

Данусевич И.Н., Иванова Е.И., Михалевич И.М.

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОЦЕНОЗА ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА И ЕГО РОЛЬ В ИНИЦИИ ВСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ЭНДОМЕТРИИ У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Состояние микрофлоры женских половых органов играет очень большую роль в состоянии здоровья женщины. Микробиологические нарушения в этом биотопе predispose к развитию хронических заболеваний органов малого таза и впоследствии ухудшают прогноз в отношении репродуктивной функции, являясь причиной таких репродуктивных нарушений, как бесплодие и невынашивание беременности.

Цель: изучение микробиоценоза генитального тракта и его роли в инициации воспалительного процесса в эндометрии у женщин с репродуктивными нарушениями.

Материалы и методы. В исследование включено 50 пациенток с репродуктивными нарушениями с гистологически подтвержденным диагнозом хронического эндометрита и 50 пациенток с репродуктивными нарушениями без хронического эндометрита. Микробиологические исследования биотопов влагалища проводили согласно руководствам (Приказ МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г.). Показатели иммунитета определяли в периферической крови, подсчет иммунных клеток проводили на проточном цитофлуориметре (BD FACS KCALABUR). В исследовании использовали методы математической статистики, реализованные в PPIII Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Статистическую обработку параметров проводили с использованием параметрических критериев: Т-критерия Стьюдента и F-критерия Фишера. Характер распределения (нормальность) оценивали методами Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка с уровнем значимости меньшим и равным 5 % ($p \leq 0,05$).

Результаты и выводы. Условно-патогенная микрофлора у женщин с хроническим эндометритом в цервикальном канале представлена: кандидами, герпесвирусами, уреаплазмой и факультативно-анаэробно положительными микроорганизмами. В эндометрии преобладали кандиды, облигатно-анаэробные грамотрицательные, факультативно-анаэробные грамположительные микроорганизмы. Хронический эндометрит у женщин с репродуктивными нарушениями характеризуется: вторичным иммунодефицитным состоянием, сопровождающимся супрессорной активностью Т-лимфоцитов; снижением микробицидной активности крови; выраженным угнетением гуморального звена иммунной системы. Нарушения баланса индигенной и условно-патогенной микрофлоры, сопровождающиеся вторичным иммунодефицитным состоянием, возможно, являются инициаторами хронизации воспалительного процесса в эндометрии.

Ключевые слова: хронический эндометрит, иммунитет, репродуктивные нарушения, микробиоценоз генитального тракта

CHARACTERISTICS OF THE MICROBIOCENOSIS OF THE VAGINAL TRACT AND ITS ROLE IN INITIATING INFLAMMATORY PROCESS IN ENDOMETRIUM IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE DISORDERS

Danusevich I.N., Ivanova E.I., Mikhalevich I.M.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
(ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Background. Microbiological disorders in the genital tract predispose to the development of chronic pelvic diseases and subsequently worsen the prognosis for reproductive function, causing infertility, miscarriage.

Aims: study of the microbiocenosis of the vaginal tract and its role in initiating inflammatory process in endometrium in women with reproductive disorders.

Materials and methods. The study included 50 patients with reproductive disorders with histological confirmation of the diagnosis of chronic endometritis and 50 patients with reproductive disorders without chronic endometritis. Microbiological studies of the biotope of the vagina were carried out according to the guidelines. The counting of immune cells was carried out in peripheral blood with flow cytometer. Methods of mathematical statistics implemented in the application package Statistica 6.1 (StatSoft Inc., USA) were used in the study. Used criteria were Student's t-test and Fisher criterion with a significance level less than 5 % ($p \leq 0.05$).

Results and conclusions. Conditionally pathogenic microflora in women with chronic endometritis in the cervical canal is represented by candidiasis, herpesviruses, ureaplasma and facultative-anaerobically positive microorganisms. Candida, obligate-anaerobic gram-negative, and facultative anaerobic gram-positive microorganisms predominated in the endometrium.

