

Л.В. Калугіна, Т.Д. Задорожна, Т.І. Юско

## Клініко-морфологічні особливості хронічного сальпінгоофориту з різними варіантами перебігу в жінок репродуктивного віку

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 4(80): 16-23; doi 10.15574/PP.2019.80.16

**For citation:** Kalugina LV, Zadorozhna TD, Yusko TI. (2019). Clinical and morphological features of chronic salpingoophoritis with different variants of the course in women of reproductive age. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 16-23. doi 10.15574/PP.2019.80.16

**Мета** — дослідити структуру мікробіому піхви та ендометрія у зіставленні особливостей морфологічного стану та імуногістохімічних характеристик ендометрія в жінок із хронічним сальпінгоофоритом (ХСО) за різних варіантів перебігу.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 141 жінку із ХСО, середній вік становив 28±5,9 року. До I групи увійшли 69 пацієнок із ХСО, до II групи — 72 пацієнтки із ХСО, ускладненим гідросальпінксом, контрольну групу становили 30 здорових жінок аналогічного віку.

**Результати.** Аналіз клінічної картини та особливостей перебігу ХСО і ХСО, ускладненого гідросальпінксом, показав, що такі пацієнтки страждали насамперед на больовий синдром (78,3% і 95,8%), дисменорею (26,1% і 43,1%), диспареунію (28,9% і 47,2%), що призводило до безпліддя (від 24,6% до 61,1%) пацієнок із ХСО залежно від типу перебігу, при цьому переважало первинне безпліддя, що становило 21,7% і 44,4%. Зміни мікробіоценозу піхви в жінок із ХСО, ускладненим гідросальпінксом, порівняно з показниками групи ХСО, характеризувалися збільшенням колонізації умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою на тлі зниженої концентрації лактобактерій (менше  $10^7$  КУО/мл) і достовірно вищою частотою асоціації 3 і більше бактеріальних культур, у т.ч. інфекцій, що передаються статевим шляхом (*Chlamydia trachomatis* — 21,3% і 4,0% відповідно, *Ureaplasma urealyticum/parvum* — 48,9% і 26,5%, *Gardnerella vaginalis* — 68,1% і 44,9%). Оцінка структури мікробіому ендометрія цих пацієнок показала інфікування умовно-патогенною і патогенною флорою у 65,31% випадків пацієнок із ХСО та 83% жінок із ХСО, ускладненим гідросальпінксом, а також колонізацію *Mycoplasma hominis* у 14,3% і 12,8% відповідно, *Ureaplasma urealyticum/parvum* у 14,9% і 8,1% випадків відповідно; з біоптату ендометрія здорових жінок виявлені інфекції висілилися у 6,6% і 3,3% відповідно. Аналіз структури морфологічного стану та імуногістохімічних характеристик ендометрія виявив, що в жінок із гідросальпінксом переважали поліпи ендометрія (31,91% проти 12,5% у I групі), хронічний ендометрит (25,53% і 38,78%) та мікрополіпи, поряд із гіперплазією ендометрія без атиpii (12,77% і 10,2%).

**Висновки.** Таким чином, найбільш клінічно значущими симптомами ХСО, ускладненого гідросальпінксом, є больовий синдром, дисменорея, диспареунія. Для мікробіоти піхви жінок із ХСО, ускладненим гідросальпінксом, є характерним збільшення колонізації: умовно-патогенною і патогенною мікрофлорою на тлі зниженої концентрації лактобактерій; достовірно вищою частотою асоціації 3 і більше бактеріальних культур. Більш виражений характер мікробіому ендометрія в цих жінок, імовірно, пов'язаний із періодичним дренаванням гідросальпінксу в порожнину матки. Субфертильність і безплідність жінок із гідросальпінксом можуть бути пов'язані не тільки із трубним фактором, а передусім із високою частотою гіперпроліферативної патології ендометрія та хронічним ендометритом унаслідок хронічної інфекції.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** хронічний сальпінгоофорит, гідросальпінкс, ендометрій, поліпи, мікробіом піхви та ендометрія, хронічний ендометрит.

### Clinical and morphological features of chronic salpingoophoritis with different variants of the course in women of reproductive age

L.V. Kalugina, T.D. Zadorozhna, T.I. Yusko

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

**Purpose** — to investigate the structure of the vaginal microbiome and the endometrium in comparison with the features of the morphofunctional state and immunohistochemical characteristics of endometrium in women with chronic salpingoophoritis (CHF) with different variants of the course.

**Patients and methods.** 141 women with CHF were examined, the average age was 28±5.9 years, group I included 69 patients with CHF, group II formed 72 patients with CHF, which became more difficult to develop of similar age.

