

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • ТОМ 14 • № 3

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была сканена с сайта www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +7 (495) 649-14-95; эл. почта: info@igrbis.1.ru.



Хронический эндометрит у пациенток репродуктивного возраста: возможности индивидуализированной терапии

Е.Г. Кобаидзе

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Для контактов: Екатерина Глахоевна Кобаидзе, e-mail: eka7i@yahoo.com

Резюме

Введение. Воспалительные заболевания органов малого таза – одна из ведущих причин нарушения здоровья женщин фертильного возраста. Патогенетические механизмы хронического эндометрита (ХЭ) активно изучаются, но многие вопросы остаются дискуссионными. Болезнь проявляется разной клиникой, в том числе рецидивирующим течением, поэтому необходимость комплексной индивидуализированной терапии этой патологии не вызывает сомнений.

Цель исследования: оценка результативности комплексной индивидуализированной терапии ХЭ.

Материалы и методы. У 107 больных с морфологически верифицированным ХЭ выполнен комплексный анализ клинических данных, исследована микрофлора матки, цервикального канала с применением широкого спектра лабораторных методов исследования; проведена оценка клеточного состава лимфоцитов крови с помощью метода иммуноцитохимии (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD95⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD95⁺), исследована активность сывороточных цитокинов – интерлейкина-1β (ИЛ-1β), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10). Выделено 2 группы больных: группа I (основная) – 53 пациентки, которым проведено лечение по оригинальной методике с применением антибиотиков, бактериофагов, иммунных препаратов, фитотерапии; группа II (контрольная) – 54 пациентки, которые получили общепринятую терапию с применением антибиотиков, иммуномодулирующих препаратов, гормональных препаратов.

Результаты. Исследование продемонстрировало значительное изменение микрофлоры урогенитального тракта у больных ХЭ, дисрегуляцию иммунной системы. Получены ассоциации изменения лейкоцитарно-лимфоцитарного звена иммунной системы и особенностей клинико-anamnestических данных. После проведенного лечения в группе I отмечено значительное улучшение микрофлоры влагалища, цервикального канала и полости матки, что подтверждено результатами бактериологического исследования; нормализация кислотности влагалищной среды и менструальной функции наблюдалась в 2 раза чаще по сравнению с пациентками группы II. За 12 мес наблюдения у пациенток группы I не было жалоб на тазовую боль, требующую приёма обезболивающих препаратов, значительно снизилось количество обращений по поводу воспалительной патологии мочевых путей.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости индивидуализации комплекса диагностических и терапевтических подходов при работе с больными ХЭ. Стратегия терапии данной патологии у пациенток фертильного возраста должна строиться на минимизации лекарственной агрессии с учётом сопутствующих патологий, особенностей микробиоты мочеполовых органов и изменений иммунной системы. Комплексный и индивидуализированный подход даёт возможность получить значительно лучшие результаты лечения ХЭ.

Ключевые слова: хронический эндометрит, микрофлора, иммунные нарушения, сопутствующая патология, индивидуализированная терапия

Для цитирования: Кобаидзе Е.Г. Хронический эндометрит у пациенток репродуктивного возраста: возможности индивидуализированной терапии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(3):283–295. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.157>.

Chronic endometritis in patients of reproductive age: individualized treatment capabilities

Ekaterina G. Kobaidze

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Health Ministry of Russian Federation;
26 Petropavlovskaya Str., Perm 614990, Russia

Corresponding author: Ekaterina G. Kobaidze, e-mail: eka7i@yahoo.com

Abstract

Introduction. Inflammatory diseases of the pelvic organs represent one of the lead causes affecting health status in women of childbearing age. The pathogenetic mechanisms of chronic endometritis (CE) have been extensively studied, but many issues remain debatable. This disease manifests in various clinical pictures, including relapsing course, so a need to conduct combination individualized treatment rises no doubts.

Aim: to assess effectiveness of combination individualized therapy of CE.

Materials and Methods. A comprehensive analysis of clinical data was performed in 107 patients with morphologically verified CE, examining microflora composition in the uterus, cervical canal, urinary tract, and intestine by using a wide range of laboratory research methods; assessing cell subset composition of peripheral blood lymphocytes by using immunocytochemistry (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD95⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD95⁺), measuring level of serum cytokines – interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , interleukin 8, and interleukin 10. For this, all patients were subdivided into 2 groups: 53 patients (group I, main) received treatment according to the original protocol (antibiotics and bacteriophages, immune preparations, herbal medicines), 54 patients (group II, control) received conventional therapy (antibiotics, immunomodulatory drugs, hormones).

Results. It was found that urogenital tract microbiota was profoundly altered in patients with CE, also featured with dysregulated immune system. In addition, associated changes in the leukocyte-lymphocytic arm of the immune system and features of clinical and anamnestic data were obtained, which is important in combination treatment of patients with this pathology. Composition microflora in the vagina, cervical canal and uterine cavity was markedly improved that was confirmed by bacteriology data, vaginal pH value and menstrual function were by 2-fold more often in group 1 vs. group 2. A 12-month follow-up revealed in group 1 no complaints of pelvic pain requiring pain killers, with pronouncedly lowered amount of doctor visits due to inflammatory pathology of the urinary tract additionally confirming effectiveness of individualized treatment.

Conclusion. The data of the study evidence about a need to individualize diagnostic and therapeutic approaches while managing patients with CE. The treatment strategy for patients of childbearing age with CE should be based on minimizing drug aggression, taking into account concomitant pathologies, features of microbiota composition in the genitourinary organs and changes in the immune system. An combination and individualized therapeutic approach provides an opportunity to substantially better results after treatment of CE.

Keywords: chronic endometritis, microflora, immune disorders, concomitant pathology, individualized therapy

For citation: Kobaidze E.G. Chronic endometritis in patients of reproductive age: individualized treatment capabilities. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(3):283–295. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.157>.

Введение / Introduction

В большинстве случаев воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) имеют полимикробный характер. По данным Всемирной организации здравоохранения, у женщин репродуктивного возраста этиологическим агентом ВЗОМТ в 50–60 % случаев выступают анаэробные и аэробные микроорганизмы, разные варианты их ассоциаций, в том числе с вирусами и грибковой флорой. Число пациенток с хронической воспалительной патологией половых органов во всем мире разнится. Например, по некоторым данным, в РФ в 60 % случаев больные с ВЗОМТ получают терапию на амбулаторном этапе, в 30 % случаев приходится оказывать помощь в стационарных условиях. При определённых ситуациях любой микроорганизм влагалищ-

ной микрофлоры становится этиологическим агентом воспалительного процесса. В патогенетическом механизме хронического воспаления могут наблюдаться процессы, которые почти невозможно определить объективными методами диагностики; например, альтерацию ткани вызывают не только бактерии и вирусы, но и экзо- и эндотоксины, клеточные и гуморальные реакции, происходящие в организме больной, что приводит к дополнительному повреждению клетки, провоцируя запуск ряда аутоиммунных процессов; воспалительные заболевания с высокой вероятностью приобретают затяжное течение, и лечение таких патологий затруднительно [1–5].

В медицинской литературе последних лет продемонстрировано, что при первичной терапии ВЗОМТ

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ В настоящее время активно изучается роль хронического эндометрита (ХЭ) в невынашивании беременности и неудачах при имплантации эмбриона, в развитии разной гинекологической патологии.
- ▶ ХЭ достаточно распространен у женщин как фертильного возраста, так и у пациенток в пери- и постменопаузе. Болезнь может протекать как бессимптомно, так и с разными клиническими проявлениями: могут беспокоить хронические тазовые боли, диспареуния, аномальные маточные кровотечения, патологические вагинальные выделения и т. д.

Что нового дает статья?

- ▶ Выполнен комплексный анализ клинических данных, исследована микрофлора матки, цервикального канала с применением широкого спектра лабораторных методов исследования; проведена оценка клеточного состава лимфоцитов крови, исследована активность сывороточных цитокинов. Проведено сравнение разных методов терапии.
- ▶ Результаты исследования свидетельствуют о необходимости индивидуализации комплекса диагностических и терапевтических подходов при работе с пациентками с ХЭ.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Возможно более широкое применение бактериофага при лечении пациенток с ХЭ.
- ▶ Стратегия терапии данной патологии у больных фертильного возраста должна строиться на минимизации лекарственной агрессии с учётом сопутствующих патологий, особенностей микробиоты мочеполовых органов и изменений иммунной системы.

