

УДК 618.14-002.2-007.61

В.Е. Абдуллаєв, А.М. Григоренко

## Стан мікробіоценозу ендометрія в жінок із гіперпластичними процесами та хронічним ендометритом за даними ПЛР-тесту

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 3(160): 4-8; doi 10.15574/HW.2022.160.4

**For citation:** Abdullaiev VE, Hryhorenko AM. (2022). State of microbiogenesis of the endometrium in women with hyperplastic processes and chronic endometritis according to PCR test. Ukrainian Journal Health of Woman. 3(160): 4-8; doi 10.15574/HW.2022.160.4.

**Мета** — вивчити стан мікробіоценозу ендометрія в жінок із гіперплазією ендометрія (ГЕ); оцінити вплив запального процесу в патогенезі гіперплазії.

**Матеріали та методи.** Досліджено 161 жінку, з яких групу № 1 становили 58 жінок із ГЕ без запального процесу, групу № 2 — 71 жінка з поєднанням ГЕ та хронічного ендометриту (ХЕ). Групу № 3 (контролю) становили 32 жінки, у яких при діагностичному вишкрябуванні патологічних змін не знайдено. У всіх жінок виявлення геному можливих збудників запального процесу проведено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

**Результати.** За даними ПЛР-тесту, рівні стафілокока, стрептокока та корінобактерій є найвищими в групі № 3 (68,8%, 21,9% і 50,0% відповідно), нижчими — у групі № 1 (46,6%, 6,9% і 24,1% відповідно), а ще нижчими — у групі № 2 (31,0%, 9,9% і 12,7% відповідно). Резидент мікробіоценозу товстої кишки — *Enterococcus faecalis* — виявлено в ендометрії представниць усіх досліджуваних груп. Вірус герпесу виявлено у 31,0% жінок групи № 1, 26,8% жінок групи № 2 проти 12,5% респонденток групи № 3 ( $p < 0,05$ ). Цитомегаловірус виявлено у 12,1%, 11,3% проти 3,1% відповідно ( $p < 0,05$ ), а вірус папіломи — у 24,1% та 26,8% проти 6,3%. Звертає на себе увагу високий рівень асоційованої патогенної мікрофлори, особливо в групі № 2, де він становить 66,2%, що значно вище за показник групи № 1 (39,6%,  $p < 0,05$ ) та значно вище за показник групи № 3 (9,4%,  $p < 0,001$ ). У групі № 3 переважають тести з невисоким титром ентеробактерій ( $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл) — 97,1%, що достовірно більше, ніж у групах № 1 (10,3%) і № 2 (0%),  $p < 0,001$ . У групі № 3 (жінок із гіперпластичними процесами без запалення) найбільший середній титр —  $10^4$ – $10^5$  КОЕ/мл (89,7%), що достовірно більше, ніж у групі № 2 (2,9%) та групі № 3 (9,4%),  $p < 0,001$ . У групі № 2 найбільшим є показник високого титру за даними ПЛР ( $> 10^6$  КОЕ/мл) — 97,1%, що значно перевищує нульові показники в обох інших групах.

**Висновки.** У групі жінок із поєднанням гіперпластичного та запального процесів спостерігається значне збільшення асоційованих інфекційних агентів, як мікроорганізмів, так і вірусів. Звертає на себе увагу стовідсоткова присутність ентеробактерій у респонденток усіх груп. Виявлення представників кишкової мікробіоти в ендометрії свідчить про ймовірну роль дисбіотичних порушень шлунково-кишкового тракту. На нашу думку, показник титру ентеробактерій за ПЛР-тестом може бути маркером запального процесу й діагностичним критерієм для обрання методу лікування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** гіперпроліферативні процеси ендометрія, хронічний ендометрит, полімеразна ланцюгова реакція.

### State of microbiogenesis of the endometrium in women with hyperplastic processes and chronic endometritis according to PCR test

V.E. Abdullaiev, A.M. Hryhorenko

Vinnytsia National Pyrogov Memorial Medical University, Ukraine

**Purpose** — to study the status of endometrial microbiocenosis in women with hyperplasia of endometrium (HE) and to evaluate the influence of the inflammatory process in the pathogenesis of hyperplasia.