**Results.** Analysis of the clinical picture and features of the course of CHF and CHF in combination with hydrosalpinx showed that such patients suffer primarily from pain (78.3% and 95.8%), dysmenorrhea (26.1% and 43.1%), dyspareunia (28.9% and 47.2%), leading to infertility (from 24.6% to 61.1%) of patients with CHF, depending on the type of course, with primary infertility predominating, accounting for 21.7% and correspondingly 44.4%. Changes in vaginal microbiocenosis in women with CHF in combination with hydrosalpinx compared with CHF group indices were found to have an increase in colonization of conditionally pathogenic and pathogenic microflora due to reduced concentrations of lactobacilli and bacterium cultures, including sexually transmitted infections (*Chlamydia trachomatis* — 21.3% and 4.0%, respectively, *Ureaplasma urealyticum/parvum* (48.9% and 26.5%), *Gardnerella vaginalis* (68.1% and 44.9% respectively) and endometrial microbiome of these patients showed infection with opportunistic and pathogenic flora in 65.31% of patients with CHF and 83% of women with CHF combined with hydrosalpinx and colonization of *Mycoplasma hominis* at 14.3% and 12.8%, respectively, *Ureaplasma urealyticum/parvum* at 14.9% and 8.1% cases, respectively; from endometrial biopsy of healthy women revealed infections were sown in 6.6% and 3.3%, respectively. Analysis of the structure of the morphofunctional state and immunohistochemical characteristics of the endometrium revealed that women with hydrosalpinx were dominated by endometrial polyps (31.91% and 12.5% respectively for group I), chronic endometritis (25.53% and 38.78%), and micropolyps along with endometrial hyperplasia without atypia (12.77% and 10.2%, respectively).

**Conclusions.** Thus, the most clinically significant symptoms of CHF complicated by hydrosalpinx are pain, dysmenorrhea, dyspareunia. The vaginal microbiota of women with CHF with hydrosalpinx is characterized by an increase in colonization by opportunistic and pathogenic microflora against the background of reduced concentrations of lactobacilli; significantly higher association rates of 3 or more bacterial cultures, the greater pronounced nature of endometrial mycobionomy in these women is likely to be associated with periodic drainage of the hydrosalpinx into the uterine cavity. The subfertility and infertility of women with hydrosalpinx may be associated not only with the tubal factor but, above all, with the high incidence of hyperproliferative endometrial pathology and chronic endometritis due to chronic infection.

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 SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine». The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interest was declared by the authors. No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** chronic salpingoophoritis, hydrosalpinx, endometrium, polyps, vaginal and endometrial microbiome, chronic endometritis.

## Клинико-морфологические особенности хронического сальпингоофорита с различными вариантами течения у женщин репродуктивного возраста

Л.В. Калугина, Т.Д. Задорожна, Т.И. Юско

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

**Цель** — исследовать структуру микробиома влагалища и эндометрия в сопоставлении особенностей морфофункционального состояния и иммуногистохимических характеристик эндометрия у женщин с хроническим сальпингоофоритом (ХСО) при различных вариантах течения.

**Пациенты и методы.** Обследована 141 женщина с ХСО, средний возраст составлял 28±5,9 года, в I группу вошли 69 пациенток с ХСО, во II группу — 72 пациентки с ХСО, осложненным гидросальпинксом, контрольную группу составили 30 здоровых женщин аналогичного возраста.

**Результаты.** Анализ клинической картины и особенностей течения ХСО и ХСО, осложненного гидросальпинксом, показал, что такие пациентки страдали, прежде всего, болевым синдромом (78,3% и 95,8%), дисменореей (26,1% и 43,1%), диспареунией (28,9% и 47,2%), что приводило к бесплодию (от 24,6% до 61,1%) пациенток с ХСО в зависимости от типа течения, при этом преобладало первичное бесплодие, что составляло 21,7% и 44,4% соответственно. Изменения микробиоценоза влагалища у женщин с ХСО, осложненным гидросальпинксом, по сравнению с показателями группы ХСО, характеризовались увеличением колонизации условно-патогенной и патогенной микрофлорой на фоне сниженной концентрации лактобактерий (менее 10<sup>7</sup> КОЕ/мл) и достоверно более высокой частотой ассоциации 3 и больше бактериальных культур, в том числе инфекций, передающихся половым путем (*Chlamydia trachomatis* — 21,3% и 4,0% соответственно, *Ureaplasma urealyticum/parvum* — 48,9% и 26,5%, *Gardnerella vaginalis* — 68,1% и 44,9%). Оценка структуры микробиома эндометрия этих пациенток показала инфицирование условно-патогенной и патогенной флорой в 65,31% случаев пациенток с ХСО и 83% женщин с ХСО, осложненным гидросальпинксом, а также колонизацию *Mycoplasma hominis* в 14,3% и 12,8% соответственно, *Ureaplasma urealyticum/parvum* в 14,9% и 8,1% случаев соответственно; из биоптата эндометрия здоровых женщин обнаруженные инфекции высевались в 6,6% и 3,3% соответственно. Анализ структуры морфофункционального состояния и иммуногистохимических характеристик эндометрия обнаружил, что у женщин с гидросальпинксом преобладали полипы эндометрия (31,91% против 12,5% в I группе), хронический эндометрит (25,53% и 38,78%) и микрополипы, наряду с гиперплазией эндометрия без атипии, (12,77% и 10,2% соответственно).

**Выводы.** Таким образом, наиболее клинически значимыми симптомами ХСО, осложненного гидросальпинксом, является болевой синдром, дисменорея, диспареуния. Для микробиоты влагалища женщин с ХСО, осложненным гидросальпинксом, характерно увеличение колонизации: условно-патогенной и патогенной микрофлорой на фоне сниженной концентрации лактобактерий; достоверно более высокой частотой ассоциации 3 и больше бактериальных культур. Более выраженный характер микробиома эндометрия у этих женщин, вероятно, связан с периодическим дренированием гидросальпинкса в полость матки. Субфертильность и бесплодие женщин с гидросальпинксом могут быть связаны не только с трубным фактором, а прежде всего с высокой частотой гиперпролиферативной патологии эндометрия и хроническим эндометритом вследствие хронической инфекции. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие женщин. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** хронический сальпингоофорит, гидросальпинкс, эндометрий, полипы, микробиом влагалища и эндометрия, хронический эндометрит.