The secondary immunodeficiency state is characterized by suppressor activity of T-lymphocytes; the decrease in microbicidal activity of blood, pronounced inhibition of the humoral link of the immune system. Violations of the balance of the indigenous and conditionally pathogenic microflora accompanied by a secondary immunodeficiency may be the initiator of chronic inflammation in the endometrium.

Key words: chronic endometritis, immunity, reproductive disorders, microbiocenosis of the genital tract

Необходимость пристального внимания к проблеме хронического эндометрита связана с риском

развития отдалённых нежелательных последствий – репродуктивных нарушений, обусловленных наруше-

нием экспрессии стероидных рецепторов эндометрия, приводящим к локальной иммуносупрессии и нарушению процессов полноценной имплантации эмбриона и дальнейшего течения беременности [5, 6, 20].

Отмечено, что распространённость хронического эндометрита у женщин с бесплодием составляет около 22 %, по данным зарубежных авторов – 11–15 % случаев, а при бесплодии трубного фактора данный показатель возрастает до 69,9 % [18].

Хронический эндометрит играет ведущую роль в невынашивании беременности, частота его составляет 23–86,7 % [18, 19].

Наибольшие показатели распространённости хронического эндометрита (от 23 до 86,7 %) отмечены у женщин с привычным невынашиванием беременности [7].

В современном представлении основным звеном патогенеза хронического эндометрита является результат дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма с одной стороны, и патогенами, представителями микробиоценоза – с другой [3].

В свою очередь изменение иммунного статуса, особенно иммуносупрессивное состояние, повышает чувствительность организма к развитию бактериальных и вирусных инфекций, возникает активация инфекции, и воспаление приобретает хроническое течение [1, 2, 9].

В современных условиях частота заболеваемости хроническим эндометритом продолжает оставаться высокой. Связано это с выраженной тенденцией к затяжному течению воспаления, склонностью к рецидивированию, первичной хронизацией процесса, преобладанием бессимптомных и субклинических форм заболеваний, а эффективность традиционных методов лечения не превышает 58–67 % [15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить структуру микробиоценоза вагинального тракта и его роль в инициации воспалительного процесса в эндометрии у женщин с репродуктивными нарушениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациентки, обратившиеся с жалобами на отсутствие беременности или невынашивание беременности в Центр инновационной медицины ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Для исследования были сформированы две группы: в 1-ю группу вошли 50 пациенток с репродуктивными нарушениями и гистологически подтверждённым диагнозом хронического эндометрита (средний возраст $30,5 \pm 0,6$ года); во 2-ю группу – 50 пациенток с репродуктивными нарушениями без хронического эндометрита (средний возраст $30,2 \pm 0,7$ года). Статистически значимых различий в возрасте пациенток не выявлено ($p \geq 0,05$). Критериями включения пациенток в исследование явились жалобы на бесплодие (первичное или вторичное), невынашивание беременности, неудачные попытки ЭКО и потери эмбриона, гистологическое подтверждение наличия хронического эндометрита. Из исследования были исключены женщины с хроническими соматически-

ми и аллергическими заболеваниями, пациентки с эндокринными факторами репродуктивных нарушений, с системными заболеваниями, в том числе с врождёнными тромбофилиями, антифосфолипидным синдромом, острыми воспалительными заболеваниями гениталий; пациентки получавшие иммуномодуляторы менее 6 месяцев. Все пациентки с хронической урогенитальной инфекцией на момент исследования находились в стадии ремиссии. Исследуемые женщины всех групп были сопоставимы по возрасту, массе тела, соматическому и гинекологическому статусу. Все пациентки добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании. При работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.)).

