

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА И ПОЛОСТИ МАТКИ ПРИ ПОЛИПАХ ЭНДОМЕТРИЯ

Ю.А. Богомолова¹, А.В. Леонтьева², Л.А. Салий³

¹ - ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

Кафедра акушерства и гинекологии

² - ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

Кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии

³ - ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», г. Тверь, Россия

Научные руководители – к.м.н., доцент И.И. Стольникова, д.м.н., профессор Ю.В. Червинец

Резюме. В настоящее время нет точного понимания причин возникновения полипов эндометрия (ПЭ). Потенциальным фактором развития ПЭ может быть нарушение микробиоты полости матки. В данном исследовании проанализированы частота встречаемости и количество микробиоты влагалища и полости матки у женщин с ПЭ. Проводилось бактериологическое исследование образцов эндометрия и вагинального содержимого у пациенток с ПЭ и/или аномальными маточными кровотечениями, поступивших в гинекологическое отделение «Областной клинической больницы» г. Твери для проведения гистерорезектоскопии или диагностического выскабливания полости матки под контролем гистероскопии. По результатам гистологического исследования пациентки были разделены на две группы: 1 группа – 20 женщин с ПЭ, 2 группа (контрольная) – 10 женщин, у которых гистологическое описание эндометрия соответствовало норме. По сравнению со здоровыми женщинами, в состав микробиоты влагалища и полости матки женщин с ПЭ чаще (в 1,5-2,3 раза) входят *Streptococcus spp.*, и в тоже время реже *Lactobacillus spp.* (в 6 раз), *Sarcina spp.* (в 2-4 раза). Микроорганизмы с гемолитической активностью (*Actinomyces spp.*, *Enterococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*), а также *Actinomyces spp.*, *Proteus spp.*, *Micrococcus spp.* выделены на слизистой оболочке полости матки и влагалища только у женщин с ПЭ. Дальнейшее изучение микробиоты женского репродуктивного тракта расширяет возможности диагностики и лечения ПЭ.

Ключевые слова: полип эндометрия, микробиота, полость матки, влагалище.

FEATURES OF THE MICROBIOTA OF THE VAGINA AND UTERINE CAVITY IN ENDOMETRIAL POLYPS

Yu.A. Bogomolova¹, A.V. Leontyeva², L.A. Salii³

¹ - Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tver, Russia

Department of Obstetrics and Gynecology

² -Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tver, Russia

Department of Microbiology and Virology with a course in Immunology

³ - “Regional Clinical Hospital”, Tver, Russia

Scientific supervisors: Candidate of Medical Sciences, Associate Professor I.I. Stolnikova, Doctor of Medical Sciences, Professor Yu.V. Chervinets

Resume. Currently, there is no precise understanding of the causes of endometrial polyps (EP). A potential factor in the development of EP may be a disturbance in the microbiota of the uterine cavity. This study analyzed the frequency and quantity of vaginal and uterine microbiota in women with EP. A bacteriological study of endometrial samples and vaginal contents was carried out in patients with PE and/or abnormal uterine bleeding admitted to the gynecological department of the Tver Regional Clinical Hospital for hysteroresectoscopy or diagnostic curettage of the uterine cavity under hysteroscopy control. Based on the results of histological examination, the patients were divided into two groups: group 1 - 20 women with EP, group 2 (control) - 10 women whose histological characteristics of the endometrium were normal. Compared to healthy women, the microbiota of the vagina and uterine cavity of women with EP more often (1.5-2.3 times) includes *Streptococcus spp.*, and at the same time less often *Lactobacillus spp.* (6 times), *Sarcina spp.* (2-4 times). Microorganisms with hemolytic activity (*Actinomyces spp.*, *Enterococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*), as well as *Actinomyces spp.*, *Proteus spp.*, *Micrococcus spp.* were found on the mucous membrane of the uterine cavity and vagina only in women with EP. Further study of the microbiota of the female reproductive tract expands the possibilities for diagnosing and treating EP.

Key words: endometrial polyp, microbiota, uterine cavity, vagina.