**Актуальність** дослідження обумовлена тим, що хронічний сальпінгоофорит (ХСО) є однією з основних причин порушення репродуктивного здоров'я жінок і зустрічається у 60–65% осіб [1, 11], а у 30% пациенток його перебіг ускладнюється гідросальпінксом і призводить до менструальних розладів, гіперпроліферативної патології органів малого тазу і трубно-перитонеального безпліддя у 35% випадків [12]. На сьогоднішній день провідна роль запальних захворювань малого тазу доведена в генезі розвитку ендометріозу, хронічного болювого синдрому, вторинного полікістозу яєчників, інсулінорезистентності, лейоміоми матки і поліпів ендометрія [1, 13, 15, 24]. Наслідками ХСО є не тільки безпліддя. Так, при гідросальпінксі частота невиношування вагітності збільшується у 2 рази, а також висока частота передчасних пологів [2, 14]. Саме трубний фактор є основною причиною звернення пацієнток із ХСО за різних варіантів перебігу до допоміжних репродуктивних технологій. Однак при гідросальпінксі зменшується частота імплантації бластоцисти у 3 рази, адже ефективність циклів екстракорпорального запліднення залежить не тільки від якості ембріонів, але й від функціонального стану ендометрія в період «вікна імплантації» [16, 17].

Відомо, що саме морфофункціональний стан ендометрія є одним з основних факторів, який

детермінує імплантацію, розвиток хоріона та ембріона і, безумовно, залежить від наявності запальних змін у слизовій оболонці матки. Так, результативність екстракорпорального запліднення з ембріотрасфером при ендометриті значно знижується і становить від 37,2% до 59,2% [3, 4, 18].

Сучасні дослідження етіологічних факторів запальних захворювань органів малого тазу (ЗЗОМТ) показують переважно полімікробну флору із виявленням в ендометрії *Chlamydia trachomatis* не більше ніж у 2,7%, а розвиток хронічного ендометриту (ХЕ) пов'язують саме з висхідною бактеріальною інфекцією, спричиненою умовно-патогенними мікроорганізмами й бактеріально-вірусними асоціаціями, а також їх поєднанням [5, 19, 20]. Тому найбільш актуальними у світі сьогодні є дослідження щодо субфертильності в пацієнток із ЗЗОМТ. Адже в жінок зі звичним невиношуванням і ХЕ в 3 рази частіше порівняно із пацієнтками з інтактним ендометрієм виявляються такі умовно-патогенні мікроорганізми, як *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Ureaplasma spp.* [6–8, 20].

Отже, хронічний запальний процес в органах репродуктивної системи негативно впливає на молекулярну взаємодію в ендометрії, що спричиняє ендометріальну дисфункцію.

Тому вивчення стану внутрішньої оболонки матки в пацієнок із ХСО за різних варіантів перебігу є надзвичайно актуальним [9, 21–23].

**Мета** дослідження — дослідити структуру мікробіому піхви та ендометрія у зіставленні особливостей морфофункціонального стану й імуногістохімічних характеристик ендометрія в жінок із ХСО за різних варіантів перебігу.

### Матеріали та методи дослідження

На I етапі дослідження обстежено 141 жінку віком від 17 до 49 років із ХСО, які звернулися для планування вагітності по консультативну допомогу до відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Контрольну групу становили 30 здорових жінок аналогічного віку. Під час формування груп враховано такі критерії виключення: вади розвитку статевих органів; виражена ендокринна патологія; екстрагенітальні захворювання в гострій або підгострій стадії; вагітність і лактація; злоякісні новоутворення будь-якої локалізації.

За результатами клініко-анамнестичних даних об'єктивного обстеження та результатів 2D ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу проведено на ультразвуковому апараті Seimens, виробництва Японії, з використанням мультисекторного трансвагінального трансдюсера з частотою 5,0–7,5 МГц. Оцінку ендометрія здійснено за критеріями IETA (International endometrial tumor analysis group). Дослідження проведено на 5–9-й день менструального циклу. На II етапі обстежених пацієнок поділено на 2 групи. До I групи увійшли 69 пацієнок із ХСО, до II групи — 72 пацієнтки з ХСО, ускладненим гідросальпінксом. Проведено мікробіологічні дослідження: оцінку мікробіоценозу піхви за даними мікроскопії мазка, фарбованого за Грамом, і культурального дослідження вагінальних виділень; вивчення мікрофлори цервікального каналу і біоптату ендометрія в аеробних, мікроаерофільних і анаеробних умовах культивування. Мікробіом ендометрія вивчено на основі морфологічних зразків, отриманих під час гістероскопії (за показаннями) та аспіраційної біопсії за допомогою кюретки Pipelle de Cornie на 5–10-й день менструального циклу. Для виявлення можливих бактерій застосовано метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Крім цього, мікробіологічне дослідження зразків ендометрія проведено за допомогою культуральних методів для виявлення факультативно-анае-

робних бактерій і грибів. Усі дослідження виконано в медичній лабораторії «Діла».

Гістологічне та імуногістохімічне дослідження ендометрія проведено в лабораторії патоморфології ДУ «Інститут ПАГ НАМН України» (керівник, чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., проф. Задорожна Т.Д.). Аналіз структури морфофункціонального стану та імуногістохімічних характеристик ендометрія включав експресію маркера плазмоцитів (CD138).