**Materials and methods.** There were studied 161 women, of whom group 1 consisted of 58 women with HE without an inflammatory process, group 2 consisted of 71 women with a combination of HE and chronic endometritis — CE. The group 3 (control) consisted of 32 women in whom no pathological changes were found during diagnostic scraping. In all women detection of the genome of possible inflammatory process pathogens was carried out using the polymerase chain reaction (PCR).

**Results.** According to the PCR test, the levels of staphylococcus, streptococcus, and corynebacteria were the highest in the group 3 (68.8%, 21.9%, and 50.0%, respectively), and were lower in the group 1 (46.6%, 6.9% and 24.1%, respectively), and even smaller in group 2 (31.0%, 9.9%, 12.7%, respectively). The resident microbiocenosis of the large intestine — *Enterococcus faecalis* — was found in the endometrium of representatives of all studied groups. Herpes virus was detected in 31.0% of women with group 1, 26.8% of women with group 2 versus 12.5% of group 3 respondents ( $p < 0.05$ ). Cytomegalovirus was detected in 12.1%, 11.3% vs. 3.1%, respectively ( $p < 0.05$ ), and papilloma virus — in 24.1% and 26.8% vs. 6.3%. The high level of associated pathogenic microflora is noteworthy, especially in the group 2, where it is 66.2%, which is significantly higher than the indicator of the group 1 (39.6%,  $p < 0.05$ ), and significantly higher than the group 3 indicators (9.4%  $p < 0.001$ ). In the group 3, tests with a low titer of enterobacteria prevail ( $10^3$ – $10^4$ ) — 97.1%, which is significantly more than in the group 1 (10.3%) and women group 2 (0%),  $p < 0.001$ . In the group 1, the highest mean titer was  $10^4$ – $10^5$  (89.7%), which was significantly higher than the group 2 (2.9%) and the group 3 (9.4%),  $p < 0.001$ . In the group 2, the highest rate of high titer according to PCR data ( $> 10^6$ ) was 97.1%, which significantly exceeds the zero rates in both other groups.

**Conclusions.** In the group of women with a combination of hyperplastic and inflammatory processes, we observed a significant increase in associated infectious agents, both microorganisms and viruses. One hundred percent presence of enterobacteria among female respondents of all groups is noteworthy. The detection of representatives of the intestinal microbiota in the endometrium indicates the probable role of dysbiotic disorders of the gastrointestinal tract. In our opinion, the titer of enterobacteria according to the PCR test can be a marker of the inflammatory process and a diagnostic criterion for choosing a treatment method.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** hyperproliferative endometritis, chronic endometritis, polymerase chain reaction.