Введение. Полипы эндометрия (ПЭ) – доброкачественные очаговые образования эндометрия, состоящие из желез, стромы и кровеносных сосудов, выступающие из слизистой оболочки матки [1]. ПЭ встречаются относительно часто - от 7,8% до 34,9% [2], обнаруживаются как у женщин репродуктивного возраста, так и в постменопаузе. ПЭ могут протекать бессимптомно или сопровождаться аномальными маточными кровотечениями (АМК).

Причины возникновения ПЭ до конца не изучены. Выявлены различные факторы, способствующие развитию ПЭ: нарушение экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии, активизация сигнальных путей, индуцирующих пролиферацию и ангиогенез, подавление апоптоза, иммунные и метаболические нарушения [1, 3]. В настоящее время фармакологические методы лечения ПЭ отсутствуют, гистероскопическая полипэктомия – наиболее эффективное хирургическое вмешательство при ПЭ. Частота рецидивов ПЭ после оперативного лечения составляет 4-60%, что может быть связано с неполным удалением сосудистой ножки [4].

Однако, возможным фактором возникновения или рецидивирования ПЭ является изменения микробиоты эндометрия [5, 6]. В 23-27% случаев ПЭ формируются на фоне хронического эндометрита, образование ПЭ может быть результатом локализованного хронического воспаления в эндометрии, воспаление приводит к образованию новых кровеносных сосудов и росту тканей [7, 8]. Мета-анализ, проведенный на женщинах в пременопаузе, у которых наблюдались АМК, выявил значительную связь между хроническим эндометритом и ПЭ [9]. Анализ микробиоты влагалища у пациенток с ПЭ, по сравнению с таковой у здоровых женщин, выявил значительное увеличение её численности и разнообразия [10]. Исследование, проведенное в 2016 году, показало, что у пациенток с ПЭ наблюдалось более высокое содержание *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Gardnerella*, *Streptococcus*, *Altermonas* и *Prevotella*, тогда как количество *Fusobacterium*, *Pseudomonas*, *Escherichia coli* и *Sphingomonas* было ниже, чем у здоровых женщин [11]. Другие исследования также сообщили, что микробиота эндометрия у пациенток с ПЭ преимущественно состоит из анаэробных бактерий, таких как *Bacteroides* и *Fusobacterium*, а также аэробных бактерий, таких как *Streptococcus* и *Staphylococcus*. [12, 13]. Изучение возможных функциональных изменений микробиоты и их взаимодействия с организмом в настоящее время является важной областью исследований микробиоты репродуктивного тракта [14].

Цель исследования. Проанализировать частоту встречаемости и количество микробиоты влагалища и полости матки у женщин с ПЭ.

Материалы и методы. В исследование включены 30 женщин, поступившие в гинекологическое отделение «Областной клинической больницы» г. Твери с 11.2023 г. по 06.2024 г. для проведения гистерорезектоскопии или диагностического выскабливания полости матки под контролем гистероскопии. Показаниями для проведения данных операций были ПЭ, выявленный при ультразвуковом исследовании органов малого таза и/или АМК. Забор материала для бактериологического исследования проводился из полости матки и заднего свода влагалища. Исследуемый материал помещался в транспортные среды и в течение двух часов доставлялся в бактериологическую лабораторию ФГБОУ ВО Тверской ГМУ МЗ России. Далее производился посев материала на питательные среды HiMedia (Индия): маннит-солевой агар (M118) – для стафилококков, МРС-лакто агар – для лактобацилл, Сабуро декстрозный агар – для грибов рода *Candida*, М 304-стрептококковый агар и Колумбия кровяной агар – для стрепто- и энтерококков. По результатам гистологического исследования операционного материала, которое проводилось на базе «Областной клинической больницы» г. Твери, выделено две группы: 1 группа – 20 женщин с ПЭ, 2 группа (контрольная) – 10 женщин, у которых гистологическое описание эндометрия соответствовало норме. Статистический анализ данных проводился с помощью программы Excel, сравнение выборочных долей проводилось по точному двустороннему критерию Фишера.

Результаты. Средний возраст женщин с ПЭ составил 60,0 [47,8; 66,3] лет, женщин контрольной группы – 68,5 [66,5; 73,3] лет. В постменопаузе находились 75% пациенток с ПЭ и 100% женщин контрольной группы ($p>0,05$). Выявлена микробная обсемененность полости матки у 75% пациенток с ПЭ и 80% здоровых женщин ($p>0,05$).