Микробиологические исследования биотопа влагалища проводили согласно Приказу МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», руководствам «Медицинская микробиология» (1998) и «Бактериальный вагиноз» (2001). Для сбора, транспортировки и хранения всех групп микроорганизмов использовали среду AMIES, являющуюся модификацией среды STUART. Родовую и видовую идентификацию культур осуществляли на основании морфологических, культуральных и биохимических свойств выделенных микроорганизмов. Культивирование микрофлоры эндометрия проводили в аэробных и микроаэрофильных условиях. Для выделения лактобактерий и представителей условно-патогенной (УПМ) использовали мясо-пептонный агар с добавлением донорской крови. Грибы *Candida* выращивали на среде Сабуро. Посевы инкубировали при 37° С.

Показатели иммунитета определяли в периферической крови, подсчёт иммунных клеток проводили на проточном цитофлуориметре (BD FACS KCALABUR). Исследование иммунного статуса проводили с учётом всех показателей клеточного и гуморального иммунитета. В исследовании использовали методы математической статистики, реализованные в ППП Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Характер распределения (нормальность) оценивали методами Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка, в зависимости от чего в последующем применялись различные методы параметрической и непараметрической статистики с уровнем значимости, меньшим и равным 5 % ($p \leq 0,05$). Для качественных показателей использовали абсолютные и относительные показатели (доли, %). Статистическая значимость межгрупповых различий показателей устанавливалась с двусторонним Z-критерием. Для количественных переменных в группах сравнения определяли среднюю арифметическую величину (M), стандартное отклонение (σ), медиану (Me), стандартные ошибки средних, 95% доверительные интервалы. Анализ межгрупповых различий для независимых выборок по каждому из нормально распределённых количественных признаков проводили параметрическими критериями – t-критериями

Стьюдента и Фишера (F-test), для ненормально распределённых – непараметрическим критерием Манна – Уитни (U-Test) (Гланц С., 1999; Ребров О.Ю., 2003; Зайцев В.М. и др., 2006). Анализ внутрigrupповой взаимосвязи количественных признаков проводился корреляционным анализом Пирсона (для нормально распределённых величин) и непараметрическим методом Спирмена. Для выявления наиболее информативных показателей использован многофакторный дискриминантный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведён анализ анамнестических данных пациенток с репродуктивными нарушениями. Данные о перенесённых заболеваниях пациентками 1-й и 2-й клинических групп представлены в таблице 1.

Таблица 1
Структура перенесённых специфических инфекций у пациенток клинических групп

Table 2
Structure of specific infections in patients of the clinical groups

ИППП	1-я группа, n = 50		2-я группа, n = 50		Уровень значимости $p(\chi^2)$
	абс.	%	абс.	%	
Трихомониаз	3	6	18	36	0,0001
Хламидиоз	2	4	15	30	0,0001
Уреаплазмоз	13	26	25	50	0,0008
Микоплазмоз (<i>M. hominis</i>)	4	8	7	14	
Микоплазмоз (<i>M. genitalis</i>)	2	4	2	4	
ВПГ	8	16	16	32	0,014
ЦМВ-инфекция	5	10	8	16	
Кандидоз	4	8	9	18	0,03

Из таблицы видно, что пациентки 1-й клинической группы, по сравнению с пациентками 2-й клинической группы, статистически значимо чаще указывали на такие перенесённые заболевания, как трихомониаз, хламидиоз, уреаплазмоз, ВПГ и кандидоз. Согласно литературным данным, у женщин с впервые выявленной урогенитальной инфекцией, особенно при хламидиозе и трихомонозе, в 70 % случаев было выявлено вторичное иммунодефицитное состояние по клеточному типу, у 18 % – различные изменения иммунного статуса. Восходящий путь инфицирования считается самым основным путём развития хронических воспалительных заболеваний органов малого таза. Доказано, что выявление во влагалище высокого титра нейтрофилов является важным фактором подтверждения воспалительного процесса верхних отделов половых органов с чувствительностью 26,3 %. По результатам комплексного микробиологического обследования, выполненного Г.Т. Сухих (2010), при хроническом эндометрите более чем в 60 % случаев инфицирование эндометрия отмечено на фоне вагинальных инфекций [13, 21].