Для дослідження морфологічних та імуногістохімічних особливостей ендометрія у жінок із ХСО використано загальногістологічний метод (проведено за стандартною схемою).

Морфологічний діагноз ХЕ встановлено на основі виявлення таких ознак: наявність плазматичних клітин CD138 позитивних лімфоцитів і макрофагів, розташованих частіше навколо залоз і периваскулярно, рідше — дифузно; осередковий фіброз стромы та фіброзні зміни стінок спіральних артерій ендометрія. Діагноз «поліп ендометрія» встановлено у разі виявлення хоча б двох із трьох критеріїв: товстостінні судини у функціональному шарі, фіброзна строма, порушена архітектоніка залоз.

Запальний процес в ендометрії оцінено за допомогою маркерів запалення: CD-138 (маркера плазматичних клітин).

Для імуногістохімічного дослідження ендометрія використано непрямий стрептавідинпероксидазний метод, заснований на виявленні експресії відповідного фактора за допомогою первинних і вторинних Kit-моноклональних антитіл до антигенів CD138. Як первинні антитіла використано моноклональні антитіла виробництва Thermo Fisher Scientific Anatomical Pathology (Великобританія): CD138 Ab-2 (Clone MI 15) — маркер плазматичних клітин.

Дослідження препаратів у прохідному світлі проведено за допомогою мікроскопа Olympus AX70 (Японія) з цифровою відеокамерою Olympus DP50, з'єднаною з персональним комп'ютером. Мікрофотографування і морфометричне вивчення препаратів виконано з використанням програми Analysis Pro 3.2 (Soft Imaging, Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника програмного забезпечення. Усі мікрофотографії виконано за допомогою фотоцифрової апаратури Olympus DP50 і збережено в базі даних комп'ютера.

Статистичний аналіз даних проведено на персональному комп'ютері за допомогою програм SPSS 2000 (SPSS Inc., США) та Exel 2000 (Microsoft Inc., США) з урахуванням сучасних

вимог до статистичної обробки медичної інформації в наукових, експериментальних і клінічних дослідженнях. Аналіз категоріальних даних проведено з використанням точного двостороннього критерію Фішера. При  $p < 0,05$  відмінності між порівнюваними величинами визнано статистично значущими.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

### Результати дослідження та їх обговорення

За анамнестичними даними, середній вік жінок в обох основних групах становив  $28 \pm 5,9$  року, індекс маси тіла —  $22,5 \pm 2,75$  кг/м<sup>2</sup>; середня тривалість захворювання —  $3 \pm 4,2$  місяця. Клінічна картина у I та II групах характеризувалася передусім больовим синдромом (78,3% і 95,8% відповідно,  $p < 0,05$ ), дисменореєю (26,1% і 43,1%,  $p < 0,05$ ), диспареунією (28,9% і 47,2%,  $p < 0,05$ ), безпліддям (24,6% і 61,1%,  $p < 0,05$ ), при цьому переважало первинне безпліддя (21,7% і 44,4% відповідно,  $p < 0,05$ ). Середня тривалість періоду ненастання вагітності в жінок основних груп становила  $5,1 \pm 3,2$  року, у I групі — у середньому  $3,3 \pm 2,4$  роки, у II групі —  $4,7 \pm 3,5$  року.

За даними гінекологічного анамнезу, частота доброякісних захворювань яєчників у I групі становила 10,1%, у II групі — 15,3%, що достовірно відрізняло їх від групи контролю ( $p < 0,05$ ), у жінок якої в анамнезі не було цієї патології. Патологія ендометрія в I групі пацієнток становила 23,2%, у II групі — 34,7%, у контрольній групі — 6,7% ( $p < 0,05$ ), що достовірно нижче, ніж в основних групах. Частота оперативних втручань на органах малого тазу (аднексектомія, резекція яєчників, тубектомія) виявилася найбільшою у II групі — у 54,2%, тоді як у I групі — 33,3%, що практично удвічі менше ( $p < 0,05$ ). Питома вага частоти діагностичного вишкрібання порожнини матки в I групі склала 17,4%, у II групі — 25% проти відповідного показника в контрольній групі — 6,7% ( $p < 0,05$ ).

За даними 2D УЗД, у жінок основних груп були характерними ознаки злукового процесу: зміщення матки відносно середньої осі — у 55,3% жінок II групи, у 20,4% пацієнток I групи ( $p < 0,05$ ); гіперехогенні включення в стромі яєчника — у 46,6% і 16,3% відповідно ( $p < 0,05$ ). Решта ознак (атипове розміщення яєчників і нечітка візуалізація структур яєчни-

ка) діагностувалися практично з однаковою частотою в обох основних групах. Атипове розміщення яєчників відмічалось у 38,3% жінок II групи, 16,3% жінок I групи і лише в 1 (3,3%) пацієнтки контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Нечітка візуалізація структури яєчників визначалася у 12,2% жінок I групи і 40,4% жінок II групи ( $p < 0,05$ ). Ехографічно гідросальпінкс діагностувався у вигляді анехогенного утворення в проекції додатків матки, неправильної, переважно витягнутої форми. Однобічне утворення спостерігалось у 44 (61,1%) осіб, двобічне — у 28 (38,9%) жінок. Сонографічні ознаки поліпів ендометрія достовірно частіше діагностувалися у II групі (31,9%) порівняно з I групою — 12,2% ( $p < 0,05$ ). Маркери ХЕ виявлялися у 59,2% пацієнток I групи і 69,4% жінок II групи ( $p < 0,05$ ). У контрольній групі ознак ХЕ не було. Мультифолікулярна структура яєчників ідентифікувалася у 22,4% пацієнток I групи і 21,3% жінок II групи, тоді як у контрольній групі їх частота становила лише 3,3% ( $p_{1-2} = 3 < 0,05$ ). Доброякісні пухлини яєчників діагностувалися у 4,08% жінок I групи і 2,12% жінок II групи ( $p_{1-2} > 0,05$ ) та не виявлялися в контрольній групі.