В соскобе эндометрия пациенток с ПЭ выделены *Streptococcus spp.* в 45% случаев, *Enterococcus spp.* – 35%, *Bacillus spp.* – 30%, *Staphylococcus spp.* – 25%, *Staphylococcus spp.* с гемолитической активностью, *Bacillus spp.* с гемолитической активностью и *E. coli* – 10%. Другие микроорганизмы, *Micrococcus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Actinomices spp.* с гемолитической активностью, *Streptococcus spp.* с гемолитической активностью, *Proteus spp.*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus spp.* с гемолитической активностью, *Candida spp.*, *Candida albicans*, *Sarcina spp.* выявлялись в 5% случаев.

В соскобе эндометрия пациенток из контрольной группы выделены *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* в 40% случаев, *Streptococcus spp.*, *Bacillus spp.* и *Candida spp.* – 30%, *Sarcina spp.*, *Actinomyces spp.* и *Enterococcus faecalis* – 20%, *Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *E. coli*, *Streptococcus spp.* с лецитиназной активностью и *Proteus mirabilis* выявлялись в 10% случаев (Рисунок 1).

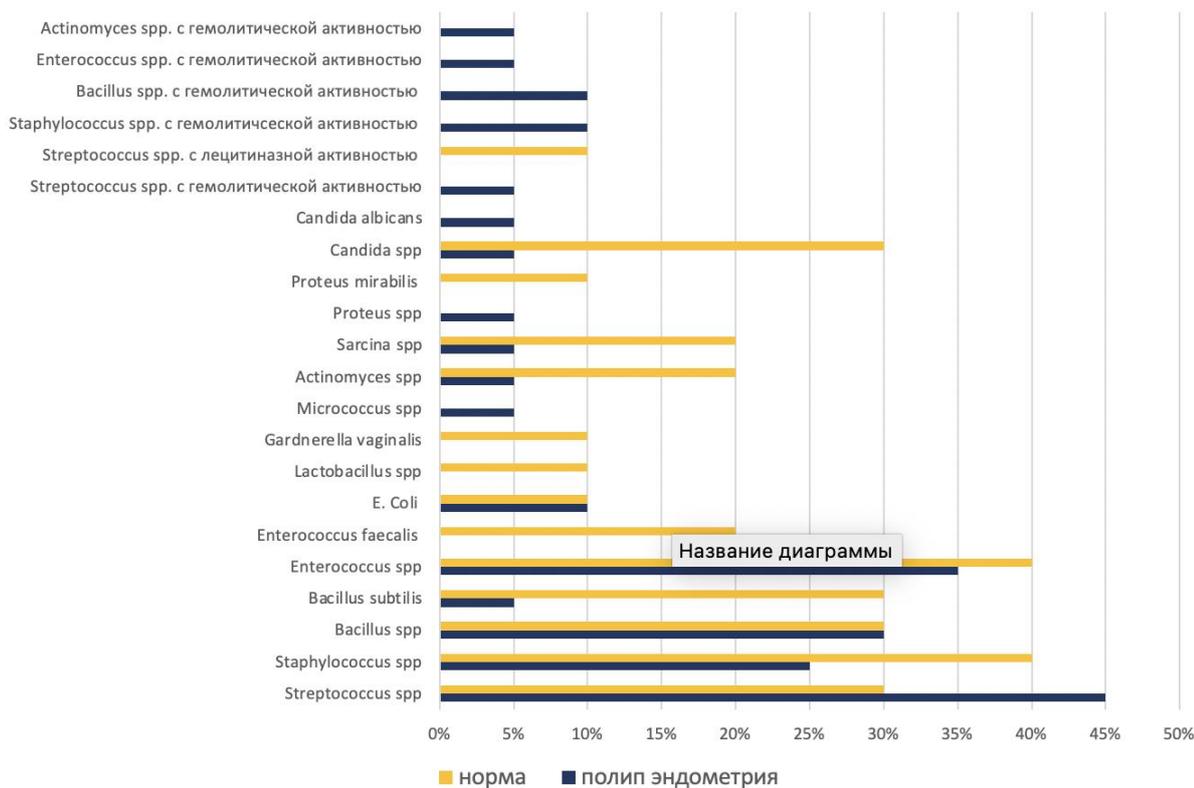


Рисунок 1 – Состав и частота встречаемости микробиоты полости матки здоровых женщин и пациенток с полипом эндометрия

