

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Ванакова Ангелина Игоревна

**Клинико-патогенетические подходы в снижении частоты рецидивов полипов
эндометрия у пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинский наук, профессор
Долгушина Наталия Витальевна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Эпидемиология, патогенез и клиническая характеристика полипов эндометрия.....	11
1.2. Микробиота полости матки в норме	15
1.3. Микробиота полости матки при внутриматочной патологии.....	18
1.4. Микробиота полости матки при полипах эндометрия.....	19
1.5. Хирургическое лечение полипов эндометрия	23
1.6. Антибактериальная терапия полипов эндометрия.....	25
1.7. Рецидивы полипов эндометрия	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	29
2.1. Материал и дизайн исследования.....	29
2.2. Методы исследования.....	32
2.2.1.Общеклинические методы исследования	34
2.2.2.Ультразвуковое исследование органов малого таза	35
2.2.3.Гистероскопия с полипэктомией.....	35
2.2.4.Морфологическое исследование	36
2.2.5.Микробиологическое исследование соскоба цервикального канала и полости матки.....	37
2.3. Статистическая обработка данных.....	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	40
3.1. Клинико-anamнестические данные пациенток	40
3.2. Ультразвуковая характеристика полипов эндометрия.....	49
3.3. Морфологическое исследование полипов эндометрия	50
3.4. Клинические проявления полипов эндометрия.....	51
3.5. Микробиота полости матки и цервикального канала у пациенток с полипами эндометрия	55

3.6. Антибиотикопрофилактика при хирургическом удалении полипов эндометрия.....	66
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	70
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	78
ВЫВОДЫ.....	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	82
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	83
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	84

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Полипы эндометрия (ПЭ) являются наиболее распространенной формой доброкачественной внутриматочной патологии [104]. Распространенность ПЭ по данным гистероскопии составляет от 6% до 27% в зависимости от наличия жалоб [116]. Частота рецидивов ПЭ после хирургического лечения колеблется от 13% до 43% [119], [94], [68]. Возникновение ПЭ может быть связано со многими факторами, такими как дисбаланс экспрессии рецепторов половых гормонов, длительная устойчивая стимуляция высоким уровнем эстрогенов, аномальный апоптоз и пролиферация клеток, мутация генов, воспаление, окислительный стресс клеток эндометрия и т.д. [149].

Одним из возможных факторов развития ПЭ является микробный фактор, как на фоне хронического эндометрита (ХЭ), так и без него [41]. Выводы исследований о составе микробиоты полости матки при ПЭ различны, что в большей степени связано со сложностью сбора материала без контаминации из нижних отделов репродуктивного тракта. Установлено, что по сравнению со здоровыми женщинами изменение состава микробиоты полости матки в основном обусловлено увеличением частоты выявления вагинальных бактерий (таких, как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) [110], [29], которые могут способствовать миграции и пролиферации клеток, что приводит к локальной гиперплазии эндометрия и образованию ПЭ [108].

Степень разработанности темы исследования

Полипы эндометрия играют значимую роль в нарушении репродуктивной функции женщин [55] и их качестве жизни [44]. Высокий риск рецидивирования ПЭ приводит к многократным хирургическим вмешательствам, повышающим риск формирования внутриматочных синехий и бесплодия [134]. В связи с этим

исследования по выявлению причин развития и рецидивирования ПЭ и эффективности связанной с этим этиологически направленной терапии и профилактики развития ПЭ имеют высокую актуальность.

Цель и задачи исследования

Цель:

Оптимизировать тактику ведения пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста с полипами эндометрия, направленную на снижение частоты рецидивов, с учетом клинико-anamнестических данных и микробиоты полости матки.

Задачи:

1. Выявить факторы риска развития и рецидивов полипов эндометрия на основании изучения клинико-anamнестических данных и данных лабораторных и инструментальных методов исследования.
2. Проанализировать клинические проявления у пациенток с полипами эндометрия.
3. Изучить состав микробиоты полости матки у пациенток с полипами эндометрия.
4. Изучить влияние антибиотикопрофилактики при хирургическом лечении полипов эндометрия на частоту их рецидивов.
5. На основании полученных данных оптимизировать тактику ведения пациенток с полипами эндометрия.

Научная новизна

Представлены и научно обоснованы новые данные о роли микробиоты полости матки при развитии и рецидивах полипов эндометрия.

Определено видовое и таксономическое разнообразие микробиоты полости матки в сравнительном аспекте с отсутствием патологии и с микробиотой цервикального канала.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан персонифицированный алгоритм ведения пациенток с полипами эндометрия на основании комплексной оценки факторов риска рецидивирования и изучения микробиоты полости матки.

Методология и методы исследования

Исследование было проведено на базе лаборатории медицинской микробиологии (руководитель - О.Д. Гончарук) института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии (директор - член-корр. РАН Т.В. Припутневич). Ведение пациенток осуществлялось на базе отделения инновационной онкологии и гинекологии (заведующий - д.м.н. Д.Л. Оводенко) института онкогинекологии и маммологии (директор - академик РАН Л.А. Ашрафян) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН Г.Т. Сухих). Выполнение данной научно-квалификационной работы одобрено локальным этическим комитетом.

Для решения поставленных задач выполнено проспективное сравнительное исследование. Набор и наблюдение пациенток осуществлялся в 2022-2023 гг.