у пациенток спустя 7 лет более чем в 21 % случаев отмечается рецидивирующее течение болезни, более чем в 5 % случаев регулярно требуются повторные курсы противовоспалительной терапии, 19 % пациенток имеют бесплодие и более 40 % страдают от тазовых болей [4–6]. Растет число пациенток с хроническим эндометритом (ХЭ), болезнь часто проявляется развитием осложнений в виде нарушения менструальной функции, бесплодия, формирования тазовой боли, патологических вагинальных выделений и т. д.

Изучение физиологической роли микробиома – важнейшее направление как в акушерстве и гинекологии, так и в других отраслях медицины. Сейчас большое внимание уделяется состоянию биоценоза у пациенток с ХЭ; соответственно, исследования микробиома анатомически близких органов – кишечника и мочевыделительных путей – очень актуальны, так как их биоценоз способен оказать непосредственное влияние на микроэкологию влагалища, цервикального канала, полости матки, мочевых путей. Известно, что микробиота половых органов имеет трехслойное строение, и на всем протяжении органов репродуктивной системы каждый из них представлен биопленкой, включающей большое разнообразие микроорганизмов; от влагалища до маточных труб имеется основа для формирования сложного взаимодействия микро-

организмов женской репродуктивной системы. Микробиом влагалища в большей степени представлен лактобациллами, микрофлора полости матки не всегда ассоциирована с флорой влагалища и цервикального канала, но иногда может с ней коррелировать [1, 2, 7–9]. Разная гинекологическая патология влечет изменение микроэкологии в половых органах. Результаты секвенирования бактериального 16s-гена ДНК влагалищного биоптата, ткани эндометрия и яичников у пациенток с онкопатологией выявили значительное преобладание в образцах ткани микроорганизмов – *Atopobium*, *Porphyromonas Anaerostipes*, *Dialister*, *Peptoniphilus*, *Anaerotruncus* [10]. Исследование микробиома больных с патологией органов малого таза доброкачественного характера показало отличие от результатов пациенток с онкологической патологией, в частности при гиперплазии эндометрия преобладали бактерии *Shigella* и *Barnesiella*, *Staphylococcus*, *Blautia* и *Parabacteroides* в эндометрии; в группе женщин с раком эндометрия выделены *Bacteroides* и *Faecalibacterium*. У больных с ХЭ и маточными кровотечениями в анамнезе микрофлора в матке, во влагалище и цервикальном канале имела отличия: в матке преобладали таксоны *Shigella*, *Barnesiella*, *Escherichia*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, а во влагалище в большей степени были выделены *Prevotella* и *Lactobacillus* в сочетании с *Atopobium*

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Currently, a role of chronic endometritis (CE) in miscarriage and implantation failure, development of various gynecological pathologies is being actively studied.
- ▶ CE is quite common both in women of reproductive age as well as patients in peri- and postmenopause. The disease may run asymptomatic or with various clinical signs: chronic pelvic pain, dyspareunia, abnormal uterine bleeding, abnormal vaginal discharge, etc.

What are the new findings?

- ▶ A comprehensive analysis of clinical data was performed, with analyzing composition of microflora in the uterus, cervical canal was by using a wide range of laboratory research methods; cell subset composition of peripheral blood lymphocytes was carried out, level of serum cytokines was assessed. Various of treatment strategies were compared.
- ▶ The results of the study evidence about a need to individualize a set of diagnostic and therapeutic approaches while dealing with CE patients.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ A wider use of bacteriophage therapy in treatment of CE might be proposed.
- ▶ A therapeutic strategy for women of reproductive age should be based on minimizing drug aggression, taking into account concomitant pathologies, features of microbiota composition in the genitourinary organs as well as changes in the immune system.

vaginae и *Porphyromona ssp.* [1, 11–14], что еще раз подчеркивает сложность взаимоотношений бактерий и вирусов у пациенток с разной патологией. Одно не вызывает сомнений: сохранение высокой кислотности, в первую очередь во влажной среде, играет важнейшую роль в защите организма от контаминации патогенных и условно-патогенных бактерий.

Микроорганизмы оказывают разнонаправленное воздействие на человека. По мнению ряда исследователей, вирусы могут вызвать супрессию или активацию иммунных реакций из-за прямого инфицирования лимфоидных клеток и тканей, а иммуносупрессорное воздействие бактерий все еще активно исследуется. Патогенетический механизм ХЭ многогранен, ряд биомаркеров воспаления подвергается изменению, меняются транскрипционные факторы и их последующие продукты, модифицируются воспалительные цитокины – интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-10 (ИЛ-10), провоспалительные ферменты и т.д. [1, 15–17]. Имеется мнение, что при воспалительных процессах с хроническим течением возможно изменение экспрессии CD95+ на лимфоцитах периферической крови, а уменьшение процентного содержания лимфоцитов, которые имеют чувствительность к апоптозу, может быть причиной срыва элиминации активированных форм лимфоцитов, изменять интенсивность иммунного ответа на воспалительный процесс и определять степень патологических процессов в ткани [1, 15, 18].

Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов при ХЭ активно изучается [15, 18, 19]. Большое количество провоспалительных генов и белков-цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, хемокины, матриксную металлопротеиназу-9 (MMP-9), 5-липоксигеназу (англ. 5-lipoxygenase, 5-LOX), фактор роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), цитохром С-оксидазу субъединица 2 (англ. cytochrome C-oxidase subunit 2, COX-2) и др., активируются при хронических воспалительных процессах, меняется активность цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 и ряда проонкогенных факторов. В 2009 г. F. Colotta с соавт. предложили считать воспаление седьмым признаком рака [20]. Известно, что некоторые цитокины постоянно образуются 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 активно проявляется при хроническом течении болезни [2, 15, 18, 19, 21]. Многие аспекты формирования патологических изменений при хроническом воспалительном процессе в ткани до сих пор обсуждаются. Существуют действительно противоречивые сообщения об индивидуальных последствиях влияния каждого цитокина на организм как в норме, так и при хроническом воспалительном

процессе, поэтому каждое исследование в этом направлении имеет большую научную ценность.

Лечение ХЭ представляет серьезные трудности, самыми неоднозначными остаются определение клинически значимого этиологического агента и его элиминация. Противоречивыми остаются результаты применения антибиотиков разных групп как в монотерапии, так и в сочетании с препаратами, оказывающими влияние на иммунную систему, обсуждаемо сочетание антибиотиков с противовирусными препаратами, физиотерапевтическими методами и т.д. [22–27]. Назначение антибиотиков, противовирусных препаратов без доказанной персистенции причинно-значимого инфекта на фоне роста количества пациенток с антибиотикорезистентностью и аллергической патологией в анамнезе дискуссионно. Хроническая воспалительная патология эндометрия у больных фертильного возраста требует комплексного подхода, оценки сопутствующих патологий, дисрегуляции иммунной системы и особенностей микрофлоры мочеполовых органов.

Цель исследования: оценка результативности комплексной индивидуализированной терапии ХЭ.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

На базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ проведено ретроспективное и проспективное, рандомизированное наблюдательное исследование, в котором приняли участие 107 больных: 53 пациентки с ХЭ, которым назначали комплексную индивидуализированную терапию (ИТ) (группа I, основная), 54 женщины с ХЭ (группа II, контрольная) получали общепринятую терапию (ОТ). Выполнен анализ медицинской документации (карт по форме 32, 12, 13 Росстата), изучены клинические данные пациенток.

Этапы исследования / Study stages

Исследование проведено в несколько этапов: на 1-м этапе проводили ретроспективный анализ данных пациенток; на 2-м этапе выполнено иммунологическое исследование, оценена микрофлора мочеполовой системы, далее больным основной группы и группы контроля рекомендовано лечение; на 3-м этапе (через 12 мес) выполнена оценка эффективности терапии.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: фертильный возраст (18–45 лет); морфологически верифицированный ХЭ; отсутствие хронической гинекологической и соматической патологии в стадии обострения; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст младше 18 лет и старше 45; гинекологические и соматические заболевания в стадии обострения и требующие приема

лекарственных препаратов на момент участия в исследовании.