Из содержимого влагалища женщин с ПЭ выделены *Streptococcus spp.* в 45% случаев, *Staphylococcus spp.* – 35%, *Enterococcus spp.* – 30%, *Bacillus spp.* – 20%, *E. coli*, *Candida spp.* и *Bacillus spp.* с гемолитической активностью – 10%. Другие микроорганизмы, *Lactobacillus spp.*, *Proteus spp.*, *Streptococcus spp.* с гемолитической активностью, *Enterococcus spp.* с гемолитической активностью, *Staphylococcus spp.* с гемолитической активностью, *Actinomyces spp.* и *Sarcina spp.* встречались у 5% пациенток.

Из содержимого влагалища пациенток из контрольной группы выделены *Bacillus spp.* в 40% случаев, *Lactobacillus spp.* и *E. coli* – 30%, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* и *Enterococcus faecalis* – 20%. *Candida spp.*, *Sarcina spp.*, *Bacillus subtilis* встречались у 10% женщин (Рисунок 2).

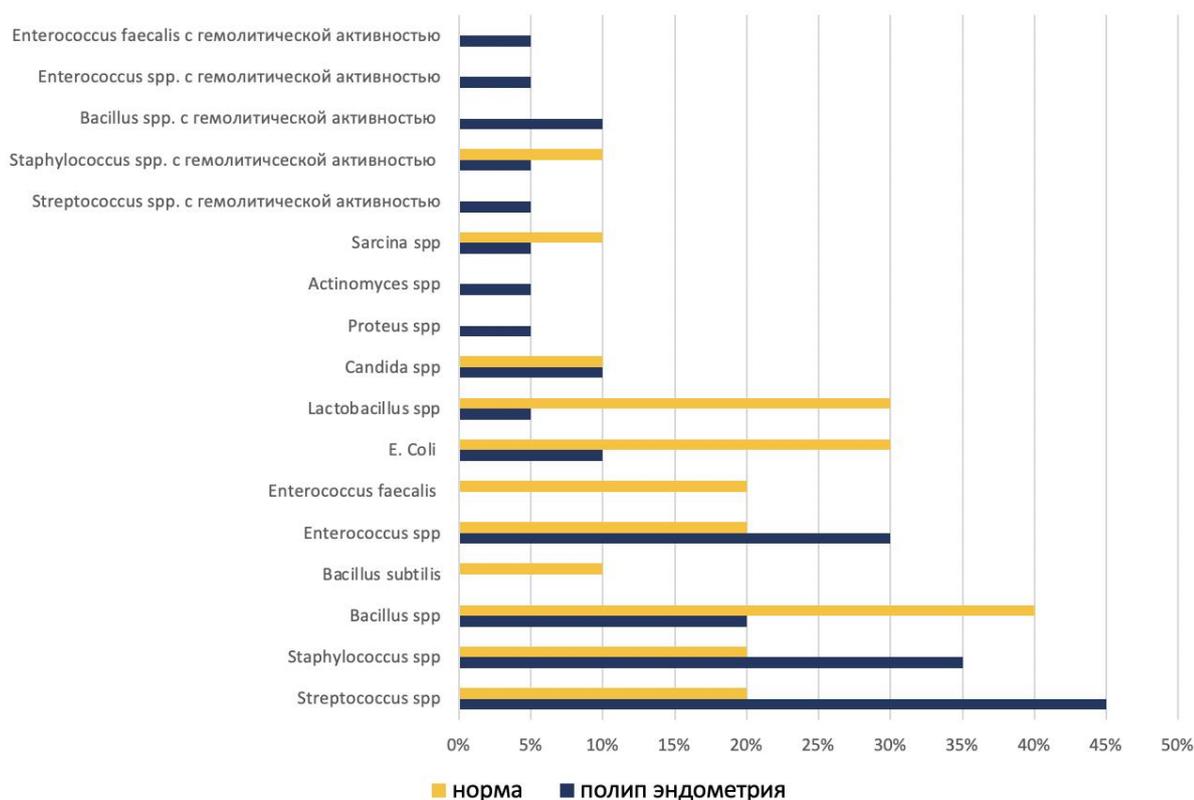


Рисунок 2 – Состав и частота встречаемости микробиоты влагалища здоровых женщин и пациенток с полипом эндометрия