Отже, проаналізовані сонографічні особливості жінок обстежених груп свідчать, що при ускладненому перебігу ХСО спостерігаються виражені ураження органів малого тазу, пов'язані зі значнішим поширенням інфекції та із втягненням у запальний процес не тільки додатків матки, але й ендометрія, що підтверджується збільшенням частоти сонографічних ознак хронічного ендометриту в цій групі.

Мікробіом піхви в жінок досліджених груп показав такі особливості. Також слід зазначити, що достатня кількість лактобацил ( $> 10^7$  КУО/мл) була характерною для здорових жінок (60%), контамінація лактофлорою у пацієнток із ХСО виявлялася значно рідше — лише у 22,4% і у 6,4% пацієнток із гідросальпінксом. У когорті пацієнток із ХСО підвищувалася кількість умовно-патогенної та патогенної мікрофлори піхви на тлі зниження лактофлори (табл.).

Монокультура мікроорганізмів виявлялася переважно в групі здорових жінок (63,4%), тоді як у групах жінок із ХСО та його поєднанням із гідросальпінксом лише у 20,4% і у 2,1% відповідно ( $p < 0,05$ ). Мікробіомна характеристика піхви когорти пацієнток із ХСО визначалася асоціаціями бактеріальних культур із переважним поєднанням двох мікроорганізмів.

У I групі частка двох мікробних асоціацій становила 69,4%, у II групі — 70,2%, тоді як у контрольній групі — 23,4% ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що в пацієнок із гідросальпінксом досить часто діагностувалися асоціації 3 мікроорганізмів і більше (27,7%), що достовірно вище порівняно з неускладненим перебігом ХСО (10,2%) і групою контролю — 6,6% ( $p < 0,05$ ). Асоціації анаеробних мікроорганізмів зустрічалися у 24,5% пацієнок I групи, у 19,2% жінок II групи і у 26,7% осіб контрольної групи. Аеробно-анаеробні асоціації достовірно частіше виявлялися у II групі — 78,7% (проти 55,1% у I групі та 3,3% у контрольній групі,  $p < 0,05$ ). У жінок контрольної групи виявлені монокультури були представниками переважно (46,7%) аеробів і лише 16,7% анаеробів, тоді як у I групі частота виявлення аеробних і анаеробних монокультур практично не відрізнялася (8,6% і 12,8% відповідно). У II групі лише в 1 пацієнтки мікробом піхви був представлений монокультурою, яка належала до анаеробів. Слід зазначити, що росту мікроорганізмів не було лише в контрольній групі у двох пацієнок, що склало 6,6% випадків спостереження.

*Ureaplasma urealiticum/parvum* діагностувалася у 26,5% жінок I групи і 49,9% осіб II групи, тоді як у контрольній групі — 23,3% ( $p < 0,05$ ). У вагінальній мікрофлорі пацієнок групи контролю *Chlamydia trachomatis* не виявлялася, а переважала в пацієнок II групи порівняно

з I групою (21,3% проти 4,0% відповідно), ( $p_{1-2} < 0,05$ ). Найчастіше у всіх трьох групах дослідження діагностувалася *Gardnerella vaginalis*, однак у I групі її частота становила 44,9%, у контрольній групі — 36,6%, тоді як у II групі — 68,1% ( $p_{1-3,2-3} < 0,05$ ). Спектр інших мікроорганізмів був схожий в усіх трьох групах. Практично у кожній третій пацієнтки в кожній групі дослідження виявлявся *Streptococcus spp.*: у I групі — 28,6%, у II групі — 31,9%, у контрольній групі — 26,6%.

За результатами, досить значний відсоток пацієнок усіх груп дослідження мали стерильний цервікальний канал. Не було росту мікроорганізмів у 16 (32%) жінок I групи, 14 (29,8%) осіб II групи і 10 (33,3%) пацієнок контрольної групи. Спектр патогенних мікроорганізмів, виділених із цервікального каналу жінок досліджуваних груп, був значно меншим порівняно з таким у піхві. Так, з однаковою частотою в групах дослідження виявлялася *Ureaplasma urealiticum/parvum* — у 20,4%, 29,8% і 13,3% відповідно у I, II і контрольній групах. Однак під час аналізу частоти виявлення *Chlamydia trachomatis* встановлено, що цей мікроорганізм достовірно з вищою частотою діагностувався у II групі дослідження (25,5%) порівняно з I групою (6,1%) і не виявлявся в контрольній групі ( $p_{1-2} < 0,05$ ).

Досить цікаві результати отримано під час культурального дослідження ендометрія і ПЛР-діагностики (рис.).