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» МЗ РФ, протокол № 6 от 26.05.2016. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати.

Методы диагностики / Diagnostic methods

Исследование кислотности среды влагалища / Examining vaginal acidity

Проведена оценка влагалищной pH с помощью методики «Кольпо-тест pH». Измерение pH влагалищной жидкости выполняли во время гинекологического осмотра, диапазон определяемых концентраций pH по цветной шкале соответствовал значениям 3,0–7,0.

Микробиологические методы / Microbiology methods

Исключение инфекций, передающихся половым путем, было выполнено с применением полимеразной цепной реакции, также проводилось культуральное исследование образцов из цервикального канала и влагалища, посев мочи – согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Бактериологический анализ мочи» [28]. Культуральное исследование микробиоты половых путей проводили путем бактериологического исследования материала из полости матки и цервикального канала, матки – по оригинальной методике «Способ диагностики микробного фактора при хроническом неспецифическом эндометрите» [29].

Материал для исследования микрофлоры из половых путей переносили в полужидкую коммерческую транспортную питательную среду («СОРАН») с протеолитическими ферментами для транспортировки анаэробных микроорганизмов с многослойной пленкой, покрывающей пластик. Изучение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам диско-диффузионным методом проводили по диаметрам зон задержки роста в плотной среде агара Мюллера–Хинтона (Himedia, Индия) с использованием аппарата Densi-La-Meter II (Lachema, Чехия) с антибиотиками производства Himedia (Индия); чувствительность грибов рода *Candida* к антифунгальным препаратам определяли методом серийных разведений в микропланшетах коммерческой тест-системы Fungitest (Bio-Rad, США).

Иммунологические методы / Immunological methods

Выполнена оценка клеточного состава ряда лимфоцитов крови с применением метода иммуноцитохимии, в частности, оценён уровень CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD95⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD95⁺ методом иммуноцитохимии. Цитокины исследовали в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на

анализаторе Eix808IU (BioTek, США) с применением тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия): ИЛ-8 (рефератные значения 0–31 пг/мл) и противовоспалительные ИЛ-10 (норма – 0–31 пг/мл) у больных и здоровых женщин [1, 15].

Комплексная индивидуализованная терапия / Complex individualized therapy

В основу комплексной ИТ легли оригинальная авторская методика определения инфекта и метод терапии, при котором рекомендуется комплексный подход, сочетающий применение антибиотика и бактериофага, что обеспечивает усиление лечебного эффекта обоих препаратов. Антибиотики рекомендовались с 3–4-го дня менструального цикла с учетом выделенного штамма бактерий при микробной нагрузке 10⁴ КОЕ/мл и более в исследуемых образцах, дозирование препаратов осуществлялось строго по инструкции (путь ведения – только пероральный); спустя 3 дня к лечению добавляли бактериофаг (перорально, с учетом выделенного штамма бактерий), на первый курс № 5; после окончания курса антибиотикотерапии проводился второй курс лечения только бактериофагом (перорально) через день № 5. Больные с ростом патогенных и условно-патогенных бактерий менее чем 10⁴ КОЕ/мл в исследуемых образцах в качестве самостоятельной терапии получали только фаготерапию (в зависимости от чувствительности выделенного штамма к бактериофагу): с 3–4-го дня менструального цикла назначали бактериофаг (перорально), на первый курс № 10; через 1 мес с 3–4-го дня менструального цикла курс лечения повторялся (№ 10). С учетом выявленных изменений факторов неспецифической защиты у больных ХЭ в терапию были включены: препарат с возможностью восстанавливать не только противоионный, но и естественный противоопухолевый иммунитет – глутамил-цистеинил-глицин динатрия – по 1 мл 3 % раствора внутримышечно ежедневно, с 6 дня по 1 мл 1 % раствора внутримышечно № 10; аминокислоты (метионин, фолиевая кислота, пробиотик с *Bifidobacterium longum* не менее 1×10⁷ КОЕ и *Enterococcus faecium* не менее 1×10⁷ КОЕ); для нарушения способности облигатных патогенных микроорганизмов прикрепляться к коже и слизистым оболочкам влагалища, цервикального канала и уретры применяли гель с комплексом биоактивных полисахаридов по 2 мг 1 раз в день 5 дней во влагалище [1, 30].

Общепринятая терапия / Standard therapy

Пациентки группы II (n = 54) получили лечение с учетом данных общеклинического обследования, в него входили: антибактериальная терапия – она рекомендовалась по результатам обследования бактериального посева влагалищных выделений и из цервикального канала (при бактериальной нагрузке 10⁴ и более КОЕ/мл), иммуномодулирующие препараты, гормональные препараты, по показаниям –

физиотерапевтическая процедура электро-лазерно-магнитной терапии.

Оценка эффективности терапии / Assessing therapeutic efficacy

Оценку эффективности комплексной индивидуализированной и общепринятой терапии проводили у больных через 12 мес: выполнен анализ клинических данных (менструальной функции, тазовой боли, динамики дисменореи), а также исследование микробиоты половых органов (микробиологическое исследование), исследование кислотности среды влагалища, оценка иммунного статуса.

Методы статистического анализа / Statistical analysis

Для статистического анализа применялись пакеты прикладных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США), Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США), SPSS Statistics, версия 22.0 (IBM, США). Количественные параметры по группам представлены в виде медианы (Me) и процентильного интервала [25–75]; для сравнения групп и исследования связей использовали непараметрические методы (тест Манна–Уитни); для анализа взаимосвязей между частотой признаков и межгрупповых различий применяли критерий χ^2 ; результаты представлены с 95%-ным доверительным интервалом ($Q \pm q$), рассчитывали отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ).

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Особенности акушерско-гинекологического анамнеза больных с хроническим эндометритом / Features of obstetric and gynecological anamnesis in patients with chronic endometritis

Средний возраст пациенток, участвующих в исследовании, составил $30,9 \pm 7,1$ лет. Анализ акушерско-гинекологического и соматического анамнеза не выявил значительных различий между группами I и II: в анамнезе больные имели в одинаковой частоте прерывания беременности путем медицинского аборта – $54,24 \pm 11,3$ и $56,6 \pm 13,6$ % соответственно; частота неразвивающейся беременности была $24,5 \pm 11,8$ и $22,1 \pm 9,7$ % соответственно; обращала на себя внимание высокая частота воспаления придатков матки в обеих группах (35,8 и 36,1 %), хронического цервицита (43,4 и 41,7 %), что свидетельствует о важности сочетанного характера хронического воспаления органов малого таза у больных с ХЭ. В анамнезе у пациенток обеих групп была выявлена вирусная инфекция: вирус папилломы человека и герпетическая инфекция – $15,15 \pm 12$ % и $16,4 \pm 12,1$ % соответственно. В группе II пациенток с ХЭ в 39,6 % случаев имелись патологические вагинальные выделения (в группе I – в 47,2 %), микроскопическое исследование подтвердило наличие воспалительного типа

мазка на степень чистоты (4-я степень преобладала у пациенток во всех группах), при этом была выражена лейкоцитарная реакция, и присутствовал в 1/3 случаев мицелий грибов.

Оценка состояния до начала терапии / Assessing baseline status

Исследование кислотности среды влагалища / Examining vaginal acidity

Результаты исследования кислотности влагалищной среды обследованных женщин показали, что у пациенток в обеих группах в 66,6 \pm 13,7 % случаев значения pH влагалищной среды были в диапазоне 5,5–6,5, в 22,1 \pm 12,9 % случаев pH был в интервале 6,5–7,0, в 11,3 \pm 8,7 % случаев – ниже 4,5. Таким образом, преобладающая часть больных ХЭ имела изменение кислотности влагалищной среды в сторону щелочной.

Микробиологическое исследование / Microbiology methods

Результаты микробиологического исследования влагалищной микрофлоры в группах I и II показали нарушение у 66,9 \pm 5,78 % и 63,4 \pm 4,15 % больных соответственно; преобладал рост *E. coli* (49,03 \pm 6,14 % и 46,03 \pm 4,11 % соответственно), *Enterococcus faecalis* (29,9 \pm 5,63 % и 31,1 \pm 3,43 % соответственно), *Streptococcus* (28,8 \pm 5,56 % и 27,3 \pm 6,13 % соответственно) и *Staphylococcus* (3,5 \pm 5,23 % и 21,4 \pm 3,12 % соответственно); при этом в 2/3 случаев отмечался сочетанный рост микроорганизмов, а в 1/3 случаев определено сочетание с грибковой флорой; в образцах обеих групп средняя микробная нагрузка была более $10^{4\pm 1}$ КОЕ/мл. Результаты микробиологического исследования микрофлоры цервикального канала представлены на рисунке 1.