Результаты проведённого нами комплексного микробиологического исследования у женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометри-

том в цервикальном канале выявили наличие условно-патогенной микрофлоры в 21 (42 %) случае, во 2-й клинической группе – в 14 (28 %) случаях ($p(\chi^2) = 0,03$).

Была проведена сравнительная характеристика микрофлоры цервикального канала у пациенток 1-й и 2-й клинических групп. Результаты бактериологического исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2
Характеристика микрофлоры цервикального канала у пациенток клинических групп

Table 2
Characteristics of the microflora of the cervical canal in patients of the clinical groups

Микроорганизмы	1-я группа, n = 50		2-я группа, n = 50		Уровень значимости $p(\chi^2)$
	абс.	%	абс.	%	
<i>Ur. urealiticus</i>	11	22	2	4	0,05
<i>G. vaginalis</i>	4	8	2	4	
<i>M. hominis</i>	1	2	1	2	
<i>Candida</i>	9	18	2	4	0,03
<i>E. coli</i>	5	10	2	7	0,04
<i>Proteus</i>	8	16	1	2	0,003
<i>Staph. epidermidis</i>	9	18	2	4	0,03
<i>Staph. haemolyticus</i>	2	4	0	0	0,0001
<i>Staph. aureus</i>	1	2	0	0	0,0001
<i>Streptococcus</i>	0	0	1	2	0,0001
<i>Citrobacter</i> spp.	2	4	2	4	
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	4	1	2	
ЦМВ-инфекция	4	8	0	0	0,0001
ВПГ	4	8	0	0	0,0001
ВПЧ низкого риска	0	0	4	8	0,0001
ВПЧ высокого риска	4	8	2	4	

Спектр микроорганизмов в 1-й клинической группе у 4 женщин микрофлора представлена моноинфекцией с преобладанием *E. coli* (10 %), *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter* spp., коагулазоотрицательными стафилококками (преимущественно) в виде *St. epidermidis* (18 %), *St. haemolyticus*, *St. aureus* с выраженными патогенными свойствами в виде гемолитической активности, грибами рода *Candida* (18 %), *Proteus* (16 %). Кроме того, выделены цитомегаловирус (8 %), вирус простого герпеса (8 %). У 17 пациенток выявлена микст-инфекция с преобладанием ассоциации из трёх видов микроорганизмов без признаков патогенности. Количество микроорганизмов находилось в пределах 10^4 – 10^6 КОЕ/мл. *Ur. urealiticus* был диагностирован чаще, чем в группе женщин без хронического эндометрита (22 %). Указанные микроорганизмы, являясь потенциальными патогенами, играют важную роль в возникновении воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы [4].

Во 2-й клинической группе у 9 женщин микрофлора представлена моноинфекцией, у 5 – микст-инфекцией с преобладанием двух видов микроорганизмов. Количество микроорганизмов находилось в пределах 10^3 – 10^4 КОЕ/мл.

Патогенная микрофлора в эндометрии у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями была выявлена у 30 (60 %) пациенток, во 2-й клинической группе – у 16 (32 %) ($p(\chi^2) = 0,0001$).

Спектр микроорганизмов эндометрия у пациенток 1-й и 2-й клинических групп представлен в таблице 3.

Таблица 3
Характеристика микрофлоры эндометрия
у пациенток клинических групп

Table 3
Characteristics of endometrial microflora in patients
of the clinical groups

Микроорганизмы	1-я группа, n = 50		2-я группа, n = 50		Уровень значимости $p(\chi^2)$
	абс.	%	абс.	%	
<i>Candida</i>	6	12	3	6	
<i>E. coli</i>	14	28	6	12	0,02
<i>Klebsiella</i>	3	6	2	4	
<i>Staph. epidermidis</i>	9	18	2	4	0,002
<i>Staph. haemolyticus</i>	4	8	0	0	0,0001
<i>Staph. aureus</i>	4	8	0	0	0,0001
<i>Streptococcus</i>	2	4	0	0	0,0001
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	16	2	4	0,014
<i>Bacteroides</i> spp.	4	8	0	0	0,0001