## Вступ

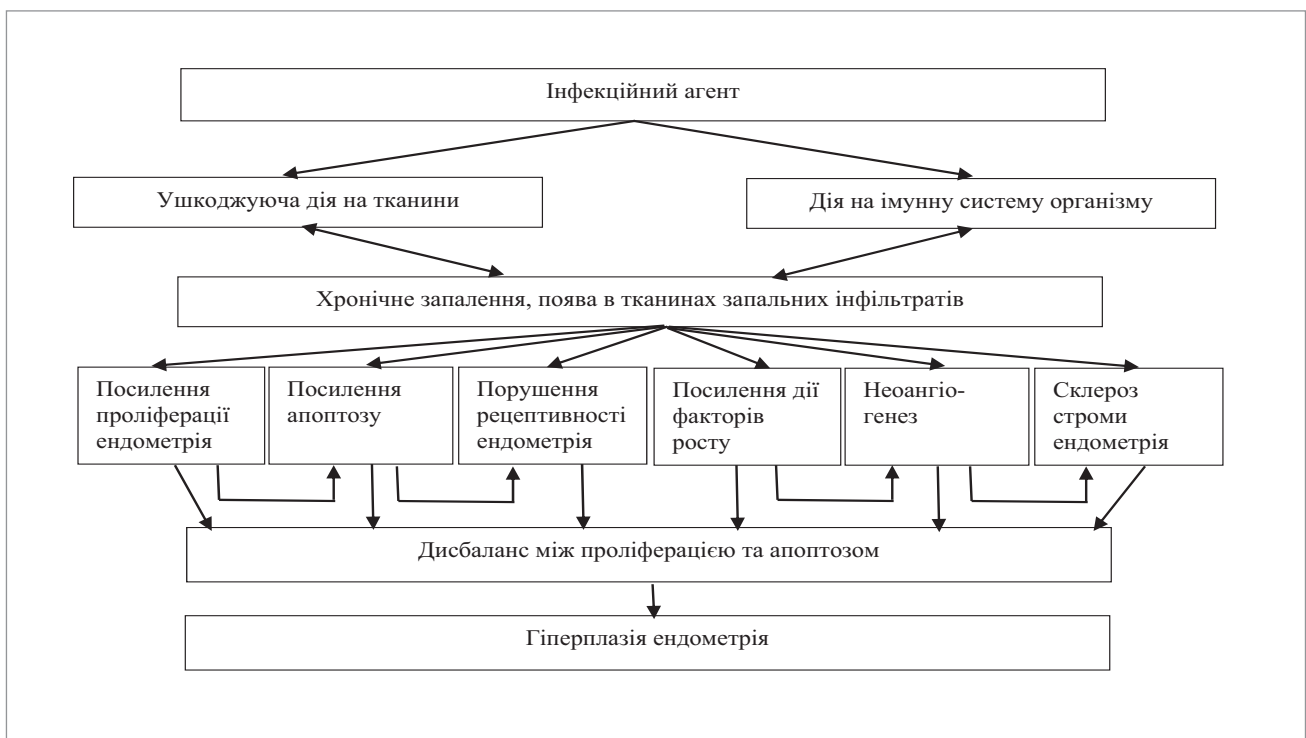
З наявності досить великих обсягів наукових досліджень щодо патогенезу хронічного ендометриу (ХЕ) і гіперплазії ендометрія (ГЕ) [2,3,5–12,14,15], патогенетичні аспекти їхньої сумісної дії, особливості виникнення ГЕ на тлі ХЕ висвітлені недостатньо. Немає єдиних поглядів на патогенетичні механізми такої взаємодії, на наш погляд, суперечливими є принципи лікування ГЕ на тлі хронічного запального процесу. Роль хронічного запального процесу ендометрія у виникненні гіперпластичних процесів будується на уявленні того, що окремі інфекційні агенти здатні втручатися в механізми апоптозу. Цю думку розділяють С.Л. Haggerty та співавт. (2016) і ряд інших авторів, які вказують на особливість окремих інфекційних агентів при ХЕ впливати на апоптоз [4,8,13]. Тривалі морфологічні та функціональні зміни при ХЕ викликають патологічні зміни в гіпоталамо-гіпофізарній ділянці, спричиняючи вторинну гіпофункцію яєчників, ановуляцію, абсолютну або відносну гіперестрогенію і гіперпластичні процеси в ендометрії [3,10,14]. Схему впливу запалення на ГЕ наведено на рис. 1.

**Мета** дослідження – вивчити стан мікробіоценозу ендометрія в жінок із гіперпластичними процесами та хронічними запальними захворюваннями ендометрія.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 161 респондентку. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів. Групу № 1 становили 58 жінок з ознаками гіперпластичних процесів в ендометрії без ознак хронічного запального процесу ендометрія. Групу № 2 становила 71 жінка з поєднанням гіперпластичних процесів і хронічного запального процесу ендометрія. Групу № 3 (контролю) становили 32 жінки, які обстежувалися в гінекологічному відділенні та не мали верифікованого діагнозу ХЕ, ПЕ, ГЕ, а при діагностичному вишкрябуванні патологічних змін не знайдено.