У больных с ХЭ выявлен преимущественно рост *E. coli* и *Enterococcus faecalis*, средняя микробная нагрузка в образцах из цервикального канала соответствовала более чем $10^{4\pm 1}$ КОЕ/мл. Таким образом, выявлена высокая частота нарушения микрофлоры влагалища с лидирующим ростом условных патогенов у пациенток обеих групп, а также изменение кислотности влагалищной среды преимущественно в сторону щелочной.

Микробиологическое исследование полости матки показало, что между группами не было статистически значимых различий: рост микрофлоры не получен в 33,9 % в группе I и в 31,4 % случаев в группе II, лактобактерии выделены у 20,7 и 22,2 % женщин соответственно, не лактобактериальная микрофлора определена в 45,4 и 46,4 % случаях.

Оценка иммунного статуса / Assessing immune status

При оценке иммунологической реактивности у больных с хронической воспалительной патологией эндометрия в анамнезе установлено, что имеются признаки недостаточности клеточного иммунитета. При сравнении результатов иммунограммы выявлено,

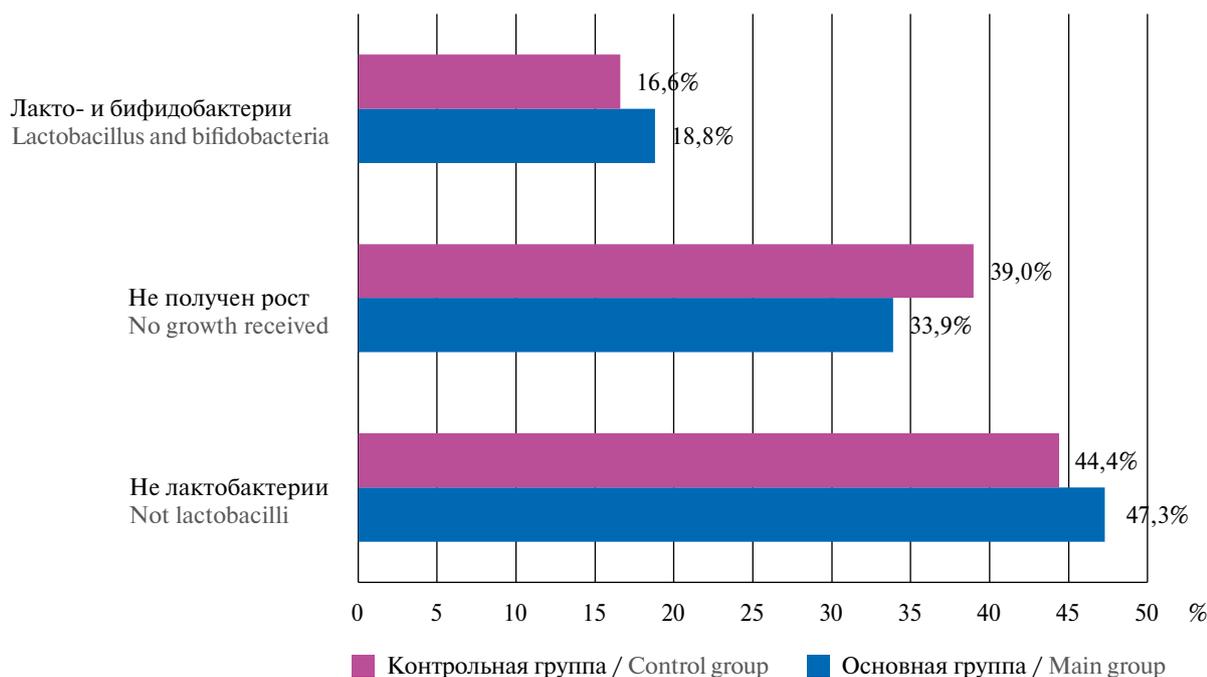


Рисунок 1. Результаты исследования микрофлоры цервикального канала в группах до начала терапии.

Figure 1. Examining baseline cervical canal microbiota composition.

что в обеих группах у пациенток количество лейкоцитов составляло $4,9 [4,6-5,7] \times 10^9/\text{л}$ при содержании лимфоцитов $1,99 [1,66-2,38] \times 10^9/\text{л}$. У $20,75 \pm 11,8$ % больных количество лейкоцитов было менее $4,5 \times 10^9/\text{л}$, у $56,6 \pm 13,7$ % пациенток уровень лимфоцитов был менее $1,63 \times 10^9/\text{л}$. Количество CD3^+ -лимфоцитов у $67,9$ % пациенток было снижено, медиана в процентных значениях соответствовала $65 [54-70]$ %, а в абсолютных значениях – $1,59 [0,65-2,19] \times 10^9/\text{л}$, что указывает на недостаточность клеточного иммунитета у больных ХЭ. Число лимфоцитов с фенотипом $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$, Т-лимфоцитов-хелперов было снижено в $41,5 \pm 13$ % случаев. В $30,2 \pm 2,6$ % индекс лимфоцитов $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ также был низким ($19,5 [12-29,5] \times 10^9/\text{л}$). Каждая третья пациентка с ХЭ имела снижение индекса лимфоцитов $\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ (до $28,3 \pm 12,4$ %). По количеству лимфоцитов CD19^+ выявлено их снижение в $32,08 \pm 12,9$ % случаев. Экспрессия CD95^+ на лимфоцитах крови показала, что медиана соответствовала $0,57 [0,48-0,7] \times 10^9/\text{л}$, имелось уменьшение $\text{CD3}^+\text{CD95}^+$ до $90,57 \pm 8,06$ %.

Анализ экспрессии цитокинов показал, что статистически значимое повышение выявлено только по цитокину ИЛ-17 ($58,3$ и $51,8$ % соответственно) и ФНО- α ($15,2$ и $16,6$ %), что указывает на активность провоспалительных процессов у пациенток с ХЭ. У больных с высоким уровнем ИЛ-17 получена прямая корреляция с наличием признаков аномальных маточных кровотечений ($r = 0,034$; $p < 0,05$). Выявлена корреляция между снижением количества CD3^+ -лимфоцитов и снижением лимфоцитов CD19^+ ($r = 0,03$; $p < 0,05$); у больных со снижением $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ чаще

определялся рост кишечной палочки в полости матки ($r = 0,04$; $\chi^2 = 3,38$; $p = 0,06$; $OR = 1,95$; $OR\ 95\%$ ДИ $1,06$; $3,71$). У пациенток, которые имели снижение $\text{CD3}^+\text{CD95}^+$ -лимфоцитов, также чаще наблюдалась обсемененность кишечной палочкой полости матки ($\chi^2 = 13$; $p = 0,001$).

Оценка эффективности терапии / Assessing therapeutic efficacy

Оценка используемых методов терапии проводилась через 12 мес. Применение комплексной ИТ способствовало улучшению состояния влагалищной микрофлоры, что отразилось на исчезновении жалоб у больных, получило подтверждение при анализе результатов микроскопического исследования влагалищных выделений. У $53,0 \pm 13,6$ % ($n = 36$) обследованных женщин группы I (ИТ) получена вторая степень чистоты влагалищного мазка и у $32,1 \pm 13,6$ % ($n = 17$) – первая. У $25,9 \pm 11,3$ % ($n = 14$) больных группы II (ОТ) отсутствовал положительный результат; у пациенток сохранялись жалобы на патологические выделения из половых путей ($\chi^2 = 6,14$; $p = 0,013$; $OR\ 2,26$; 95% ДИ $1,8$; $2,84$), что также нашло отражение в результатах микроскопического исследования: в $68,5 \pm 13,4$ % ($n = 37$) случаев была получена 3-я и 4-я степень чистоты мазка с выраженной лейкоцитарной реакцией ($\chi^2 = 27,16$; $p < 0,001$; $OR\ 3,4$; 95% ДИ $2,4$; $4,84$).

