DOI: 10.1055/a-0603-4350.
432. Robertson S.A., Hudson S.N. Cytokines: pivotal regulators of endometrial immunobiology // In *The Endometrium* / Eds. S.R. Glasser, J.D. Aplin, L.C. Giudice, S. Tabibzadeh. – New York: Taylor and Frances, 2002. – P. 416–433.
433. Role of C825T polymorphism of GNbeta3 gene in preeclampsia / X. Tang [et al.] // *Hypertens. Pregnancy.* – 2006. – Vol. 25, № 2. – P. 93–101.
434. Role of inflammatory cytokines and eNOS gene polymorphism in pathophysiology of preeclampsia / A. Singh [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 63, № 3. – P. 244–225.
435. Roles of apolipoprotein E (ApoE) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in inflammation and apoptosis in preeclampsia pathogenesis and progression / L. Mao, Q. Zhou, S. Zhou, R.R. Wilbur, X. Li // *PLoS ONE.* – 2013. – 8(3). – P. e58168. DOI: 10.1371/journal.pone.0058168.
436. Romero R., Espinoza J., Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? // *Fertil Steril.* – 2004. – 82. – P. 799–804.
437. Rudney J.D., Chen R., Sedgewick G.J. Intracellular *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in buccal epithelial cells collected from human subjects // *Infect Immun.* – 2001. – 69. – P. 2700–2707.
438. Ruiz-Alonso M., Blesa D., Simón C. The genomics of the human endometrium // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – 1822. – P. 1931–1942.
439. Schneeweiss J., Koch M., Umek W. The human urinary microbiome and how it relates to urogynecology // *Int Urogynecol J.* – 2016. – 27. – P. 1307–1312.
440. Sen G.C., Sarkar S.N. Transcriptional signaling by doublestranded RNA: role of TLR3 // *Cytokine and Growth Factor Reviews.* – 2005. – 16(1). – P. 1–14.

441. Sen U., Tyagi S.C. Homocysteine and hypertension in diabetes: does PPARgamma have a regulatory role? // *PPAR Res.* – 2010. – 806538.
442. Serological testing for celiac disease in women undergoing assisted reproduction techniques / G.M. Tiboni, M. Grazia De Vita, R. Faricelli [et al.] // *Hum Reprod.* – 2006. – 2. – P. 376–379.
443. Serum anti-endometrial antibodies in infertile women – potential risk factor for implantation failure / A. Sarapik, K. Haller-Kikkatalo, M. Utt [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2010. – 63. – P. 349–357.
444. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J.E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek; The Health Institute, New England Medical Center. – Boston, Mass, 1993.
445. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases // *J. Biochem.* – 2013. – 153(1). – P. 13–19.
446. Single-nucleotide polymorphisms in the p53 pathway regulate fertility in humans / H.J. Kang, Z. Feng, Y. Sun [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2009. – 106. – P. 9761–9766.
447. Solt I. The human microbiome and the great obstetrical syndromes: a new frontier in maternal-fetal medicine // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2015. – 29. – P. 165–175.
448. Stacey S.N., Manolescu A., Sulem P. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer // *Nat Genet.* – 2007. – 39. – P. 865–869.
449. Sterol transporter ABCG8, gallstones, and biliary cancer in 62,000 individuals from the general population / S. Stender, R. Frikke-Schmidt, B.G. Nordestgaard, A. Tybjærg-Hansen // *Hepatology.* – 2010. DOI: 10.1002/hep.24046.
450. Study on a possible effect of four longevity candidate genes (ACE, PON1, PPAR-gamma, and APOE) on human fertility / R.M. Corbo [et al.] // *Biogerontology.* – 2008. – Vol. 9, № 5. – P. 317–323.



451. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility / H.C. Wiesenfeld, S.L. Hillier, L.A. Meyn [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2012. – 120(1). – P. 37–43.
452. Sukla K.K., Raman R. Association of MTHFR and RFC1 gene polymorphism with hyperhomocysteinemia and its modulation by vitamin B12 and folic acid in an Indian population // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2012. – 66. – P. 111–118.
453. Sundar S.S., Ganesan T.S. Role of lymphangiogenesis in cancer // *J Clin Oncol.* – 2007. – 25(27). – P. 4298–4307.
454. Systemic endotoxin levels in chronic indolent periodontal infections / J.L. Ebersole, J. Stevens, M.J. Steffen [et al.] // *J Periodontal Res.* – 2010. – 45(1). – P. 1–7.
455. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis / V.A. Kushnir, S. Solouki, T. Sarig-Meth [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2016. – 75. – P. 672–677. Doi: 10.1111/aji.12508.
456. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota / P. Gajer, R.M. Brotman, G. Bai [et al.] // *Sci Transl Med.* – 2012. – 4. – P. 132.52.
457. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 mediated pathology / M.J. McGeachy, K.S. Bak-Jensen, Y. [Chen et al.] // *Nat. Immunol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 1390–1397.
458. The bladder is not sterile: history and current discoveries on the urinary microbiome / K. Thomas-White, M. Brady, A.J. Wolfe, E.R. Mueller // *Curr Bladder Dysfunct Rep.* – 2016. – 11. – P. 18–24.
459. The cell and molecular biology of apolipoprotein E synthesis by macrophages / Z. Werb, J.R. Chin, R. Takemura [et al.] // *Ciba Found Symp.* – 1986. – 118. – P. 155–171.
460. The changing landscape of the vaginal microbiome / B. Huang, J.M. Fettweis, J.P. Brooks, K.K. Jefferson, G.A. Buck // *Clin Lab Med.* – 2014. – 34. – P. 747–761.
461. The characteristics of the epithelium and endometrial extracellular matrix in miscarriage during early pregnancy associated with chronic endometritis /

- V.L. Kovalenko, E.L. Kazachkov [et al.] // *Arkh Patol.* – 2009. – Vol. 71. – P. 40–43.
462. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al.] // *Gastroenterology.* – 2012. – 142(7). – P. 1592–609. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.001.
  463. The dual personalities of matrix metalloproteinases in inflammation / N.T. Le [et al.] // *Front Biosci.* – 2007. – Vol. 12. – P. 1475–1487.
  464. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis / G.L. Ding, Y. Liu, M.E. Liu [et al.] // *Asian J Androl.* – 2015. – 17. – P. 948–953.
  465. The female urinary microbiome in urgency urinary incontinence / M.M. Pearce, M.J. Zilliox, A.B. Rosenfeld [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – 213. – P. 347e1–511e.
  466. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence / M.M. Pearce, E.E. Hilt, A.B. Rosenfeld [et al.] // *MBio.* – 2014. – 5. – P. e01283-14.
  467. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients / R. Yang, X. Du, Y. Wang [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2014. – 289. – P. 1363–1369.
  468. The immune system in irritable bowel syndrome / G. Barbara, C. Cremon, G. Carini [et al.] // *J. Neurogastroenterol. Motil.* – 2011. – Vol. 17. – P. 349–359.
  469. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5 / F. Hayashi, K.D. Smith, A. Ozinsky [et al.] // *Nature.* – 2001. – Vol. 410, № 6832. – P. 1099–1103.
  470. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice / P. Bercik, E. Denou, J. Collins [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 141. – P. 599–60.

471. The microbiome of the urinary tract – a role beyond infection / S.A. Whiteside, H. Razvi, S. Dave, G. Reid, J.P. Burton // *Nat Rev Urol.* – 2015. – 12. – P. 81–90.
472. The NIH human microbiome project / J. Peterson, S. Garges, M. Giovanni [et al.] // *Genome Res.* – 2009. – 19. – P. 2317–2323.
473. The plasma cell signature in autoimmune disease / K. Streicher, C.A. Morehouse, C.J. Groves [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – 66. – P. 173–184.
474. The receptor-binding region of human apolipoprotein E has direct anti-infective activity / C.B. Dobson, S.D. Sales, P. Hoggard, M.A. Wozniak, K.A. Crutcher // *J Infect Dis.* – 2006. – 193(3). – P. 442–450.
475. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease / B. Afzali, G. Lombardi, R.I. Lecher, G.M. Lord // *Clinical and Experimental Immunology.* – 2007. – Vol. 148. – P. 32–46.
476. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders / J. Penders, E.E. Stobberingh, P.A. van den Brandt, C. Thijs // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62(11). – P. 1223–1236.
477. The significance of -786T > C polymorphism of endothelial NO synthase (eNOS) gene in severe preeclampsia / A. Seremak-Mrozikiewicz [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2011. – Vol. 24, № 3. – P. 432–436.
478. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome / X. Cheng, X. Yu, Q. Fu [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 127. – P. 89–97.
479. Thin unresponsive endometrium – a possible complication of surgical curettage compromising ART outcome / Y. Shufaro, A. Simon, N. Laufer, M. Fatum // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2008. – 25. – P. 421–425.
480. Torchinsky M.B. Innate immune recognition of infected apoptic cells directs T(H)17 cell differentiation // *Nature.* – 2009. – Vol. 458. – P. 78–82.
481. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiovascular risk // *J Appl Genet.* – 2008. – 49. – P. 267–282.