В 1-й клинической группе у 6 женщин микрофлора представлена моноинфекцией, у 24 – микст-инфекцией с преобладанием двух-трех видов микроорганизмов. Количество микроорганизмов находилось в пределах 10^4 – 10^6 КОЕ/мл. У пациенток значительно чаще высевалась кандидозная (*Candida* (12 %)), энтерококковая (*E. coli* (28 %), *Enterococcus faecalis* (16 %), *Bacteroides* spp. (8 %)) и стафилококковая (*St. epidermidis* (18 %), *St. haemolyticus*, *St. aureus*) инфекции, в сравнении с группой женщин без хронического эндометрита. У 40 % пациенток не удалось идентифицировать в эндометрии условно-патогенный возбудитель, что, возможно, связано с трудностями детекции возбудителя, а также с особенностями течения заболевания, изменение которого привело к стёртым, бессимптомным формам проявления воспалительного процесса [11].

Во 2-й клинической группе микрофлора представлена моноинфекцией. Количество микроорганизмов находилось в пределах 10^3 – 10^4 КОЕ/мл.

Полученные результаты исследования подтверждают тот факт, что в современных условиях хронический эндометрит характеризуется рядом особенностей: изменением этиологической структуры с увеличением значимости вирусной и условно-патогенной микрофлоры. Вместе с тем состав микрофлоры определяется не только взаимоотношениями между видами микроорганизмов, но и иммунным статусом макроорганизма [13, 14].

Несомненно, главную роль в контроле над процессами воспаления играет иммунная система, состояние которой определяет характер патогенеза и поддержание гомеостаза организма.

Полученные данные показывают, что у пациенток 1-й клинической группы в клеточном звене имму-

нитета статистически значимо снижено количество Т-лимфоцитов за счёт популяции супрессоров (CD^{3+} : $1693,0 \pm 338,40$ – в 1-й группе, $1922,50 \pm 2134,50$ – во 2-й группе ($p_{w.k} < 0,05$); $CD^{3+}CD^{8+}$: $596,60 \pm 160,60$ – в 1-й группе, $634,90 \pm 182,10$ – во 2-й группе ($p_k < 0,025$)), а в гуморальном звене иммунитета наблюдаются изменения концентрации IgA (в 1-й группе – $1,46 \pm 0,80$, во 2-й группе – $2,10 \pm 1,06$ ($p_{t.k.u} < 0,001$)).

Ведущая роль в реализации функции иммунной системы принадлежит макрофагам и продуцируемым ими цитокинам, которые определяют характер иммунного ответа. В нашем исследовании выявлены изменения показателей местного иммунитета. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4
Характеристика показателей местного иммунитета
у пациенток клинических групп

Table 4
Characteristics of local immunity indices in patients
of the clinical groups

Показатель	1-я группа, n = 50 $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й процентиля)	2-я группа, n = 50 $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й процентиля)	Уровень значимости p_t, p_u, p_k
ИЛ-1(β), пг/мл	$64,90 \pm 6,25$ 76 (1,2 и 120)	$42,50 \pm 6,20$ 20 (1,5 и 122)	$p_t, u, k < 0,05$
ИЛ-4, пг/мл	$38,0 \pm 15,50$ 19 (3 и 800)	$40,80 \pm 11,10$ 17 (2 и 300)	
ИЛ-6, пг/мл	$87,10 \pm 9,98$ 75 (20 и 500)	$100,70 \pm 13,50$ 74 (26 и 500)	
ИЛ-8, пг/мл	$110,60 \pm 10,30$ 109 (8 и 290)	$83,30 \pm 10,40$ 42 (8 и 250)	$p_k < 0,025$
ИЛ-10, пг/мл	$53,10 \pm 7,0$ 40 (1 и 200)	$78,0 \pm 7,39$ 74 (5 и 135)	$p_u, k < 0,05$
ИНФ- γ , пг/мл	$53,82 \pm 4,38$ 55 (4 и 112)	$43,0 \pm 6,93$ 21 (4 и 224)	$p_t < 0,005$ $p_u, k < 0,001$
ФНО- α , пг/мл	$48,50 \pm 7,27$ 34 (5 и 245)	$21,10 \pm 3,31$ 14 (5 и 135)	$p_t, u, k < 0,001$