Таблиця

Мікробіоценоз піхви в жінок досліджених груп

Група дослідження	Кількість	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Eubacterium spp.</i>	<i>Sneathia spp.</i>	<i>Megasphaera spp.</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Mobiluncus spp.</i>	<i>Peptostreptoc. spp.</i>	<i>Atopobium vaginae</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Ureaplasma (urealiticum+parvum)</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Candida spp.</i>
I група (n=49)	абс.	14	13	22	15	7	7	15	3	5	6	2	13	2	15
	%	28,6	26,5	44,9 <sup>a</sup>	30,6	14,3	14,3	30,6	6,1	10,2	12,2	4,1	26,5 <sup>a</sup>	4,0 <sup>a</sup>	30,6
II група (n=47)	абс.	15	14	32	16	6	8	18	4	6	5	4	23	10	17
	%	31,9	29,8	68,1	34	12,8	17	38,3	8,5	12,8	10,6	8,5	48,9 <sup>b</sup>	21,3	36,2 <sup>b</sup>
Контрольна група (n=30)	абс.	8	4	11	9	3	4	7	2	4	3	1	7	—	4
	%	26,6	13,3	36,6 <sup>a</sup>	30	10	13,3	23,3	6,7	13,3	10	3,3	23,3	—	13,3

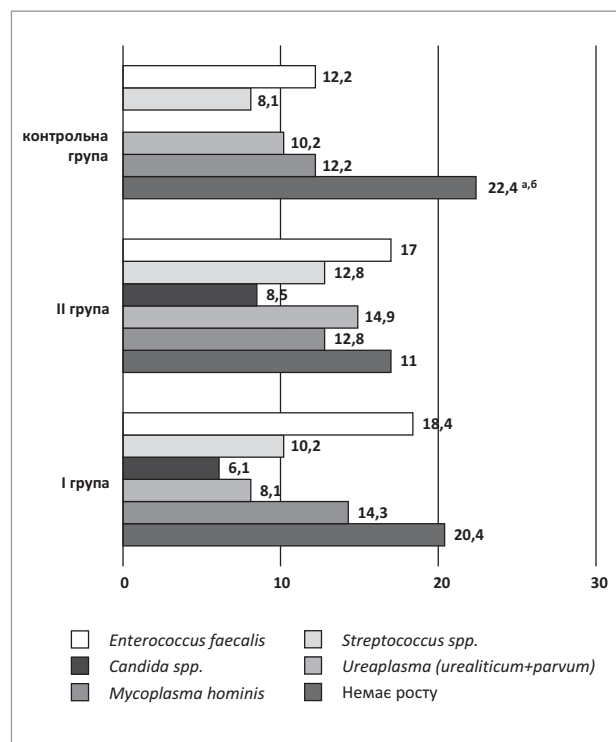
Примітки: <sup>a</sup> — різниця достовірна щодо показника II групи ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> — різниця достовірна щодо показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Порожнина матки у здорових жінок виявлялася не стерильною, частота інфікування становила 37,6% випадків. Ріст мікроорганізмів відмічався у 71,01% пацієток із ХСО і у 83% жінок із ХСО, ускладненим гідросальпінксом. Найчастіше в ендометрії жінок виявлялися: *Enterococcus faecalis* і *Streptococcus spp.* Серед патогенних мікроорганізмів — мікоплазма (відповідно 14,3% і 12,8% пацієток), уреоплазма (8,1% і 14,9% випадків). Звертає увагу те, що інфікування ендометрія *Candida spp.* (6,1% і 8,5%) спостерігалось лише в когорті пацієток із ХСО.

Аналіз гістологічних досліджень ендометрія 96 пацієток (І група — 49 осіб, ІІ група — 47 жінок) обстежених груп показав, що ендометрій, який відповідав фазі менструального циклу, був виявлений лише у 35 (36,4%) жінок основних груп, із них у 21 (42,85%) пацієтки І групи і 14 (29,78%) жінок ІІ групи ( $p < 0,05$ ), а також у всіх пацієток контрольної групи. При цьому в пацієток основної групи відмічалася нерівномірність розвитку залоз ендометрія, діаметр яких становив від 30 мкн до 50 мкн. Також у стромі жінок основних груп спостерігалася помірна нерівномірна лімфоцитарна інфільтрація і набряк, а також нерівномірний фіброз стромы ендометрія з дифузною лімфоцитарною інфільтрацією.

У структурі патології ендометрія в жінок ІІ групи переважали поліпи (31,91% проти 12,5% у І групі,  $p = 0,01$ ). Так, в 11 (52,38%) осіб виявлялися залозисті поліпи, а залозисто-фіброзні утворення — у 47,62% жінок. Ці результати практично співпадають із висновками дослідження жінок [23] із трубним фактором безплідності, з яких частота виявлення поліпів ендометрія становила 42,9%. Отже, хронічна персистуюча інфекція спричиняє виникнення метаболічних порушень у тканині ендометрія, які супроводжуються змінами співвідношення між прозапальними і регуляторними цитокінами, перенапруженням в антиоксидантній системі та посиленням неоангіогенезу. На тлі хронічної мікробної інвазії в ендометрії навколо окремих маткових залоз і кровоносних судин формуються запальні інфільтрати, які складаються з лімфоцитів, плазмочитів і макрофагів [8, 21], що і лежить в основі патогенетичних механізмів утворення поліпів у цих жінок.