Виявлення геному можливих збудників ХЕ проведено з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Жінок обстежено на виявлення специфічних ДНК-фрагментів нормобіоти (*Lactobacillus spp.*), аеробної флори (*Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*), анаеробної флори (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.*, *Leptotrihia spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Veilonella spp.*, *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*,



**Рис. 1.** Патогенетична схема виникнення гіперплазії ендометрія на тлі хронічного ендометриу

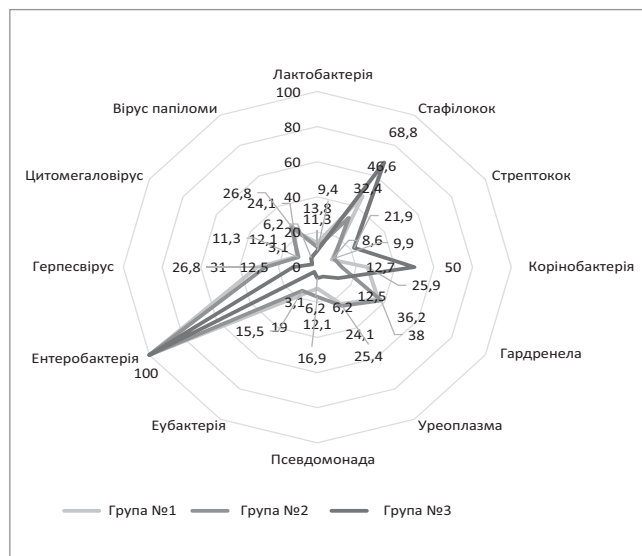


Рис. 2. Результати ПЛР-тесту в жінок досліджуваних груп, %

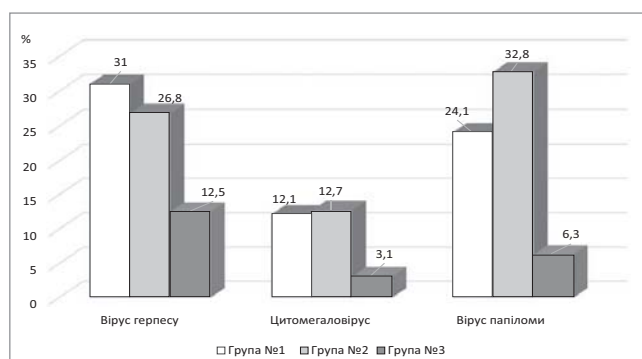


Рис. 3. Розподіл виявлених вірусних агентів у досліджуваних жінок залежно від груп порівняння за даними ПЛР-тесту

*Ureaplasma parvum*) і дріжджеподібних грибів. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь.

Результати ПЛР-тесту в обстежуваних жінок наведено на рис. 2.

### Результати дослідження та їх обговорення

За даними ПЛР-тесту, у групах порівняння рівень показників мікроорганізмів нормофлори значно різнився як у самих досліджуваних групах № 1 та № 2, так і щодо рівнів у групі № 3. Так, рівні стафілокока, стрептокока та корінобактерій були найбільшими в групі № 3 (68,8%, 21,9% і 50,0% відповідно), меншими – у групі № 1 (46,6%, 6,9% і 24,1% відповідно), а ще меншими – у групі № 2 (31,0%, 9,9% і 12,7% відповідно). Слід зазначити, що перевага показників у групі контролю була статистично вірогідною, з  $p < 0,05$  та  $p < 0,01$ . Водночас перевага рівнів стафілокока та корінобактерій у групі