Примечание. p_t – критерий Стьюдента; p_u – критерий Манна – Уитни; p_k – критерий Колмогорова – Смирнова.

Изменения локального иммунитета сопровождаются повышением уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1(β), ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО α) и снижением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

Изменения микрофлоры генитального тракта позволяют судить о снижении колонизационной резистентности во влагалище по отношению к заселению его патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Выявленные условно-патогенные микроорганизмы, являясь потенциальными патогенами, благодаря входящему в состав их клеточной стенки липополисахариду, играют ведущую роль в возникновении воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы, в частности повышают риск восходящего инфицирования эндометрия. Персистируя длительное время в эндометрии, оставаясь нередко бессимптомной, инфекция приводит к выраженным изменениям в структуре ткани, к активации системы гемостаза и иммунитета на локальном уровне, возможно, к запуску аутоиммунных реакций. Ослабление местных защитных факторов и разбалансированность в показателях системного иммунитета в конечном итоге приводят к вторичному иммунодефициту, который является фоном для развития

хронических воспалительных заболеваний половых органов, в частности, хронического эндометрита, и их рецидивов [12, 16, 17, 22].

Для определения наиболее информативных показателей, имеющих большое значение в диагностике и прогнозе патологического состояния, нами применён многофакторный дискриминантный анализ.

Выявлены наиболее информативные показатели иммунной системы у пациенток клинических групп, по сравнению с контролем: для 1-й клинической группы – снижение Т-хелперов (%) ($F = 8,18; p < 0,005$), ИРИ ($F = 22,91; p < 0,001$), НСТ_{сн} ($F = 8,87; p < 0,003$), активности фагоцитоза ($F = 9,4; p < 0,003$); для 2-й клинической группы – снижение ИЛ-8 ($F = 6,73; p < 0,01$), повышение Т-супрессоров (%) ($F = 12,11; p < 0,001$), НСТ_{сн} ($F = 6,84; p < 0,01$), ИЛ-6 ($F = 14,4; p < 0,001$).

По результатам дискриминантного анализа в группах с репродуктивными нарушениями с хроническим воспалением эндометрия и при его отсутствии были выявлены наиболее информативные показатели иммунной системы: со стороны иммунной системы – IgA, IgM, ФНО, ИЛ-10. Полученные результаты информативны при вторичных иммунодефицитных состояниях, а их снижение при воспалительных заболеваниях свидетельствует о тяжести заболевания, высокой вероятности хронизации процесса. Снижение IgA указывает на то, что не срабатывает защитная функция секреторного иммуноглобулина А, что приводит к персистенции возбудителя в эндометрии [2, 9].

Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, выявленный в эндометрии в виде повышения концентрации ИЛ-1, ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО и снижения противовоспалительного цитокина ИЛ-10, чаще всего характерен при персистенции бактериально-вирусной инфекции в эндометрии. Отмечается повышенная выработка γ -интерферона – цитокина, который вызывает активацию макрофагов и прочих клеток, обладающих цитотоксической способностью. В свою очередь, макрофаги усиливают выделение ИНФ- γ на уровне эндометриальной ткани [10]. Известно, что активация местных тканевых цитокинов зависит от этиологического фактора. Липополисахариды грамотрицательных бактерий усиливают продукцию макрофагами ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , а также являются мощным стимулятором ИНФ [3]. Известно, что снижение ИЛ-10 не оказывает супрессивного действия на реакцию моноцитов на эндотоксин в условиях *in vitro*, что подтверждено результатами нашего исследования [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают уже имеющиеся знания о значительной роли условно-патогенной микрофлоры в развитии воспаления органов малого таза. Однако сохраняются сложности в ведении данной патологии, связанные с выраженной тенденцией к затяжному течению воспалительного процесса, склонностью к рецидивированию, первичной хронизацией процесса, преобладанием бессимптомных и субклинических форм заболеваний, а также с низкой эффективностью традиционных методов лечения, которая не превышает 58–67 %.