Исследование кислотности среды влагалища / Examining vaginal acidity

Исследование кислотности влагалищной среды показало, что у женщин группы I значений pH в интер-

вале от 5,0 до 7,0 не было выявлено; у $76,6 \pm 12,7$ % показатели были ниже значений $pH = 4,2$; у $23,4 \pm 12,9$ % – от 4,5 до 5,5. В группе II после ОТ значения pH в интервале 5,0–7,0 имели $55,5 \pm 10,3$ % пациенток, в $11,1 \pm 7,7$ % случаев значения pH были ниже 4,2 и в $33,4 \pm 11,5$ % – в интервале 4,5–5,5. Таким образом, у большинства больных в группе I наблюдалась нормализация кислотности влагалищной среды.

Микробиологическое исследование / Microbiology methods

Микробиологическое исследование влагалищной микрофлоры пациенток группы I продемонстрировало изменения, в частности, получен преобладающий рост *Lactobacillus spp.* в $54,9 \pm 4,67$ % образцов ($p < 0,001$), в $28,1 \pm 5,23$ % случаев отмечен рост *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus* с грибковой флорой, при этом средняя микробная нагрузка не превышала $10^{2\pm 1}$ КОЕ/мл.

Результаты анализа микробиоты цервикального канала в группах наблюдения после лечения были классифицированы на 3 группы: в посевах обнаружены *Lactobacillus*, выявлена флора, отличающаяся от *Lactobacillus*, в посевах рост микрофлоры не наблюдается. Сравнительный анализ данных микробиологического исследования продемонстрировал в группе I статистически значимое (в 2,6 раза) увеличение числа больных с ростом лактобактерий в цервикальном канале – с 18,8 до 47,1 % ($p < 0,0$); в группе II лактобактериальная флора встречалась в 1,5 раза реже – произошло снижение с 31,4 до 17,0 %. Таким образом, количество пациенток с ростом лактобакте-

рий в цервикальном канале после ИТ увеличилось до 47,1 % против 31,4 % в группе больных после ОТ. Результаты микробиологического исследования образцов из цервикального канала представлены на рисунке 2.

Микробный пейзаж цервикального канала был представлен не лактобактериальной флорой: в группе I (после ИТ) в $19 \pm 6,4$ % ($n = 10$) случаев она представлена *E. coli* (до 10^2 КОЕ/мл), что в 3,4 раза меньше по сравнению с результатом до использования ИТ ($p < 0,05$); грибами рода *Candida* – в 9,4 % случаев (не более 10^2 КОЕ/мл), что 1,8 раза меньше, чем до ИТ ($p < 0,05$); *Peptostreptococcus spp.* – 3,7 %, что в 7,6 раза меньше, чем до ИТ ($p < 0,05$).

В группе II после применения ОТ не лактобактерии выявлены в цервикальном канале у 38,8 % ($n = 21$) пациенток, что в 2 раза больше, чем среди больных после ИТ ($p < 0,05$); выявлен рост кишечной палочки – 22,2 % случаев (до $10^{4\pm 1}$ КОЕ/мл), грибов рода *Candida* – 12,9 % (до $10^{4\pm 1}$ КОЕ/мл), рост *Corynebacterium* – 3,7 % случаев и *Staphylococcus epidermidis* – 7,4 %, что указывает на более худшие показатели больных в данной группе.

Надо отметить, что терапия пациенток в обеих группах с использованием ИТ и ОТ продемонстрировала изменения микрофлоры в цервикальном канале ($\chi^2 = 0,075$; $p = 0,78$; ОШ 1,2; ОР 1,1; ОР 95 % ДИ 0,73; 1,68), но получены статистически значимые различия в количестве больных с ростом не лактобактериальной микрофлоры: после ИТ флора, отличающаяся от лактобактериальной, была обнаружена у $19,0 \pm 10,7$ % пациенток в группе I против $38,8 \pm 13,3$ % в группе II

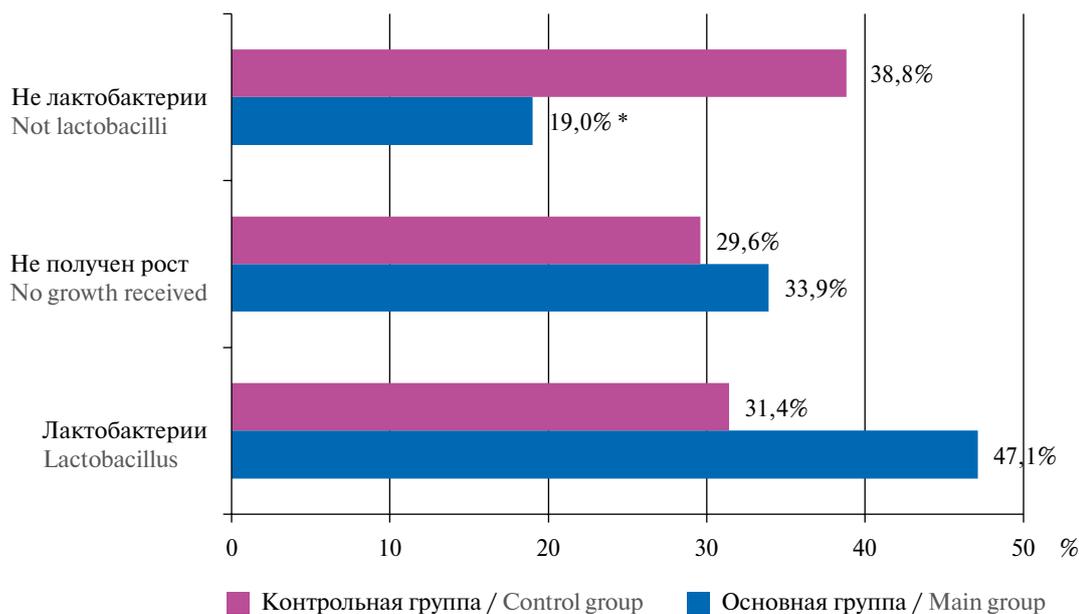


Рисунок 2. Результаты исследования микрофлоры цервикального канала в группах после терапии.

Примечание: * $p < 0,001$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Figure 2. Examining post-treatment cervical canal microbiota composition.

Note: * $p < 0.001$ – significant differences with control group.

(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). Отметим также статистически значимые различия по частоте роста кишечной палочки в цервикальном канале: данная бактерия выделялась у $5,6 \pm 6,1$ % больных с ИТ против $22,2 \pm 11,3$ % у женщин после ОТ, что в 4 раза больше ($\chi^2 = 4,79$; $p = 0,029$; ОШ 4,76; ОР 1,75; ОР 95 % ДИ 1,25; 2,46).

Определённые изменения продемонстрировали результаты исследования микробиоты полости матки обследованных женщин после лечения: в группе I выявлено статистически значимое увеличение (в 2,6 раза) количества больных с ростом *Lactobacillus*, в группе II рост *Lactobacillus* в полости матки получен у $33,3 \pm 12,8$ % ($n = 18$) женщин, что в 1,6 раза меньше по сравнению с результатами группы пациенток после ИТ ($\chi^2 = 4,13$; $p = 0,042$; ОР 0,64; ОР 95 % ДИ 0,42; 0,97).

Особенности клинических данных после лечения / Post-treatment data

В группе I до начала терапии было 67,9 % больных с нарушением менструальной функции (НМФ), особенно обращали на себя внимание аномальные маточные кровотечения (АМК). После ИТ отмечена нормализация менструальной функции: выявлено улучшение ритма и обильности менструации у $88,6 \pm 8,06$ % ($n = 47$) пациенток против $46,3 \pm 13,6$ % ($n = 25$) в группе II ($\chi^2 = 19,1$; $p < 0,001$; ОР 2,34; 95 % ДИ 1,67; 3,28). Хотя у $13,2 \pm 8,06$ % ($n = 7$) больных с ИТ отмечалось сохранение признаков НМФ, данный показатель снизился в 2,7 раза после лечения. В группе II у $18,5 \pm 9,7$ % ($n = 10$) женщин сохранилось НМФ. Таким образом, комплексная ИТ дала возможность улучшить менструальную функцию больным более

чем в 9 раз по сравнению с пациентками группы II (рис. 3).