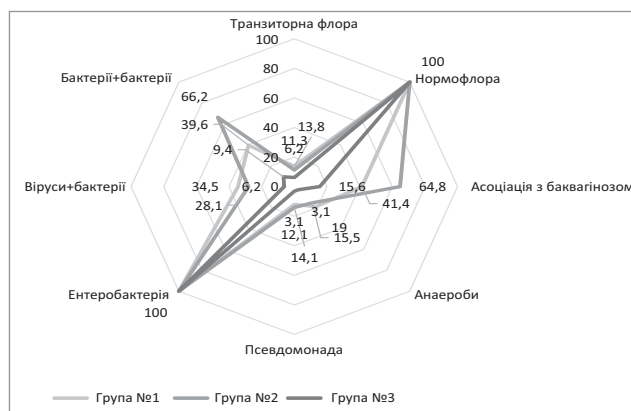


Рис. 4. Асоціації інфекційного агента за даними ПЛР-тесту, %

№ 1 над групою № 2 була також статистично значущою ( $p < 0,05$ ). Привернула до себе увагу стовідсоткова присутність у тестах ентеробактеріальної мікрофлори в усіх досліджуваних групах. Взагалі відмічалось стовідсоткове інфікування порожнин матки в жінок досліджуваних груп, у тому числі й контролю, головними відмінностями став спектр мікроорганізмів, виявлених у біоценозі порожнини матки, так у всіх жінок відмічався ентерокок. Резидент мікробіоценозу товстої кишки – *Enterococcus faecalis* – виявлявся в ендометрії представниць усіх досліджуваних груп. Звертав на себе увагу досить високий відсоток серед показників факультативної нормофлори рівнів *Streptococcus spp.*, який зустрічався у 68,8% жінок групи № 3, менший (46,6%) відсоток у пацієнток групи № 1, а найменший – у жінок групи № 2. Слід зазначити, що факультативний мікробіоценоз був найбільш вираженим у групі № 3, дещо меншим – у групі № 1, а найменшим – у групі № 2. Результати дослідження вірусного агента наведено на рис. 3.

Показники наявності вірусного агента статистично не різнилися в досліджуваних групах (№ 1 та 2) та в обох із них показники були достовірно вищими за значення групи № 3. Так, вірус герпесу виявлений у 31,0% жінок групи № 1, 26,8% жінок групи № 2 проти 12,5% респонденток групи № 3 ( $p < 0,05$ ). Цитомегаловірус виявлений у 12,1% та 12,7% проти 3,1% відповідно ( $p < 0,05$ ), а вірус папіломи – у 24,1% групи № 1 та 26,8% групи № 2 проти 6,3% групи № 3 ( $p < 0,01$ ). Спектр вірусів, виділених з ендометрія жінок, був малочисленим і значуще не відрізнявся від такого в групі № 3. Водночас нашу увагу привертали досить високі показники виявляємості вірусного агента в досліджуваних групах.

Результати вивчення комбінації агентів за результатами ПЛР-тесту наведено на рис. 4.

Виявлено, що в усіх трьох групах стовідсотково жінки мали як нормофлору, так і ентеробактеріальну флору, водночас відмічалися підвищені показники асоційованої патогенної мікрофлори, у тому числі з вірусним агентом. Так, асоціація вірусного та бактеріального агента була виявлена у 34,5% жінок групи № 1, 28,1% жінок групи № 2 проти 6,2% у групі № 3 ( $p < 0,01$ ). Звертає на себе увагу високий рівень асоційованої патогенної мікрофлори, особливо в групі № 2, де він становив 66,2%, що значно було вище за показник групи № 1 (39,6%,  $p < 0,05$ ) та значно вище за показник групи № 3 (9,4%,  $p < 0,001$ ). Не виявлено грибкової мікрофлори (ознак кандидозу) і специфічної уrogenітальної інфекції (трихомонади, гонококу тощо).

Слід зазначити, що тест ПЛР вважався позитивним лише з показниками  $> 10^3$  КОЕ/мл. Водночас показники ПЛР  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл були варіантом латентного інфікування без активного запального процесу. Більш високий титр ПЛР  $10^4$ – $10^5$  КОЕ/мл свідчив про запальний процес, а ще вищий титр —  $> 10^6$  КОЕ/мл — про активні вогнища запального процесу. З огляду на це вважалось можливим більш детально розглянути ситуацію з ПЛР-тестом на ентеробактеріальну флору (рис. 5).