Выявленные изменения, характеризующиеся появлением условно-патогенной микрофлоры у 42 % пациенток в цервикальном канале и у 60 % пациенток в эндометрии, позволяют судить о снижении колонизационной резистентности, что повышает риск восходящего инфицирования эндометрия. Статистически значимо чаще микробиоценоз генитального тракта представлен кандидозной, герпесвирусной инфекцией, а также уреоплазмой и факультативно-анаэробно грамположительной и облигатно-анаэробной грамотрицательной микрофлорой. Супрессорная активность Т-лимфоцитов, снижение микробицидной активности крови, выраженное угнетение гуморального звена иммунной системы, что характерно для вторичного иммунодефицитного состояния, возможно, являются инициаторами хронизации воспалительного процесса в эндометрии.

Полученные результаты позволяют улучшить диагностику и лечебные подходы хронического эндометрита, необходимые для улучшения прогноза в плане развития репродуктивных нарушений.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Воеводин Д.А., Розанов Г.Н. Цитокиногормональные взаимодействия: положение об иммуноэндокринной регуляторной системе // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 95–102.
2. Voevodin DA, Rozanov GN. (2006). Cytokine-hormonal interactions: the situation of the immunoendocrine regulatory system [Tsitokinogormonal'nye vzaimodeystviya: polozhenie ob immunoendokrinnoy regul'yatornoy sisteme]. *Pediatrya*, (1), 95–102.
3. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. – М., 2008. – 376 с.
4. Nikulin BA. (2008). Evaluation and correction of immune status [Otsenka i korrektsiya immunnogo statusa]. Moskva, 376 p.
5. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под общ. ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕД-пресс-информ, 2007. – 352 с.
6. Petersen EE, Prilepskaya VN. (ed.). (2007). Infections in obstetrics and gynecology [Infektsii v akusherstve i ginekologii]. Moskva, 352 p.
7. Попкова С.М., Ракова Е.Б., Храмова Е.Е., Данусевич И.Н., Шабанова Н.М., Сердюк Л.В., Немченко У.М., Иванова Е.И. Микроэкологические сочетания вагинального и кишечного биотопов у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта и девочек-подростков с дисфункцией яичников // Бюл. СО РАМН. – 2013. – Т. 33, № 4. – С. 77–84.
8. Popkova SM, Rakova EB, Khranova EE, Danusevich IN, Shabanova NM, Serdyuk LV, Nemchenko UM, Ivanova EI. (2013) Microecological combinations of vaginal and intestinal biotopes in women with inflammatory diseases of the lower floor of the genital tract and adolescent girls with ovarian dysfunction [Mikroekologicheskie sochetaniya vaginal'nogo i kishechnogo biotopov u zhenshchin s vospalitel'nymi zabolevaniyami nizhnego etazha polovogo

trakta i devochek-podrostkov s disfunktsiyey yaichnikov]. *Byul. SO RAMN*, 33 (4), 77-84.

5. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. – М., 2009. – 208 с.

Radzinskiy VE, Dimitrova VI, Mayskova IYu. (2009). Non-developing pregnancy [Nerazvivayushchayasya beremennost']. Moskva, 208 p.

6. Серова О.Ф., Марченко С.Ю., Санаев М.И. Роль хронического эндометрита в генезе ранних репродуктивных потерь // Вестник последипломного медицинского образования. – 2010. – № 1. – С. 36–38.