Оценка болевого синдрома продемонстрировала улучшение ситуации в обеих группах (табл. 1), но использование ИТ позволило более значительно улучшить результаты лечения; в частности, в группе I у пациенток за 1 год наблюдения жалоб на тазовую боль, требующую приема обезболивающих препаратов, не было, а в группе II доля таких больных составила 15,6 % ($n = 10$) ($\chi^2 = 6,14$; $p = 0,013$, ОР 2,26; 95 % ДИ 1,8; 2,84).

С учетом высокой частоты сопутствующей хронической воспалительной патологии мочеполовой системы у больных ХЭ выполнена оценка количества обращений больных к врачу за 1 год наблюдения. В группе II выявлено, что в 33,3 % ($n = 18$) случаев больные обращались за медицинской помощью и получали разного рода терапию (антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, физиотерапевтические процедуры, витамины и т.д.); в группе I к врачу обращались только 5,6 % ($n = 3$). Динамика частоты обострения воспаления придатков отражена на рисунке 4.

Оценка иммунного статуса после лечения / Post-treatment immune status

Сравнительный анализ количества лимфоцитов продемонстрировал, что после ИТ 90,6 % ($n = 48$) больных не имели отклонений, что указывает на улучшение ситуации в 6 раз (с 56,6 до 9,4 %; $p < 0,001$), изменения выявлены только в 9,4 ± 8 % ($n = 5$) случаев ($\chi^2 = 17,6$; $p = 0,001$; ОР 2,26; 95 % ДИ 1,63; 3,17). Средние значения лейкоцитов и лимфоцитов у больных в группе I (после ИТ) статистически

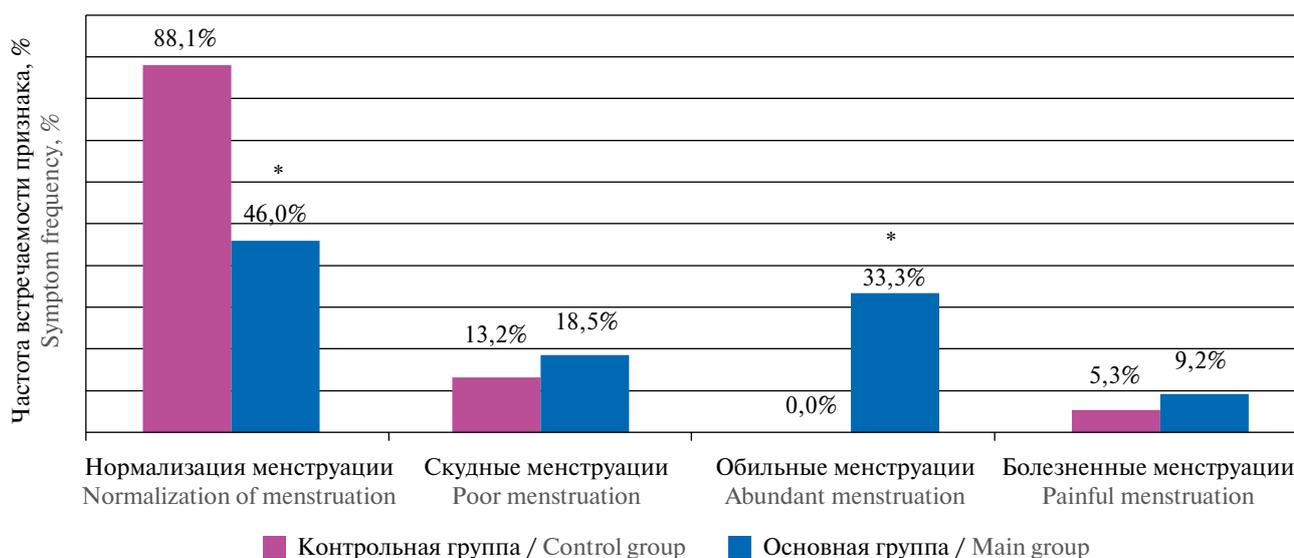


Рисунок 3. Менструальная функция после терапии в группах.

Примечание: * $p < 0,001$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Figure 3. Post-treatment menstrual function.

Note: * $p < 0,001$ – significant differences with control group.

Таблица 1. Оценка эффективности индивидуализированной и общепринятой терапии у пациенток в группах до и после терапии.**Table 1.** Assessing efficacy before and after individualized and standard therapy.

Показатель Parameter	Основная группа, % Main group, % (n = 53)		Контрольная группа, % Control group, % (n = 54)		χ^2	p
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment		
	1	2	3	4		
Патологические бели Pathological leucorrhoea	38,8	0	37,5	25,9	$\chi^2_{2-4} = 6,14$	$p_{2-4} = 0,013$
Нормальная менструальная функция Normal menstrual function	31,7	88,1	37,5	46,3	$\chi^2_{2-4} = 19,1$ $\chi^2_{4-5} = 12,6$	$p_{2-4} = 0,001$ $p_{4-5} = 0,001$
Меноррагия Menorrhagia	35,8	0	35,9	33,3	$\chi^2_{1-2} = 9,1$ $\chi^2_{2-4} = 9,3$	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{2-4} = 0,01$
Опсоменорея Opsomenorrhoea	32	13,2	30,1	18,5	$\chi^2_{1-2} = 4,9$ $\chi^2_{3-4} = 1,4$	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{3-4} = 0,24$
Тазовая боль Pelvic pain	33,9	0	35,8	16,6	$\chi^2_{1-2} = 9,3$ $\chi^2_{3-4} = 8,7$	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{3-4} = 0,03$

Примечание: 1, 2, 3, 4 – сравнение признаков до и после лечения.

Note: 1, 2, 3, 4 – comparing signs before and after treatment.

Таблица 2. Показатели иммунограммы пациенток после лечения.**Table 2.** Patient immunogram parameters after treatment.

Признак Parameter	Основная группа Main group (n = 53) Me [25–75] %	Контрольная группа Control group (n = 54) Me [25–75] %	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leucocytes, $\times 10^9/\text{L}$	6,0 [5,5–7,1]	4,8 [4,1–5,2]	$p = 0,001^*$
Лимфоциты отн., % Lymphocytes rel., %	30 [29–33]	24 [22–31]	$p = 0,001^*$
Лимфоциты абс., $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes abs., $\times 10^9/\text{L}$	2,44 [1,9–2,7]	1,79 [1,55–2,11]	$p = 0,001^*$
CD3 ⁺ отн., % CD3 ⁺ rel., %	69 [66–71]	60 [55–64]	$p < 0,001^*$
CD3 ⁺ абс., $\times 10^9/\text{л}$ CD3 ⁺ abs., $\times 10^9/\text{L}$	2,31 [1,9–2,4]	1,31 [0,67–1,8]	$p = 0,001^*$
CD3 ⁺ CD4 ⁺ отн., % CD3 ⁺ CD4 ⁺ rel., %	43 [39–47]	44 [39–47]	$p = 0,64$
CD3 ⁺ CD4 ⁺ абс., $\times 10^9/\text{л}$ CD3 ⁺ CD4 ⁺ abs., $\times 10^9/\text{L}$	1,1 [0,8–1,2]	0,72 [0,5–1,2]	$p = 0,011^*$
CD19 ⁺ отн., % CD19 ⁺ rel., %	14 [12–16]	9 [7–12]	$p = 0,001^*$
CD19 ⁺ абс., $\times 10^9/\text{л}$ CD19 ⁺ abs., $\times 10^9/\text{L}$	0,28 [0,24–0,31]	0,27 [0,21–0,35]	$p = 0,6$
CD3 ⁺ CD95 ⁺ абс., $\times 10^9/\text{л}$ CD3 ⁺ CD95 ⁺ abs., $\times 10^9/\text{L}$	0,69 [0,6–0,7]	0,5 [0,43–0,64]	$p = 0,001^*$

Примечание: * – различия между группами статистически значимы (критерий Манна–Уитни); абс. – абсолютные значения, отн. – относительные значения.

Note: * – significant difference between groups (Mann–Whitney test); abs. – absolute count; rel. – relative value.

значимо продемонстрировали улучшения по сравнению с группой II (после ОТ); в частности, уровень лейкоцитов в группе I составил $6,0 [5,5–7,1] \times 10^9/\text{л}$ против $4,8 [4,1–5,2] \times 10^9/\text{л}$ в группе II; также показа-

тели лимфоцитов и в процентном и в абсолютном значении были лучше в группе I. Сравнительный анализ показателей клеточного иммунитета в группах после терапии отражен в **таблице 2**.