Інтерпретуючи показники титрів до ентеробактерій, зверталася увага на показову картину: у групі № 3 переважали тести з невисоким титром бактерій ( $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл) — 97,1%, що достовірно більше, ніж у групі № 1 (10,3%) та групі № 2 (0%),  $p < 0,001$ . У групі № 1 найчастіше був виявлений середній титр  $10^4$ – $10^5$  КОЕ/мл (89,7%), що достовірно більше, ніж у групі № 2 (2,9%) та у групі № 3 (9,4%),  $p < 0,001$ , що свідчить про тісний зв'язок гіперпластичних і запальних процесів. У групі жінок № 2 найбільшим був показник високого титру за даними ПЛР ( $> 10^6$  КОЕ/мл) — 97,1%, що значно перевищувало нульові показники в обох інших групах і свідчило про запальний процес.

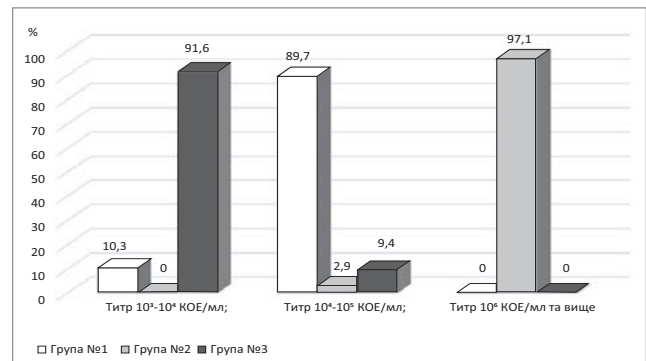


Рис. 5. Показники інфікованості ентеробактеріями залежно від титру за результатами ПЛР-тесту

## Висновки

Встановлено, що в групі жінок із поєднанням гіперпластичного та запального процесів спостерігається значне збільшення асоційованих інфекційних агентів, як мікроорганізмів, так і вірусів. Звертає на себе увагу стовідсоткова присутність ентеробактерій у респонденток усіх груп. При чому у групі № 1 характерними є середні показники титрів до ентеробактерій, що свідчить про схильність до запального процесу або хронічний перебіг запалення, у групі № 2 титр виявлених ентеробактерій є високим, що свідчить про активніший хронічний запальний процес з імовірними вогнищами активно-го запалення. У групі № 3 цей показник є низьким і свідчить про інфекційний агент без ушкодження ендометрія. Виявлення представників кишкової мікробіоти в ендометрії вказує на ймовірну роль дисбіотичних порушень шлунково-кишкового тракту (наприклад, як наслідок некоректного застосування антибіотикотерапії) в інфікованості порожнини матки. На нашу думку, показник титру ентеробактерій за ПЛР-тестом може бути маркером запального процесу й діагностичним критерієм для обрання методу лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## References/Література

1. Agorastos T. (2015). Treatment of endometrial hyperplasias. *Gynecol Oncol.* 3 (65): 102–114.
2. Boichuk AV, Shadrina VS, Vereshchahina TV. (2019). Hiperplaziia endometriiia — suchasnyi systemno-patohenetychnyi pohliad na problemu (ohliad literatury). *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii.* 1: 67–72. [Бойчук АВ, Шадріна ВС, Верещачіна ТВ. (2019). Гіперплазія ендометрія — сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 1: 67–72].
3. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. (2015). Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med.* 372 (21): 2039–2048.
4. Chaika HV, Yaremchuk LV, Karetna AO. (2017). Optymizatsiia likuvannia ta reabilitatsii reproduktyvnoi funktsii zhinoк z hiperplazieiu endometriiia na tli zapalnykh zakhvoriuvan orhaniv maloho tazhu. *Visnyk Vinnytskoho natsi onalnoho medychnoho universytetu.* 1 (21): 302–306. [Чайка ГВ, Яремчук ЛВ, Каретна АО. (2017). Оптимізація лікування та реабілітації репродуктивної функції жінок з гіперплазією ендометрія на тлі запальних захворювань органів мало-