Хронічний ендометрит діагностувався, відповідно до загальноприйнятих критеріїв, у 12 (25,53%) жінок ІІ групи і 19 (38,78%)



Примітки: а — різниця достовірна щодо показника ІІ групи ( $p < 0,05$ ); б — різниця достовірна щодо показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

**Рис.** Особливості мікробіоценозу ендометрія в жінок досліджених груп

пацієток І групи ( $p = 0,14$ ), а мікрополіпи, поряд із гіперплазією ендометрія без атипії, відмічалися відповідно у 6 (12,77%) пацієток і 5 (10,2%) жінок ( $p = 0,9$ ).

Експресія CD138 у клітинах, як маркер верифікації ХЕ, виявлялися в біоптатах 31 (32,29%) пацієтки, з них у практично третини (38,78%) пацієток І групи і чверті (25,53%) осіб ІІ групи ( $p > 0,05$ ). Реєструвалися переважно у складі осередкових лімфогістіоцитарних інфільтратів — у 22 (70,96%) випадках, проте в частини (29,03%) жінок плазмочити були одиничними і розташовувалися дифузно. При імуногістохімічній реакції число виявлених клітин із маркером CD138 у плазмочитах когорти пацієток І групи становило  $15,62 \pm 3,01$ , у пацієток ІІ групи —  $10,1 \pm 1,41$ , на відміну від контрольної групи, в якій подібні клітини не виявлялися.

Отже, ХЕ у пацієток із ХСО, що супроводжує гіперпроліферацію ендометрія, посилює процеси склерозування і накопичення продуктів екстрацелюлярного матриксу, спричиняє появу гіпоксії. А це, імовірно, порушує рецепторну здатність ендометрія і пригнічує апоптоз, створює передумови для рецидивування гіперпроліферації ендометрія [16] та, безумовно,

погіршує прогноз ще до настання вагітності в таких жінок.

### Висновки

Таким чином, на основі аналізу отриманих даних можна зробити такі висновки.

Найбільш клінічно значущими симптомами ХСО, ускладненого гідросальпінксом, є больовий синдром, дисменорея, диспареунія. Також у пацієнток цієї групи значно частіше розвивається первинне безпліддя.

Для мікробіоти піхви жінок із ХСО, ускладненим гідросальпінксом, є характерним збільшення колонізації: умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою на тлі зниженої концентрації лактобактерій; достовірно вищою часто-

тою асоціації 3 і більше бактеріальних культур; підвищеною концентрацією *Ureaplasma urealyticum/parvum*, *Gardnerella vaginalis* і *Chlamydia trachomatis*. Вища концентрація компонентів мікробіому ендометрія в цих жінок, імовірно, пов'язана з періодичним дренуванням гідросальпінксу в порожнину матки.

Субфертильність і безплідність жінок із гідросальпінксом можуть бути пов'язані не тільки з трубним фактором, а передусім із високою частотою гіперпроліферативної патології ендометрія та хронічним ендометритом унаслідок впливу хронічної персистуючої інфекції.

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### References/Література

- Bessmertnaya VS, Samoilov MV, Serebrennikova KG, Babichenko II (2008). Morphological and immunohistochemical features of endometrium in women with primary and secondary infertility. *Pathology Archive*. 4: 31–4 [Бессмертная ВС, Самойлов МВ, Серебренникова КГ, Бабиченко ИИ. (2008). Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием. *Архив патологии*. 4: 31–34].
- Dubchak AYe, Zadarazhna TD, Milevsky OV, Dovgan OI. (2015). Morphological and immunohistochemical features of the endometrium during the «implant window» in women with infertility on the background of chronic inflammatory diseases of the internal genital organs. *Woman's health*. 6: 178–181 [Дубчак АЕ, Задарожна ТД, Мілевський ОВ, Довгань ОІ. (2015). Морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія в період «вікна імплантації» у жінок з безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань внутрішніх статевих органів. *Здоров'я жінчини*. 6: 178–181].
- Kogan EA, Demura TA, Seidova AA. (2015). Expression of ezrin in women's endometrium with tubal-peritoneal factor infertility and repeated failures of the IVF program. *Obstetrics and Gynecology*. 10: 68–72 [Коган ЕА, Демура ТА, Сеидова АА. (2015). Экспрессия эзрина в эндометрии женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и повторными неудачами программы ЭКО. *Акушерство и гинекология*. 10: 68–72].
- Kornatska AG, Vovk IB, Chubey GV. (2012). Pelvic inflammatory disease caused by sexually transmitted infections. *Gynecology. Review*. Thematic number: 38–39 [Корнацька АГ, Вовк ІБ, Чубей ГВ. (2012). Запальні захворювання органів малого тазу, спричинені інфекціями, що передаються статевим шляхом. *Гінекологія. Огляд. Тематичний номер*: 38–39].
- Lyashenko IS. (2017). Tubal-peritoneal infertility is the most common cause of women's sterility. *Young scientist*. 14.2: 31–33 [Ляшенко ІС. (2017). Трубно-перитонеальное бесплодие — самая частая причина стерильности женщин. *Молодой ученый*. 14 (2): 31–33].
- Prilepskaya EA, Zaitsev AV, Tupikina NV. (2015). The role of an interdisciplinary approach in the treatment of infections of the lower urinary tract. *Medical aspects of woman's health*. 1(87): 26–33 [Прилепская ЕА, Зайцев АВ, Тупикина НВ. (2015). Роль междисциплинарного подхода в лечении инфекций нижних мочевых путей. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 1 (87): 26–33].
- Prokopets VI, Strizhak DA, Petrov YuA. (2017). The inflammatory processes of the genitals as a cause of women's sterility. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 1–2: 254–257 [Прокопец ВИ, Стрижак ДА, Петров ЮА. (2017). Воспалительные процессы гениталий как причина стерильности женщин. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 1–2: 254–257].
- Serdyukov SV. (2014) Endometrium: from nuclear receptors to the test model of new drugs. *Molecular medicine*. 5: 15–8 [Сердюков СВ. (2014). Эндометрий: от ядерных рецепторов до тест-модели новых лекарств. *Молекулярная медицина*. 5: 15–18].
- Yuzko AM. (2017). Female infertility of tubal origin: (literature review). *Woman's health*. 2: 126–131 [Юзько АМ. (2017). Женское бесплодие трубного происхождения (обзор литературы). *Здоровье женщины*. 2: 126–131].
- Akopians AL, Pisarska MD, Wang ET. (2015). The Role of Inflammatory Pathways in Implantation Failure: Chronic Endometritis and Hydrosalpinges. *Semin Reprod Med*. 33 (4): 298–304.
- Atalabi OM, Osinaike BB. (2014). Do abnormal findings on hystero-salpingographic examination correlate with intensity of procedure associated pain? *Afr. J. Reproductive Hlth*. 18 (2): 147–151.
- Babu G, Singaravelu BG, Sri Kumar R, Reddy SV, Kokan A. (2017). Comparative Study on the Vaginal Flora and Incidence of Asymptomatic Vaginosis among Healthy Women and in Women with Infertility Problems of Reproductive Age. 11 (8): DC18-DC22.
- Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. (2015). Pelvic Inflammatory Disease. *N Engl J Med*. 372 (21): 2039–2048.
- Gonzalez J, Rios Castillo JE, Pomares Toro E, Romero Nieto MI, Castelo-Branco C, Arjona Berral JE. (2016). Essure a novel option for the treatment of hydrosalpinx: a case series and literature review. *Gynecol Endocrinol*. 32 (2): 166–170.
- Haggerty CL et al. (2016). Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sex Transm Infect*. 92 (6): 441–446.
- Kaspersen KA et al. (2015). Obesity and Risk of Infection. *Epidemiology*. 26 (4): 580–589.