482. Turnbull C., Ahmed S., Morrison J. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci // *Nat Genet.* – 2010. – 42. – P. 504–507.
483. Ulcova-Gallova Z. Immunological and physicochemical properties of cervical ovulatory mucus // *J Reprod Immunol.* – 2010. – 86. – P. 115–121.
484. Upala S., Sanguankeo A. Bariatric surgery and risk of postoperative endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2015. – 11 (4). – P. 949–955.
485. Urinary bacteria in adult women with urgency urinary incontinence / L. Brubaker, C.W. Nager, H.E. Richter [et al.] // *Int Urogynecol J.* – 2014. – 25. – P. 1179–1184.
486. Urological chronic pelvic pain syndrome symptom flares: characterization of the full range of flares at two sites in the Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain (MAPP) Research Network / S. Sutcliffe, G.A. Colditz, M.S. Goodman [et al.] // *BJU Int.* – 2014. – 114. – P. 916.
487. Ustinova E.E., Fraser M.O., Pezzone M.A. Colonic irritation in the rat sensitizes urinary bladder afferents to mechanical and chemical stimuli: an afferent origin of pelvic organ cross-sensitization // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2006. – 290. – P. F1478–F1487.
488. Vaginal microbiome of reproductive-age women / J. Ravel, P. Gajer, Z. Abdo [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2011. – 108, suppl 1. – P. 4680–4687.
489. Van Dijk W. Further characterization of negatively charged polysaccharides isolated from concentrated Aloe vera gel with regard to antibacterial properties and molecular structure // Document on file VU University medical center. – 2006. – 1024.
490. Van Dijk W., Goedbloed A.F., Kourmans F.J.R. Negatively-charged polysaccharide derivable from Aloe vera: Freepatentsonline: EP20010205253. Publication Date: 07/02/2003. Filing Date: 12/27/2001 (2001).
491. Vasaitis L. IgG4-related disease: a relatively new concept for clinicians // *Eur J Intern Med.* – 2016. – 27. – P. 1–9.

492. Vasodilators for women undergoing fertility treatment / R.B. Gutarra-Vilchez, G. Urrutia, D. Glujovsky [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – 10: CD010001. DOI: 10.1002/14651858.CD010001.pub2.
493. Verma R.P., Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical– biological functions and (Q)SARs // *Bioorganic and Medicinal Chemistry.* – 2007. – 15. – P. 2223–2268.
494. Vii Drekonja D.M., Johnson J.R. Urinary tract infections // *Primary Care.* – 2008. – 35. – P. 345–367.
495. Viral invasion of the amniotic cavity (VIAC) in the midtrimester of pregnancy / M.-T. Gervasi, R. Romero, G. Bracalente [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – 25. – P. 2002–2013.
496. Wagner K.D., Wagner N. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/b$  (PPAR  $\beta/b$  acts as regulator of metabolism linked to multiple cellular functions // *Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 125. – P. 423–435.
497. Wang K., Karin M. Tumor-elicited inflammation and colorectal cancer // *Adv Cancer Res.* – 2015. – 128. – P. 173–196.
498. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 physical and mental Health summary scales: a user`s manual / The Health Institute, New England Medical Center. – Boston, Mass, 1994.
499. Wenwei Hu, Tongsen Zheng, Jiabei Wan. Regulation of fertility by the p53 family members // *Genes & Cancer.* – 2011. – Vol 2, № 4. – P. 420–430. DOI: 10.1177/1947601911408892.
500. White C.A., Salamonsen L.A. A guide to issues in microarray analysis: application to endometrial biology // *Reproduction.* – 2005. – 130. – P. 1–13.
501. Wilcox C.S. Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: a critical link to hypertension? // *Am. J.Physiol. Regul Integr Comp Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. 913–935.
502. Winnard K.P., Dmitrieva N., Berkley K.J. Cross-organ interactions between reproductive, gastrointestinal, and urinary tracts: modulation by estrous stage and

- involvement of the hypogastric nerve // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2006. – 291. – P. R1592–R1601.
503. Wolfe A.J., Brubaker L. Sterile urine and the presence of bacteria // *Eur Urol.* – 2015. – 68. – P. 173–174.
  504. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 // *MMWR Recomm Rep.* – 2015. – 64(RR-3). – P. 1–137.
  505. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota / R.E. China Ley, C. Lozupone, M. Hamady [et al.] // *Nature Rev Microbiol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 776–788.
  506. Yeeoufou A., Wahli W. Multifaced roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) at cellular and whole organism levels // *Swiss Med Wkly.* – 2010. – Vol. 140. – P. 13071.
  507. Young V.B., Schmidt T.M. Overview of the gastrointestinal microbiota // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2008. – Vol. 635. – P. 29–40.
  508. Zhang H., Tao X., Wu J. Association of homocysteine, vitamin B12, and folate with bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis // *Arch Gynecol Obstet.* – 2014. – 289(5). – P. 1003–1009.