- го тазу. Вісник Вінницького національного медичного університету. 1 (21): 302–306].
5. Donska YuV, Loskutova TO, Simonova NV, Petulko AP. (2018). Optymizatsiia likuvannia zhinok z khronichnym endometrytom yak rezerv pidvyshchennia fertylnosti. World Science. 10 (38): 28–32. [Донська ЮВ, Лоскутова ТО, Симонова НВ, Петулько АП. (2018). Оптимізація лікування жінок з хронічним ендометритом як резерв підвищення фертильності. World Science. 10 (38): 28–32].
  6. Fortner RT, Terry KL, Bender N et al. (2019). Sexually transmitted infections and risk of epithelial ovarian cancer: results from the Nurses' Health Studies. Br J Cancer. 120: 855–860.
  7. Grigoriev E, Sytnik P, Dyakov A, Sytnik O. (2020). Analysis of the microbial spectrum in women with purulent-inflammatory diseases of the pelvic organs in the context of the provision of urgent surgical gynecological care, taking into account risk factors. Health of Woman. 3 (149): 38–41. [Григор'єв ЄО, Ситнік ПО, Дьяков АВ, Ситнік ОГ. (2020) Аналіз мікробного спектра у жінок з гнійно-запальними захворюваннями органів малого таза в умовах надання ургентної оперативної гінекологічної допомоги з урахуванням факторів ризику. Здоровье женщины. 3 (149): 38–41]. doi: 10.15574/HW.2020.149.38.
  8. Haggerty CL, Totten PA, Tang G, Astete SG et al. (2016). Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. Sex Transm Infect. 92: 441–446.
  9. Nryhorenko AM. (2017). Hiperplaziia endometrii: zapytan bilshe, nizh vidpovidei. Zhinochyi likar. 6: 17–21. [Григоренко АМ. (2017). Гіперплазія ендометрія: запитань більше, ніж відповідей. Жіночий лікар. 6: 17–21].
  10. Ingerslev K, Hogdall E, Schnack TH, Skovrider–Ruminski W, Hogdall C, Blaakaer J. (2017). The potential role of infectious agents and pelvic inflammatory disease in ovarian carcinogenesis. Infect Agents Cancer. 12: 25.
  11. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. (2018). Endometritis: new time, new concepts. Fertility and Sterility. 110 (3): 344–350.
  12. Podolskyi VV, Podolskyi VV. (2017). Modern options of outpatient treatment of chronic inflammatory diseases in fertile aged women caused. Health of Woman. 5 (121): 132–136. [Подольський ВЛВ, Подольський ВВ. (2017). Сучасні можливості лікування хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок фертильного віку. Здоровье женщины. 5: 132–136]. doi: 10.15574/HW.2017.121.132.
  13. Sadigov YuM. (2018). Role of an infectious pathogen in development of hyperplastic processes of uterus. Health of Woman. 2 (128): 53–55. [Садигов ЮМ. (2018). Роль інфекційного патогену у розвитку гіперпластичних процесів матки. Здоровье женщины. 2 (128): 53–55]. doi: 10.15574/HW.2018.128.53.
  14. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, Lazaros L, Rapani A, Pantou A et al. (2019). Successful implantation and live birth following autologous platelet-rich plasma treatment for a patient with recurrent implantation failure and chronic endometritis. In Vivo. 33: 515–521.
  15. Snopkova LV, Cherepova VI, Kandyba LI, Sykal IM. (2019). Suchasni mozhlyvosti diahnozyky khronichnoho endometrytu. Problemy bezperervnoi medychnoi osvity ta nauky. 3 (35): 68–72. [Снопкова ЛВ, Черепова ВІ, Кандиба ЛІ, Сикал ІМ. (2019). Сучасні можливості діагностики хронічного ендометриту. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 3 (35): 68–72].

**Відомості про авторів:**

**Абдуллаєв Вагіф Етібар огли** — аспірант каф. акушерства і гінекології №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; зав. хірургічного відділення ТОВ «Інномед – центр ендохірургії». Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 96г. <https://orcid.org/0000-0002-6233-1898>.

**Григоренко Андрій Миколайович** — д.мед.н., проф. каф. акушерства і гінекології №2 Вінницького НМУ імені. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; медичний директор ТОВ «Інномед – центр ендохірургії». Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 96г. <https://orcid.org/0000-0002-8843-9995>.

Стаття надійшла до редакції 02.04.2022 р.; прийнята до друку 07.06.2022 р.