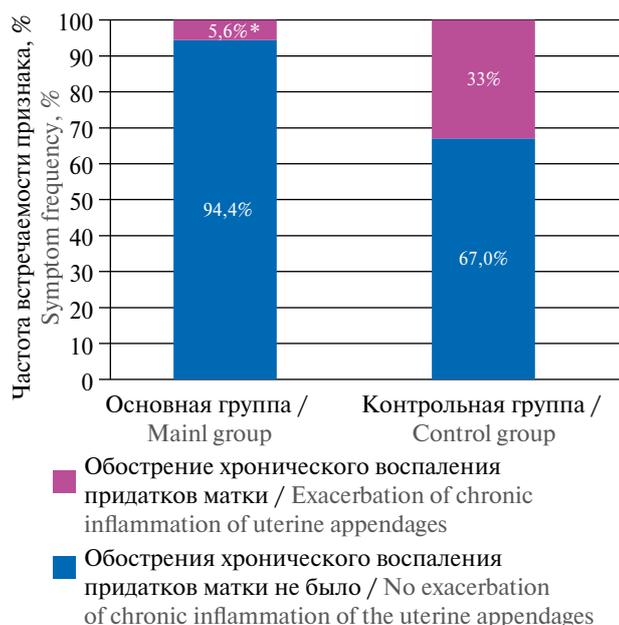


Рисунок 4. Частота обострения хронического воспаления придатков матки после индивидуализированной и общепринятой терапии в группах.

Примечание: * $p < 0,001$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Figure 4. Rate of exacerbated chronic inflammation of the uterine appendages after individualized and standard therapy.

Note: * $p < 0.001$ – significant differences with control group.

Заключение / Conclusion

Терапия ХЭ – сложная задача для клиницистов, единой схемы терапии данной патологии нет, применяются различные методы лечения, которые предлагаются исследователями для улучшения клинического состояния и реализации поставленных задач у пациенток разных возрастов. Мы предполагаем, что при

работе с больными ХЭ стоит обратить внимание на особенности иммунного статуса. Возможно, иммунный ответ зависит от свойств инфекционного агента и его локализации, поэтому фенотипирование лимфоцитов у пациенток с ХЭ может помочь в клинической практике. Определение ИЛ-17 совместно с ФНО- α , CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD95⁺ при ХЭ представляет ценность при их интерпретации во взаимосвязи с клиническими данными больных; использование показателей индексов лимфоцитов в ходе терапии, в частности для оценки тяжести патологического процесса и контроля эффективности терапии.

Самыми неоднозначными в лечебно-диагностическом алгоритме ХЭ остаются определение клинически значимого этиологического агента и его элиминация. В данном случае применение комплексной индивидуализированной терапии показало свою эффективность по сравнению с общепринятой терапией; заслуживает внимания оценка сопутствующих патологий, дисрегуляция иммунной системы и особенности микрофлоры мочеполовых органов. Высокая частота присутствия бактерий кишечной микрофлоры в генитальном тракте свидетельствует о необходимости оптимизации исследования микробиоты мочеполовых органов у больных с ХЭ. Полагаем, что противовоспалительная терапия у данной категории больных требует индивидуального подхода; необходимая элиминация патогенной микрофлоры может быть достигнута как в случае комбинации антибиотиков и бактериофагов, так и при применении только бактериофаготерапии в сочетании с препаратом, оказывающим регулирующее влияние на иммунную систему, на процессы пролиферации ткани, а восстановление микробиоценоза урогенитального тракта и дальнейшая поддержка микрофлоры влагалища у больных с ХЭ возможны с применением фитосредств.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 15.06.2020. В доработанном виде: 12.08.2020.	Received: 15.06.2020. Revision received: 12.08.2020.
Принята к печати: 17.08.2020. Опубликована: 30.08.2020.	Accepted: 17.08.2020. Published: 30.08.2020.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.	The author declares no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки в отношении данной публикации.	The author declares she has nothing to disclose regarding the funding with respect to this manuscript.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» МЗ РФ, протокол № 6 от 26.05.2016.	The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics Perm State Medical University n.a. after Academician E.A. Wagner, protocol № 6 dated 26.05.2016.
Политика раскрытия данных	Data sharing statement
Протокол исследования, принципы анализа, данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны спустя 9 мес и до 3 лет после публикации статьи по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников. Предложения следует направлять на почтовый ящик eka7i@yahoo.com. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Study protocol, principles of analysis, individual participant data that underlie the results reported in this article, after deidentification (text, tables) will be available with researchers who provide a methodologically sound proposal for individual participant data meta-analysis beginning 9 months and ending 3 years following article publication. Proposals should be directed to eka7i@yahoo.com. To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Кобаидзе Е. Г. Индивидуализация лечебной тактики больных с хроническим эндометритом на основании комплексного изучения клинико-anamnestических, микробиологических, иммунологических и генетических факторов: Автореф. дис. докт. мед. наук. Волгоград, 2019. 46 с.
2. Кобаидзе Е. Г. Особенности влагалищной и кишечной микрофлоры у больных с хроническим эндометритом в контексте исследования клеточного иммунитета. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(1):80–5. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191901180>.
3. Hillier S., Marrazzo J., Holmes K. K. Bacterial vaginosis. In: Sexually transmitted diseases. Eds. K. K. Holmes, P. F. Sparling, V. E. Stamm et al. 4th ed. *New York: McGraw-Hill*, 2008. 737–68.
4. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними. *ВОЗ: Женева*, 2006–2015. 70 с. Режим доступа: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241563475/ru/>. [Дата доступа: 10.06.2020].
5. Workowski K. A., Bolan G. A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1–137.
6. Das B., Ronda J., Trent M. Pelvic inflammatory disease: improving awareness, prevention, and treatment. *Infect Drug Resist*. 2016;2016(9):191–7. <https://doi.org/10.2147/IDR.S91260>.
7. Moreno I., Codoner F. M., Vilella F. et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):684–703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>.
8. Franasiak J. M., Scott R. T. Introduction: microbiome in human reproduction. *Fertil Steril*. 2015;104(6):1341–3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.021>.
9. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2013;8(1):e53997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053997>.
10. Walther-Antonio M. R. S., Chen J., Multinu F. et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med*. 2016;8(1):122. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0368-y>.
11. Onderdonk A. B., Delaney M. L., Fichorova R. N. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):223–38. <https://doi.org/10.1128/CMR.00075-15>.
12. 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(4):2700–7. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.4.2700-2707.2001>.
13. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(1):4680–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>.
14. Verstraelen H., Vilchez-Vargas R., Desimpel F. et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the 16S rRNA gene. *Peer J*. 2015;4:e1602.
15. Иммунология. Практикум. Учебное пособие. Под ред. Л. В. Ковальчука, Г. А. Игнатьевой, Л. В. Ганковской. М.: *ГЭОТАР-Медиа*, 2012. 176 с.
16. Laveti D., Kumar M., Hemalatha R. et al. Anti-inflammatory treatments for chronic diseases: a review. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2013;12(5):349–61. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.4.2700-2707.2001>.
17. Prasad S., Sung B., Aggarwal B. B. Age-associated chronic diseases require age-old medicine: role of chronic inflammation. *Prev Med*. 2012;(54):29–37.
18. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов. *Медицинская иммунология*. 2001;3(3):361–8.
19. Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: *Эдиториал УРСС*, 2002. 309 с.
20. Colotta F., Allavena P., Sica A. et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009;30(7):1073–81. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp127>.
21. O'Connor W., Zenewicz L. A., Flavell R. A. The dual nature of Th17 cells: shifting the focus to function. *Nature Immunology*. 2010;11(6):471–6. <https://doi.org/10.1038/ni.1882>.
22. Дубницкая Л. В., Назаренко Т. А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения. *Consilium medicum*. 2007;9(6):25–8.
23. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств): монография. М.: *ГЭОТАР-Медиа*, 2005. 356 с.
24. Лузин А. А. Оптимизация врачебной тактики у пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, ассоциированными с хроническим эндометритом: Автореф. дис. канд. мед. наук. Омск, 2009. 23 с.
25. Михнина Е. А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2009. 40 с.
26. Серова О. Ф., Зароченцева Н. В., Капустина М. В. Лечение пациенток с хроническим эндометритом перед проведением экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008;(5):80–2.
27. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*. 2014(5):21:640–7. <https://doi.org/10.1177/1933719113508817>.
28. Бактериологический анализ мочи. Клинические рекомендации: Правила проведения клинических лабораторных исследований. М., 2014. 33 с. Режим доступа: <http://www.fedlab.ru>. [Дата доступа: 10.06.2020].
29. Падруль М. М., Захарова Ю. А., Кобаидзе Е. Г. Способ диагностики микробного фактора при хроническом неспецифическом эндометрите. *Патент РФ* на изобретение № 2624855 от 07.2017. Бюл. № 19. 6 с.
30. Кобаидзе Е. Г., Падруль М. М., Захарова Ю. А. Способ лечения хронического неспецифического эндометрита. *Патент РФ* на изобретение № 2603624 от 11.2016. Бюл. № 33. 7 с.