Из полости матки в максимальном количественном отношении в группе ПЭ выделялись *E. coli* (4,4 lg КОЕ/мл), *Bacillus spp.* с гемолитической активностью (4,4 lg КОЕ/мл), *Streptococcus spp.* (4,2 lg КОЕ/мл), *Enterococcus spp.* (4,2 lg КОЕ/мл), *Bacillus spp.* (3,9 lg КОЕ/мл), *Staphylococcus spp.* (3,7 lg КОЕ/мл), *Staphylococcus spp.* с гемолитической активностью (3,5 lg КОЕ/мл), *Streptococcus spp.* с гемолитической активностью (3,4 lg КОЕ/мл). В контрольной группе – *Bacillus spp.* (4,7 lg КОЕ/мл), *Staphylococcus spp.* (4,4 lg КОЕ/мл), *Enterococcus spp.* (4,4 lg КОЕ/мл), *Gardnerella vaginalis*

(4,4 lg КОЕ/мл), *Sarcina spp.* (4,4 lg КОЕ/мл), *Proteus mirabilis* (4,2 lg КОЕ/мл), *Streptococcus spp.* с лецитиназной активностью (3,7 lg КОЕ/мл).

Из влагалища в максимальном количественном отношении в группе ПЭ выделялись *E. coli* (4,4 lg КОЕ/мл), *Candida spp.* (4,3 lg КОЕ/мл), *Enterococcus spp.* (4,2 lg КОЕ/мл), *Actinomyces spp.* (4,2 lg КОЕ/мл), *Bacillus spp.* (3,8 lg КОЕ/мл), *Streptococcus spp.* с гемолитической активностью (3,8 lg КОЕ/мл), *Proteus spp.* (3,8 lg КОЕ/мл), *Staphylococcus spp.* (3,7 lg КОЕ/мл), *Staphylococcus spp.* с гемолитической активностью (3,5 lg КОЕ/мл). В контрольной группе – *Bacillus spp.* (4,5 lg КОЕ/мл), *Lactobacillus spp.* (4,2 lg КОЕ/мл), *Enterococcus spp.* (4,2 lg КОЕ/мл), *Proteus mirabilis* (4,2 lg КОЕ/мл), *Streptococcus spp.* (3,8 lg КОЕ/мл), *Staphylococcus spp.* (3,5 lg КОЕ/мл), *Enterococcus faecalis* (3,4 lg КОЕ/мл), *Bacillus subtilis* (3,2 lg КОЕ/мл), *E. coli* (3,1 lg КОЕ/мл).

Обсуждение

Состав микроорганизмов, выделенных из влагалища женщин обеих групп, имеет отличия от микробиологического состава эндометрия, то есть микробиота полости матки не является прямым продолжением микробиоты влагалища.

Микроорганизмы с гемолитической активностью выделялись из полости матки только в группе ПЭ (в 30% случаев). У женщин с ПЭ *Streptococcus spp.* выделялся из полости матки в 1,5 раза чаще, а из влагалища в 2,3 раза чаще, по сравнению с контрольной группой ($p>0,05$). Полученный результат совпадает с данными других авторов [11]. В группе ПЭ из полости матки *Sarcina spp.* выделялась в 4 раза реже, а из влагалища в 2 раза реже, по сравнению со здоровыми женщинами ($p>0,05$). Такие микроорганизмы, как *Lactobacillus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis* высевались только из полости матки женщин контрольной группы. *Lactobacillus spp.* в 6 раз чаще выделялась из влагалища здоровых женщин ($p>0,05$).

Полученные результаты статистически незначимы, что, вероятно, связано с небольшим количеством обследованных пациентов. Поэтому необходимо продолжить данное исследование для изучения возможной роли изменений микробиоты репродуктивного тракта в генезе развития и рецидивирования ПЭ.