Serova OF, Marchenko SYu, Sanaev MI. (2010). The role of chronic endometritis in the genesis of early reproductive losses [Rol' khronicheskogo endometrita v geneze rannikh reproduktivnykh poter']. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya*, (1), 36-38.

7. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для врачей. – М., 2011. – 546 с.

Sidelnikova VM, Sukhikh GT. (2011). Recurrent pregnancy loss: guidelines for physicians [Nevynashivanie beremennosti]. Moskva, 546 p.

8. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.

Sukhikh GT, Shurshalina AV. (2010). Chronic endometritis [Khronicheskij endometrit]. Moskva, 64 p.

9. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.

Khaitov RM, Pinegin BV, Yarilin AA. (2009). Guide to clinical immunology. Diagnosis of immune system diseases [Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii. Diagnostika zabolevaniy immunnoy sistemy]. Moskva, 352 p.

10. Шурлыгина А.В., Дергачева Т.И., Ковшик И.Г. Клеточный состав лимфоидных органов крыс-самок с экспериментальным острым воспалением внутренних половых органов после введения интерферона-гамма в разных суточных режимах // Иммунология. – 2008. – Т. 29, № 2. – С. 114–116.

Shurlygina AV, Dergacheva TI, Kovshik IG. (2008). Cellular composition of lymphoid organs of female rats with experimental acute inflammation of internal genital organs after administration of interferon-gamma in different daily regimens [Kletochnyy sostav limfoidnykh organov kryss-samok s eksperimental'nyy ostryy vospaleniem vnutrennikh polovykh organov posle vvedeniya

interferona-gamma v raznykh sutochnykh rezhimakh]. *Immunologiya*, 29 (2), 114-116.

11. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит // Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению; под ред. акад. В.И. Кулакова. – М., 2005. – С. 404–410.

Shurshalina AV, Kulakov VI. (2005). Chronic endometritis [Khronicheskij endometrit]. *Besplodnyy brak. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. Moskva, 404-410.

12. Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC. (2005). Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 193, 739-745.

13. Bessmertnaia VS. (2008). Endometrial morphological and immunohistochemical features in females with primary and secondary infertility. *Arch Patol*, 70 (4), 31-34.

14. Cicinelli E. (2009). Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Invest*, 68 (2), 108-115.

15. Haggerty CL, Ness RB. (2006). Epidemiology, pathogenesis and treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 4, 235-247.

16. Jarrel JF. (2005). Consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain. *J Obstet Gynecol Can*, 27, 781-826.

17. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL. (2010) Chronic endometritis is common in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 93 (2), 437-441.

18. Kitaya KP. (2011). Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril*, 95 (3), 1156-1158.

19. Knudtson EG, Shellhaas C, Stephens JA. (2007). The association of chronic endometritis with preterm. *Am J Obstet Gynecol*. 196, 337-340.

20. Paavonen J. (2005). Pelvis inflammatory disease. *Medicine*, 33 (10), 43-46.

21. Thurman AR, Livengood CH, Soper DE. (2007). Chronic endometritis in DMPA users and Chlamydia trachomatis endometritis. *Contraception*, 76 (1), 49-52.

22. Wilson R, Jenkins C, Miller H. (2004). Abnormal cytokine levels in non-pregnant women with a history of recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 115 (1), 51-54.

Сведения об авторах Information about the authors

Данусевич Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск ул. Тимирязева, 16; тел. (3952) 20-73-67, факс (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Danusevich Irina Nikolaevna – Doctor of Medical Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; tel. (3952) 20-73-67, fax (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Иванова Елена Иннокентьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Ivanova Elena Innokentievna – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of Microbiome and Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems

Михалевич Исая Моисеевич – кандидат геолого-минералогических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Mikhalevich Isay Moiseevich – Candidate of Geological and Mineralogical Sciences, Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems