

АНАЛИЗ МИКРОБНОГО ПУЛА МИОМНЫХ УЗЛОВ И ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ВАРИАНТОМ ТЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ В МЕНОПАУЗЕ

ANALYSIS OF THE MICROBIAL POOL OF MYOMATOUS NODES AND ENDOMETRIUM IN PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL VARIANTS OF UTERINE FIBROID COURSE IN MENOPAUSE

**Yu. Guley
Yu. Sidorova
L. Davidyan**

Summary. The aim of the study was to investigate the composition of the microbial pool of myomatous nodes and endometrium in postmenopausal women with different clinical variants of uterine fibroid course. A retrospective analysis of microbiological data was performed in 167 patients who underwent surgical treatment. The main group included 97 women with rapidly growing uterine fibroids, while the comparison group consisted of 70 patients in whom fibroids were an incidental finding. Microbiological examination was carried out using modern identification methods (MALDI-TOF MS, VITEK 2, WASP). It was found that in the main group, microbiota was predominantly represented by conditionally pathogenic microorganisms (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*), with the frequency of microbial mixtures reaching 67.0 % versus 12.9 % in the comparison group ($p < 0.001$). In myomatous nodes of the main group, microbial colonization was detected in 77.3 % of cases, mainly *E. coli* and *Bacteroides*. The findings suggest a possible role of microbiota in the pathogenesis of rapid fibroid growth and highlight the need for further research.

Keywords: uterine fibroid, menopause, microbiota, endometrium, myomatous node.

Гулей Юлия Викторовна

Аспирант,

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

uliagulej@gmail.com

Сидорова Юлия Дмитриевна

Аспирант,

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

Yulisik2008@yandex.ru

Давидян Лиана Юрьевна

доктор медицинских наук,

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

dliana2009@mail.ru

Аннотация. Цель исследования заключалась в изучении состава микробного пула миоматозных узлов и эндометрия у женщин в постменопаузе с различными клиническими вариантами течения миомы матки. Проведен ретроспективный анализ микробиологических данных у 167 пациенток, перенесших хирургическое лечение. Основная группа включала 97 женщин с быстрорастущей миомой матки, группа сравнения — 70 пациенток, у которых миома являлась сопутствующей находкой. Микробиологическое исследование осуществлялось с использованием современных методов идентификации (MALDI-TOF MS, VITEK 2, WASP). Установлено, что у пациенток основной группы микробиота представлена преимущественно условно-патогенными микроорганизмами (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*), при этом частота выявления микробного микста составила 67,0 % против 12,9 % в группе сравнения ($p < 0,001$). В миомных узлах основной группы в 77,3 % случаев выявлена микробная колонизация, преимущественно *E. coli* и *Bacteroides*. Полученные результаты указывают на возможную роль микробиоты в патогенезе быстрого роста миомы матки и определяют необходимость дальнейших исследований.

Ключевые слова: миома матки, менопауза, микробиота, эндометрий, миоматозный узел.

Актуальность исследования

Миома матки является одной из наиболее распространенных доброкачественных опухолей репродуктивной системы во всем мире и затрагивает практически все возрастные категории женщин — от репродуктивного периода до глубокой менопаузы [1–3].

Опубликованный в 2023 году анализ распространенности миомы матки, проведенный в 204 странах и территориях в период с 1990 по 2019 год, свидетель-

ствовал о том, что за последние 30 лет число случаев заболевания увеличилось с 5,77 млн до 9,64 млн, то есть на 67,07 % [4, 5].

Наибольший рост наблюдался в регионах с низким и средним индексом развития человеческого потенциала: 0,51 % (95 % ДИ: от 0,38 до 0,63) в год. Российская федерация по заболеваемости миомой матки занимает одну из лидирующих позиций в мире — 586,64 [95 % UI: от 434,96 до 771,37] на 100000 женщин [5]. Исследования распространенности, тяжести течения и влияния миомы матки на систему здравоохранения, показали, что в та-

ких европейских странах, как Германия, Франция или Англия расходы связанные с миомой матки, больше, чем на рак молочной железы и рак яичников вместе взятые [6–8]. Помимо существенной нагрузки на систему здравоохранения, последствия применяемого лечения оказывают существенное влияние на качество жизни и фертильность пациенток с миомой матки [9–12].

Таким образом, исследования патогенеза миомы матки и особенностей ее течения приобретают особую значимость. В последние десятилетия, с развитием лабораторных методов исследования, таких, как метатранскриптомика, метагеномика, метаболомика, применение инструментов биоинформатики и возможностей эндоскопической хирургии, все большее внимание приобретают исследования, связанные с воздействием микробиоты на человеческий организм [13,14]. Появилось значительное количество работ, в которых доказана связь между микробиомом кишечника и матки [15–17].

Доказана связь микробиома миомных узлов с нижним отделом репродуктивного тракта [18]. Отметим, что большинство работ направлено на оценку возможности реализации репродуктивной функции женщин и рассматривается с точки зрения влияния миомы матки и микробиома полости матки на успешность выполнения протоколов ВРТ и вынашивание беременности [19].

В тоже время, незаслуженно мало внимания уделяется исследованию влияния микробиома на клиническое течение миомы матки у женщин в менопаузальном периоде, в том числе на активацию роста миомных узлов и развитие аномальных маточных кровотечений, которые приводят к необходимости хирургического лечения [20].

В связи с изложенным, целью нашей работы явилось изучение состава микробного пула миоматозного узла и эндометрия у женщин в менопаузе с различным клиническим течением миомы матки.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ бакпосевов от 167 пациенток, перенесших оперативное лечение миомы матки и находящихся в постменопаузе от года и более. Из них у 97 женщин была диагностирована быстрорастущая миома матки, которая послужила основным показанием к проведению оперативного лечения (основная группа), у 70 пациенток миома матки являлась сопутствующим заболеванием и ампутация (экстирпация) матки была проведена по другим показаниям (группа сравнения).

Критерии включения в группы сравнения: менопауза, наличие миомы матки.

Критерии исключения: сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации (в т.ч. сердечная недостаточность), сахарный диабет, злокачественные новообразования любой локализации, алкогольная и/или никотиновая зависимость; заболевания печени в стадии декомпенсации; заболевания щитовидной железы в стадии декомпенсации; наличие туберкулеза, в том числе в анамнезе; заболевания других органов и систем в стадии декомпенсации, которые могли бы оказать влияние на результат исследования.

Отметим, что выделенные группы женщин были сопоставимы по данным анамнеза и текущего состояния здоровья.

Микробиологическое исследование проводилось путем посева полученного материала на селективные и дифференциально-диагностические среды (с анаэробной технологией). Исследования проводились в соответствии с общепринятой методикой. Использовался времяпролетный масс-анализатор «MALDI-TOF MS» (Bruker, Германия) с применением системы «Microflex LT» (BrukerDaltonics, Германия), прибор автоматизированного микробиологического посева «WASP» (Copan, Италия), автоматический бактериологический анализатор «VITEK 2» (BioMerieux, Франция), анализатор антибиотикограмм диско-диффузного метода «АДАЖИО» (BioRad, Франция).

Выявленные в процессе исследования микроорганизмы верифицировались по роду и виду. Подсчитывалось их количественное соотношение в исходном материале. Определение чувствительность культур к антибиотикам выполняли по стандартной методике — метод бумажных дисков.

Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программных пакетов Microsoft Excel и SPSS Statistics Base v.22.

Статистическая обработка данных исследования проводилась при помощи стандартных методов вариативной статистики (статистически значимым считалось принятое в исследованиях значение достоверности различий данных $p < 0,05$).

Результаты

Проводя анализ микробного пула, отметим, что перед поступлением в стационар всем пациенткам проводился забор материала на бактериологическое исследование из половых путей (цервикального канала). Учитывая физиологическую близость мочевыводящих путей и кишечника, а также возраст пациенток и структуру слизистых оболочек, нами были учтены особенности микробиоты, полученной перед проведением оператив-

ного вмешательства. Отметим, что в таблицу нами были включены те женщины, у которых количество микроорганизмов в бакпосеве превышало лабораторные нормы (больше 10^{2-4} КОЕ/мл).

Анализ микробного пула свидетельствовал о том, что в большинстве исследований, полученных от женщин основной группы, присутствовала условно -патогенная флора, характерная для нижних отделов кишечника. В группе сравнения таких пациенток было статистически значимо меньше (табл. 1).

Рассматривая бактериологические результаты материала, полученного из цервикального канала, отметим, что почти у 65 % пациенток основной группы наблюдался активный рост кишечной палочки, в то время как в группе сравнения таких пациенток было почти в 3 раза меньше. На втором месте в основной группе была *Candida albicans* (28,9±4,6 %) и на третьем *Staphylococcus epidermidis* (18,6±4,0 %). В группе сравнения *Candida albicans* давала активный рост только у 12,9±4,0 % женщин и у 10,0±3,6 % регистрировался активный рост *Staphylococcus saprophyticus*.

Остальные представители микробной флоры давали активный рост у незначительной доли женщин. Такие представители микробной флоры, как *Clostridium* spp, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* и *Candida krusei* регистрировались только у женщин основной группы. В группе сравнения пациенток с такой микробиотой не было.

Заслуживает внимания тот факт, что у 67,0±4,8 % пациенток основной группы активный рост давали сразу несколько микроорганизмов, в то время, как микробный микст в группе сравнения был выявлен только у 12,9±4,0 % женщин ($p < 0,001$).

После определения чувствительности к антибиотикам, все женщины у которых был выявлен избыточный рост микробной флоры получили в качестве подготовки к оперативному лечению — антибактериальную терапию, после которой был проведен повторный анализ микробиоты и те пациентки, у которых роста патогенной флоры выявлено не было, были прооперированы.

Рассматривая возможность участия определенного сочетания микробной флоры в патогенезе развития опухоли, далее нами было проведено исследование бактериологического содержимого полости матки (табл. 2).

Рассматривая бактериальную флору полости матки отметим, что у пациенток основной группы *Escherichia coli* 23,7±4,3 % также занимала лидирующую позицию, достаточно часто определялись представители сапрофитной флоры, в частности *Staphylococcus epidermidis* 8,2±2,8 %, у 11,3±3,2 % пациенток отмечался

Таблица 1.

Структура микробиоты цервикального канала женщин сравниваемых групп

Возбудитель	Основная группа (n=97)	Группа сравнения (n=70)	P ₁₋₂
	Число женщин — M±m%		
Нормальная микрофлора половых путей			
Lactobacillaceae	28 28,9±4,6	39 55,1±5,9	0,000595
Gardnerella vaginalis	9 9,3±3,0	4 5,7±2,8	0,381625
Peptostreptococcus spp.	12 12,4±3,4	2 2,9±2,0	0,017134
Bifidobacterium spp.	5 5,1±2,3	2 2,9±2,0	0,471447
Clostridium spp.	2 2,1±1,5	—	—
Propionibacterium spp. — P. acnes	2 2,1±1,5	—	—
Условно-патогенная флора			
Escherichia coli	63 64,9±4,9	15 21,4±4,9	<0,001
Enterococcus faecalis	11 11,3±3,2	5 7,1±3,1	0,347226
Staphylococcus heemolyticus	1 1,03±1,03	—	—
Klebisella pneumoniae	1 1,03±1,03	—	—
Streptococcus agalactiae (B)	3 3,1±1,8	2 2,9±2,0	0,940839
Staphylococcus aureus	9 9,3±3,0	1 1,4±1,4	0,018159
Proteus	2 2,1±1,5	—	—
Сапрофитная микрофлора			
Staphytlcoccus epidermidis	18 18,6±4,0	2 2,9±2,0	0,000577
Corynebacteria	11 11,3±3,2	2 2,9±2,0	0,027377
Staphylococcus saprophyticus	5 5,2±2,3	7 10,0±3,6	0,262827
Дрожжеподобные грибы			
Candida krusei	2 2,1±1,5	—	—
Candida albicans	28 28,9±4,6	9 12,9±4,0	0,009492
Микробный микст	65 67,0±4,8	9 12,9±4,0	<0,001

Таблица 2.
Структура микробиоты полости матки женщин
сравниваемых групп

Возбудитель	Основная группа (n=97)	Группа сравнения (n=70)	P ₁₋₂
	Число женщин — M±m%		
Нормальная микрофлора половых путей			
Lactobacillaceae	11 11,3±3,2	7 10,0±3,6	0,787578
Gardnerella vaginalis	2 2,1±1,5	—	—
Peptostreptococcus spp.	2 2,1±1,5	—	—
Bifidobacterium spp.	1 1,0±1,0	—	—
Clostridium spp.	2 2,1±1,5	—	—
Propionibacterium spp. — P. acnes	2 2,1±1,5	—	—
Условно-патогенная флора			
Escherichia coli	23 23,7±4,3	3 4,3±2,4	0,000121
Enterococcus faecalis	8 8,3±2,8	2 2,8±2,8	0.166728
Staphylococcus heemolyticus	1 1,03±1,03	—	—
Klebisella pneumoniae	1 1,03±1,03	—	—
Bacteroides	12 12,4±3,4	3 4,3±2,4	0,053327
Сапрофитная микрофлора			
Staphylococcus epidermidis	8 8,2±2,8	—	—
Corynebacteria	3 3,1±1,8	—	—
Staphylococcus saprophyticus	—	2 2,9±2,0	—
Дрожжеподобные грибы			
Candida albicans	5 5,2±2,3	2 2,9±2,0	0,451568
Микробный микст	25 25,8±4,5	3 4,3±2,4	0,000007

активный рост нормальной флоры половых путей — Lactobacillaceae. У 12,4±3,4 % пациенток основной группы и 4,3±2,4 % группы сравнения был выявлен активный рост Bacteroides, который отсутствовал в биопрепаратах, взятых из цервикального канала (p=**0,053327**). Микробный микст был выделен у 25,8±4,5 % пациенток. В группе сравнения только у 10,0±3,6 % пациенток был отмечен активный рост лактобактерий. У большинства женщин группы сравнения (51–72,8 %) активного роста микробной флоры, превышающей нормальные параметры, выявлено не было. Отметим, что состав микрофлоры цервикального канала и полости матки в основной группе, несмотря на проведенное лечение, учитывающее чувствительность бактериальной флоры к антибиотикам, оставался практически неизменным и был представлен, в основном, облигатными анаэробами (лактобактерии), аэробными и факультативно аэробными бактериями (Escherichia coli и Enterococcus faecalis). Особую тревогу вызывает Staphylococcus epidermidis, который присутствовал у 8,2±2,8 % пациенток основной группы. Несмотря на отсутствие способности продуцировать коагулазу, этот вид стафилококка в определенных условиях может быть причиной развития септических осложнений и несмотря на то, что относится к нормальной микрофлоре человека, является причиной развития внутрибольничной инфекции. Все эти моменты были учтены нами при проведении дальнейшего лечения и профилактики возможных осложнений.

Далее нами был рассмотрен состав микробиоты, полученный в результате бакпосева с удаленных миомных узлов.

Отметим, что в отличие от предыдущих исследований, нами были учтены все выделенные микроорганизмы, полученные в любых количествах, поскольку априори — миоматозный узел мы считали стерильным (табл. 3).

Бактериологические исследования миомных узлов свидетельствовали о том, что у 77,3 % пациенток основной группы имела колонизация миомных узлов нормальной микрофлорой половых путей и нижнего отдела кишечника. В группе сравнения таких пациенток было всего 8,6 %. Кроме того, имелись существенные различия в видовом составе микрофлоры. Если в основной группе в большинстве узлов регистрировались Escherichia coli и Bacteroides, то в группе сравнения выделить лидирующие микроорганизмы не представлялось возможным, поскольку регистрировались единичные колонии отдельных микроорганизмов.

Таким образом, исследования микробиоты половых путей и миомных узлов женщин сравниваемых групп позволили сделать вывод:

Таблица 3.
Структура микробиоты миомных узлов женщин
сравниваемых групп

Возбудитель	Основная группа (n=97)	Группа сравнения (n=70)	P ₁₋₂
	Число женщин — M±m%		
Нормальная микрофлора половых путей			
Clostridium spp.	5 5,1±2,3	1 1,4±1,4	0,171272
Условно-патогенная флора			
Escherichia coli	52 53,6±5,1	1 1,5±1,5	<0,001
Enterococcus faecalis	11 11,3±3,2	2 2,9±2,0	0,027377
Bacteroides	43 44,3±5,1	—	—
Дрожжеподобные грибы			
Candida albicans	5 5,1±2,3	2 2,9±2,0	0,471447
Микробный микст	34 35,1±4,9	—	—
Стерильный посев	22 22,7±4,3	64 91,4±3,4	<0,001

1. В менопаузе у женщин с миомой матки присутствует преимущественно нормальная микрофлора половых путей, однако у пациенток с быстрым ростом миомы преобладают условно-патогенные микроорганизмы, присутствующие в дистальных отделах кишечника, такие, как *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus epidermidis*. Причем в половых путях этих женщин их число превышает нормальные лабораторные нормы, что требует антибактериального лечения.
2. У подавляющего большинства пациенток с быстрорастущей миомой матки в миомных узлах присутствует микробная флора, у 35,1 % пациенток имеется микст из 2-х или 3-х ее представителей.
3. В большинстве посевов миомных узлов определяется *Escherichia coli* и *Bacteroides*, которые относятся к нормальной флоре человеческого организма.

Полученные результаты инициируют дальнейшее исследования, направленные на определение роли микробиоты половых путей в гормональной рецепции эндометрия, миомных узлов и влиянии микробного пула на пролиферативную активность и клиническое течение миомы матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K. Epidemiology of uterine fibroids: from menarche to menopause // *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2016. Vol. 59. P. 2–24. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000164.
2. Pavone D., Clemenza S., Sorbi F., Fabbrini M., Petraglia F. Epidemiology and risk factors of uterine fibroids // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2018. Vol. 46. P. 3–11. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004.
3. Giuliani E., As-Sanie S., Marsh E.E. Epidemiology and treatment of uterine fibroids // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020. Vol. 149, № 1. P. 1–7. DOI: 10.1002/ijgo.13102.
4. Yang K., Mariani M.V., Ali M., Elkafas H., Bayer T.G., et al. A comprehensive review of uterine fibroids: origin, pathogenesis and treatment // *Endocrine Reviews*. 2022. Vol. 43, № 4. P. 678–719. DOI: 10.1210/endrev/bnab039.
5. Lu Z., Huang Y., Li S., et al. Global, regional and national trends in morbidity, prevalence and life expectancy with disabilities in uterine fibroids in 1990–2019 // *BMC Public Health*. 2023. Vol. 23. Article 916. DOI: 10.1186/s12889-023-15765-x.
6. Al-Hindi A., Myers E.R., Stewart E. Uterine fibroids: burden and unmet medical needs // *Seminars in Reproductive Medicine*. 2017. Vol. 35, № 6. P. 473–480. DOI: 10.1055/s-0037-1607264.
7. Shi V., Banks E., Benin N.G., Harrington A., Stavki-Meili D., et al. Health resource utilization and costs among women with uterine fibroids compared to women without uterine fibroids // *Current Medical Research and Opinion*. 2019. Vol. 35, № 11. P. 1871–1878. DOI: 10.1080/03007995.2019.1642186.
8. Bonafede M.M., Polman S.K., Miller J.D., Thiel E., Troger K.A., Miller K.E. Women with newly diagnosed uterine fibroids: treatment regimens and cost comparison // *Population Health Management*. 2018. Vol. 21, № 1. P. 1–8. DOI: 10.1089/pop.2017.0172.
9. Fortin K., Flick R., Falcone T. Alternatives to hysterectomy: the burden of fibroids and quality of life // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2018. Vol. 46. P. 31–42. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.10.001.
10. Henshaw K.A., Guresh M.H., Gernet M.E., Cross K.I. The effect of uterine fibroids on fertility: how uncertainty increases the gap in reproductive outcomes for black women // *Reproductive Sciences*. 2022. Vol. 29, № 7. P. 1967–1973. DOI: 10.1007/s43032-022-00882-6.
11. Grant M.S., Senguba K.S., Vogelsang R., Lawson A.K., Marsh E.E. An altered view of the norm: understanding the reasons for delaying treatment in women with symptomatic uterine fibroids // *Journal of Women's Health*. 2016. Vol. 25, № 8. P. 1–7. DOI: 10.1089/jwh.2015.5531.

12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Treatment of symptomatic uterine fibroids. ACOG Practice Bulletin No. 228 // Obstetrics and Gynecology. 2021. Vol. 137, № 6. P. e100–e115. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004401.
13. Navarro A., Bariani M.V., Yang K., Al-Hindi A. Understanding the effect of uterine fibroids on human endometrial function // Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021. Vol. 9. Article 633180. DOI: 10.3389/fcell.2021.633180.
14. Baker J.M., Chase D.M., Herbst-Kralovetz M.M. Microbiota of the uterus: residents, tourists or invaders? // Frontiers in Immunology. 2018. Vol. 9. Article 208. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00208.
15. Korchinskaya L., Zeber-Lyubetskaya N., Zglicinskaya M., Zarykhta E., Zareba K., Wojtyla K., Dabrowska M., Cibeя M. The role of microbiota in the pathophysiology of uterine fibroids: a systematic review // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2023. Vol. 13. Article 1177366. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1177366.
16. Simon K. Introduction: Are microbes important in the female reproductive system? // Fertility and Sterility. 2018. Vol. 110, № 3. P. 325–326.
17. Mao S., Pan S., Pani C., Zhao S., Yu Z., Xu D. Changes in the intestinal microbiome in patients with uterine fibroids // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2022. Vol. 12. Article 863594. DOI: 10.3389/fcimb.2022.863594.
18. Никитина Е.С., Рымашевский А.Н., Набока Ю.Л., Рымашевский М.А., Гудима И.А., Свирава Э.Г. Микробиота влагалища и миоматозных узлов при миоме матки // Медицинский вестник Юга России. 2022. Т. 13, № 2. С. 50–58. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-50-58.
19. Brandan P., Gonzalves-Henriques M. The effect of female genital microbiota on fertility and assisted reproductive technologies // Journal of Family & Reproductive Health. 2020. Vol. 14, № 3. P. 131–149. DOI: 10.18502/jfrh.v14i3.4666.
20. Chen K., Song S., Wei W., Zhong H., Dai J., Lan Z., et al. The microbiota continuum in the female reproductive tract and its relation to uterine diseases // Nature Communications. 2017. Vol. 8. Article 875. DOI: 10.1186/s12958-024-01274-y.

© Гулей Юлия Викторовна (uliagulej@gmail.com); Сидорова Юлия Дмитриевна (Yulisik2008@yandex.ru);
Давидян Лиана Юрьевна (dliana2009@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»