Выводы

По сравнению со здоровыми женщинами, в состав микробиоты влагалища и полости матки женщин с ПЭ чаще (в 1,5-2,3 раза) входят *Streptococcus spp.*, и в тоже время реже *Lactobacillus spp.* (в 6 раз), *Sarcina spp.* (в 2-4 раза). Важно отметить, что микроорганизмы с гемолитической активностью (*Actinomyces spp.*, *Enterococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*), а также *Actinomyces spp.*, *Proteus spp.*, *Micrococcus spp.* выделены на слизистой оболочке полости матки и влагалища только у женщин с ПЭ. Учитывая, что результаты исследований о микробиологическом составе полости матки и влагалища при ПЭ различны, необходимо проведение дальнейших исследований по данной теме.

Список литературы

1. Nijkang N.P., Anderson L., Markham R., Manconi F. Endometrial polyps: pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med.* 2019; 7: 2050312119848247.
DOI:10.1177/2050312119848247
2. Carpas P., Pourcelot A.-G., Giral E., Fedida D., Fernandez H. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016; 45(5): 445–450. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.02.007
3. Tanos V., Berry K.E., Seikkula J., Abi Raad E., Stavroulis A., Sleiman Z., et al. The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg.* 2017; 43: 7–16. DOI: 10.1016/j.ijso.2017.05.012
4. Yang J.H., Chen C.D., Chen S.U., Yang Y.S., Chen M.J. Factors influencing the recurrence potential of benign endometrial polyps after hysteroscopic polypectomy. *PloS One.* 2015; 10(12): e0144857. DOI: 10.1371/journal.pone.0144857
5. Zhao Y, Liao Y, Xu G, Wang Y. Endometrial microbiota alteration in female patients with endometrial polyps based on 16S rRNA gene sequencing analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024; 14: 1351329. DOI:10.3389/fcimb.2024.1351329
6. Ванакова, А. И. Роль микробиоты полости матки в генезе полипов эндометрия / А. И. Ванакова, Н. В. Долгушина, Т. В. Припутневич // *Акушерство и гинекология.* – 2023. – № 11. – С. 43-47. – DOI 10.18565/aig.2023.201. – EDN ADHWEM.
7. Erdemoglu E, Guney M, Karahan N, et al. Expression of cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in premenopausal and postmenopausal endometrial polyps. *Maturitas.* 2008; 59(3): 268–274. DOI: 10.1016/j.maturitas.2008.02.007
8. Carvalho F.M., Aguiar F.N., Tomioka R., de Oliveira R.M., Frantz N., Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 170(1): 152–156.
DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.012
9. Vitagliano A., Cialdella M., Cicinelli R., Santarsiero C. M., Greco P., Buzzaccarini G., et al. Association between endometrial polyps and chronic endometritis: is it time for a paradigm shift in the pathophysiology of endometrial polyps in pre-menopausal women? Results of a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11(12): 2182. DOI: 10.3390/diagnostics11122182
10. Kim M. J., Lee S., Kwon M. Y., Kim M. Clinical significance of composition and functional diversity of the vaginal microbiome in recurrent vaginitis. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 851670. DOI: 10.3389/fmicb.2022.851670
11. Fang R.L., Chen L.X., Shu W.S., Yao S.Z., Wang S.W., Chen Y.Q. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am. J. Transl. Res.* 2016; 8(3): 1581-92.

12. Horban N. Y., Vovk I. B., Lysiana T. O., Ponomariova I. H., Zhulkevych I. V. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. *J. Med. Life.* 2019; 12(3): 266–270. DOI: 10.25122/jml-2019-0074

13. Liang J., Li M., Zhang L., Yang Y., Jin X., Zhang Q., et al. Analysis of the microbiota composition in the genital tract of infertile patients with chronic endometritis or endometrial polyps. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2023; 13: 1125640. DOI:10.3389/fcimb.2023.1125640

14. Характеристика вагинального микробиома пациенток с привычным невынашиванием беременности / С. Ю. Зебзеева, И. И. Стольникова, Ю. В. Червинец, В. М. Червинец // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 74-78. – DOI 10.25881/20728255_2023_18_2_74. – EDN RHYXHN.