17. Khan KN et al. (2018). Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 17 (2): 125–133.
18. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. (2018). Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril.* 110 (3): 327–336.
19. Miller JM et al. (2018). A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin. Infect. Dis.* 67 (6): 813–816.
20. Moreno I, Franasiak JM. (2017). Endometrial microbiota — new player in town. *Fertil. Steril.* 108 (1): 32–39.
21. Soper DE, Brockwell NJ, Dalton HP, Johnson D. (2016). Observations concerning the microbial etiology of acute salpingitis. *Am J Obstet Gynecol.* 170 (4): 1008–1017.
22. Sun Y, Zhang J, Bai W. (2019). Higher Prevalence of Endometrial Polyps in Patients with Fallopian Tube Obstruction: A Case-control Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 26 (5): 935–940.
23. Tai F-W et al. (2018). Association of Pelvic Inflammatory Disease with Risk of Endometriosis: A Nationwide Cohort Study Involving 141,460 Individuals. *J Clin Med.* 7 (11): 379.
24. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention (2015). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, *MMWR. Recomm. reports Morb. Mortal. Wkly. report. Recomm. Reports.* 64 (R-03): 1–137.

#### Відомості про авторів:

**Калугіна Л.В.** — д.мед.н., ст.н.с. ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди 8  
**Задорожна Тамара Данилівна** — чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., проф., зав. лабораторією патоморфології. ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди 8; тел. (044) 483-92-31. <http://orcid.org/0000-0003-2787-603X>  
**Юско Т.І.** — м.н.с. ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди 8.  
 Стаття надійшла до редакції 30.07.2019 р.; прийнята до друку 02.12.2019 р.

## 21<sup>st</sup> Annual World Congress on Pediatrics

March 27–28, 2020 Barcelona, Spain

Theme: Current Challenges in Delivering Pediatric and Neonatal Research

**Pediatrics 2020** conference will focus on the latest and exciting innovations in all the areas of Pediatrics research. This year's annual congress highlights the theme, «Current Challenges in Delivering Pediatric and Neonatal Research» which reflects the innovative progress in Pediatric disease research. The conference includes child health care workshops, symposiums, special keynote sessions conducted by eminent and renowned speakers who excel in the field of pediatrics which include the topics pediatric immunology, pediatric hematology and oncology, pediatric allergy, pediatric cardiology, pediatric neurology, pediatric psychology, pediatric emergencies etc. This International Pediatric Conference also encourages the active participation of young student researchers as we are hosting Poster Award Competition and Young research Forum at the conference venue.

### Target Audience for Pediatrics Conferences:

- Pediatricians
- Health Practitioners
- Pediatric Associations and Societies
- Primary Care Physicians
- Nurses, Family physicians
- Physician assistants
- Neonatologists
- Research Institutes
- Educational Institutes
- Nutrition based companies
- Pharmaceutical companies engaged in manufacturing, development and commercialization of drugs and surgical equipment's

#### Abstract Submission / Registration

[peditrics@pediatricsconferences.com](mailto:peditrics@pediatricsconferences.com)

#### General Queries

[peditrics@pediatricsconferences.com](mailto:peditrics@pediatricsconferences.com)

#### Sponsors / Exhibiting / Advertising

[peditrics@eventsupporting.org](mailto:peditrics@eventsupporting.org)

<https://pediatrics.conferenceseries.com/>