References:

1. Kobaidze E. G. Individualized therapy tactics of patients with chronic endometritis based on comprehensive study of clinical and anamnestic, microbiological, immunological and genetic factors. [Individualizatsiya lechebnoy taktiki bol'nykh s hronicheskim endometritom na osnovanii kompleksnogo izucheniya kliniko-anamnesticheskikh, mikrobiologicheskikh, immunologicheskikh i geneticheskikh faktorov]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. *Volgograd*, 2019. 46 s. (In Russ.).
2. Kobaidze E. G. Features of vaginal and intestinal microflora in patients with chronic endometritis in the context of a study of cellular immunity. [Osobennosti vlagalishchnoy i kishhechnoy mikroflory u bol'nykh s hronicheskim endometritom v kontekste issledovaniya kletochnogo immuniteta]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2019;19(1):80–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20191901180>.
3. Hillier S., Marrazzo J., Holmes K. K. Bacterial vaginosis. In: Sexually transmitted diseases. Eds. K. K. Holmes, P. F. Sparling, V. E. Stamm et al. 4th ed. *New York: McGraw-Hill*, 2008. 737–68.
4. Global strategy for prevention and control of sexually transmitted infections: WHO document. [Global'naya strategiya profilaktiki infektsij, peredavaemykh polovym putem, i bor'by s nimi]. *VOZ: Zheneva*, 2006–2015. 70 s. (In Russ.). Available at: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241563475/ru/>. [Accessed: 10.06.2020].
5. Workowski K. A., Bolan G. A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1–137.
6. Das B., Ronda J., Trent M. Pelvic inflammatory disease: improving awareness, prevention, and treatment. *Infect Drug Resist*. 2016;2016(9):191–7. <https://doi.org/10.2147/IDR.S91260>.
7. Moreno I., Codoner F. M., Vilella F. et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):684–703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>.

8. Franasiak J. M., Scott R. T. Introduction: microbiome in human reproduction. *Fertil Steril.* 2015;104(6):1341–3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.021>.
9. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053997>.
10. Walther-Antonio M.R.S., Chen J., Multinu F. et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med.* 2016;8(1):122. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0368-y>.
11. Onderdonk A. B., Delaney M. L., Fichorova R. N. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(2):223–38. <https://doi.org/10.1128/CMR.00075-15>.
12. 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(4):2700–7. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.4.2700-2707.2001>.
13. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(1):4680–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>.
14. Verstraelen H., Vilchez-Vargas R., Desimpel F. et al. Characterisation of the human uterine microbiome in nonpregnant women through deep sequencing of the 16S rRNA gene. *Peer J.* 2015;4:e1602.
15. Immunology. Workshop. Study guide. Eds. L. V. Kovalchuk, G. A. Ignatieva, L. V. Gankovskaya. [Immunologiya. Praktikum. Uchebnoe posobie. Pod red. L. V. Koval'chuka, G. A. Ignat'evoy, L. V. Gankovskoy]. Moskva: GEOTAR-Media, 2012. 176 s. (In Russ.).
16. Laveti D., Kumar M., Hemalatha R. et al. Anti-inflammatory treatments for chronic diseases: a review. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2013;12(5):349–61. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.4.2700-2707.2001>.
17. Prasad S., Sung B., Aggarwal B. B. Age-associated chronic diseases require age-old medicine: role of chronic inflammation. *Prev Med.* 2012;(54):29–37.
18. Cherashnev V. A., Gusev E. Yu. Immunology of inflammation: the role of cytokines. [Immunologiya vospaleniya: rol' citokinov]. *Medicinskaya immunologiya.* 2001;3(3):361–8. (In Russ.).
19. Baryshnikov A. Yu., Shishkin Yu.V. Immunological problems of apoptosis. [Immunologicheskie problemy apoptoza]. Moskva: Editorial URSS, 2002. 309 s. (In Russ.).
20. Colotta F., Allavena P., Sica A. et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis.* 2009;30(7):1073–81. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp127>.
21. O'Connor W., Zenewicz L. A., Flavell R. A. The dual nature of Th17 cells: shifting the focus to function. *Nature Immunology.* 2010;11(6):471–6. <https://doi.org/10.1038/ni.1882>.
22. Dubnitskaya L. V., Nazarenko T. A. Chronic endometritis: the possibility of diagnosis and therapy. [Dubnickaya L.V., Nazarenko T. A. Hronicheskij endometrit: vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya]. *Consilium medicum.* 2007;9(6):25–8. (In Russ.).
23. Ershov F. I., Kiselev O. I. Interferons and their inducers (from molecules to drugs): monograph. [Interferony i ih induktory (ot molekul do lekarstv): monografiya]. Moskva: GEOTAR-Media, 2005. 356 s. (In Russ.).
24. Luzin A. A. Optimization of medical tactics in patients of reproductive age with abnormal uterine bleeding associated with chronic endometritis. [Luzin A. A. Optimizaciya vrachebnoj taktiki u pacientok reproduktivnogo vozrasta s anomal'nymi matochnymi krvotecheniyami, associirovannymi s hronicheskim endometritom]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Omsk, 2009. 23 s. (In Russ.).
25. Mikhina E. A. Endometrium morphofunctional state in women with infertility and miscarriage. [Morfofunkcional'noe sostoyanie endometriya u zhenshchin s besplodiem i nevnashivaniem beremennosti]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. SPb., 2009. 40 s. (In Russ.).
26. Serova O. F., Zarochentseva N. V., Kapustina M. V. Treatment of patients with chronic endometritis before in vitro fertilization. [Morfofunkcional'noe sostoyanie endometriya u zhenshchin s besplodiem i nevnashivaniem beremennosti]. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa.* 2008;(5):80–2. (In Russ.).
27. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci.* 2014(5);21:640–7. <https://doi.org/10.1177/1933719113508817>.
28. Bacteriological analysis of urine. Clinical guidelines: Rules for clinical laboratory tests. [Bakteriologicheskij analiz mochi. Klinicheskie rekomendacii: Pravila provedeniya klinicheskikh laboratornyh issledovanij]. Moskva, 2014. 33 s. (In Russ.). Available at: <http://www.fedlab.ru>. (In Russ.). [Accessed: 10.06.2020].
29. Padrul M. M., Zakharova Yu.A., Kobaizze E. G. A method for diagnosing a microbial factor in chronic nonspecific endometritis. [Sposob diagnostiki mikrobnogo faktora pri hronicheskom nespecificheskom endometrite]. *Patent RF na izobretenie № 2624855 ot 07.2017.* Byul. № 19. 6 s. (In Russ.).
30. Kobaizze E. G., Padrul M. M., Zakharova Yu.A. Method for the treatment of chronic nonspecific endometritis. [Sposob lecheniya hronicheskogo nespecificheskogo endometrita]. *Patent RF na izobretenie № 2603624 ot 11.2016.* Byul. № 33. 7 s. (In Russ.).

Сведения об авторе:

Кобаидзе Екатерина Глаховна – д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия. E-mail: eka7i@yahoo.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5042-1549>. Author ID: 344752.

About the author:

Ekaterina G. Kobaizze – MD, Dr Sci Med, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia. E-mail: eka7i@yahoo.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5042-1549>. Author ID: 344752.