Для решения задач №1-3 в исследование были включены 84 пациентки с гистологически подтвержденными полипами эндометрия (группа 1) и 44 пациентки группы сравнения без патологии эндометрия (группа 2). Для решения задачи №4 84 пациентки с ПЭ были рандомизированы на 2 группы в зависимости от назначения антибиотиков при выполнении полипэктомии: группа 1а – получили антибиотики (n=42), группа 2б – не получили антибиотики (n=42).

Критериями включения были: возраст от 18 лет до наступления менопаузы, информированное добровольное согласие на включение в исследование, наличие гистологически подтвержденного полипа эндометрия для включения в основную группу. Критериями невключения были другие заболевания матки, острые

воспалительные и инфекционные заболевания, и прием антибактериальных и гормональных препаратов за 3 мес. до включения в исследование.

Все пациентки перед госпитализацией были обследованы согласно клиническим рекомендация «Полипы эндометрия». Специальными методами исследования было изучение состава микробиоты цервикального канала и эндометрия методом культуромики с использованием расширенного набора селективных и неселективных питательных сред с видовой идентификацией микроорганизмов с помощью времяпролётной масс-спектрометрии перед гистероскопией.

Проводился многофакторный регрессионный анализ с расчетом скорректированного отношения шансов развития полипов эндометрия под влиянием изучаемых предикторов и многофакторный регрессионный анализ с расчетом скорректированного отношения шансов рецидивов полипов эндометрия под влиянием изучаемых предикторов (оценку рецидивов полипов эндометрия производили через 12-18 месяцев после полипэктомии на основании данных ультразвукового исследования органов малого таза). Также изучали состав микробиоты полости матки в зависимости от наличия полипов эндометрия и хронического эндометрита.

Положения, выносимые на защиту

1. Факторы, влияющие на развитие и рецидивы полипов эндометрия, связаны с внутриматочными вмешательствами и воспалением, а именно: наличием и числом выскабливаний полости матки, в том числе при полипэктомии, переносами эмбрионов в программах ВРТ, эндометритом и использованием внутриматочного контрацептива в анамнезе. Выскабливания полости матки увеличивали шансы развития полипов эндометрия в 2,1 раза, а их рецидивов – в 14,9 раза.

2. Колонизация полости матки микроорганизмами отмечается у 40,6% пациенток и выявляется в 2,4 раза чаще при наличии полипов эндометрия. Видовой состав полости матки при полипах эндометрия отличается большим видовым и

таксономическим разнообразием, преобладающими видами являются микроорганизмы родов *Staphylococcus* и *Lactobacillus*.

3. Частота рецидивов полипов эндометрия через 12-18 месяцев после хирургического лечения в 2,8 раз больше на фоне хронического эндометрита, при котором колонизация микроорганизмами полости матки отмечается в 100% наблюдений. Назначение антибиотикопрофилактики при хирургическом лечении полипов эндометрия в целом не влияет на частоту рецидивов через 12-18 месяцев после лечения, однако снижает частоту рецидивов в 5 раз при наличии хронического эндометрита, и в 7 раз – при росте микрофлоры в полости матки.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пункта 1, 4 и 5 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология: пункт 1 «Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», пункт 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний», пункт 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику».

Степень достоверности и апробация результатов

Исследование проведено на достаточной выборке (в соответствии с рассчитанным объемом выборки). Лабораторная часть исследования выполнена в лаборатории медицинской микробиологии института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»

Минздрава России с использованием современного лабораторного оборудования. Статистическая обработка данных проведена с помощью таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистических программ Originlab Pro 2021 (version 9.8.0.200, OriginLab Corporation, США) и Statistica 10 (США) с применением адекватных статистических методов.

Материалы диссертации представлены на XXXI Всероссийский Конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы».

Работа обсуждена на заседании кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №11 от 28.11.2025).

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в разработке темы и дизайна исследования, постановке цели и задач квалификационной работы. Автор лично проводил поиск и подбор литературы по данным исследования, анализировал и систематизировал результаты. Автор участвовал в ведении гинекологических пациенток, осуществлял работу с биологическим материалом: его подготовку, сбор, а также хранение и создание коллекции. Автор участвовал в лабораторной обработке полученного материала. Диссертантом проведен сбор данных медицинской документации, статистический анализ и систематизация полученных результатов. Основные результаты исследования оформлены диссертантом в виде публикаций, а также доложены на российских конференциях и конференциях с международным участием.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 5 работ, в том числе: 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий

Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук; 1 научная статья в международной базе данных Scopus; 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу инновационной онкологии и гинекологии (заведующий – д.м.н. Д.Л. Оводенко) института онкогинекологии и маммологии (директор – академик РАН Л.А. Ашрафян), а также используются при обучении клинических ординаторов и аспирантов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН Г.Т. Сухих).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 101 страницах и состоит из введения, пяти глав, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 10 рисунками. Список литературы включает 161 источников, из них 8 работ отечественных и 153 - зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология, патогенез и клиническая характеристика полипов эндометрия

Полипы эндометрия (ПЭ) представляют собой доброкачественные очаговые образования эндометрия, которые состоят из эндометриальных желез и фиброзированной стромы эндометрия, содержащей кровеносные сосуды [104]. Они занимают лидирующее место среди внутриматочной патологии. Распространенность ПЭ по данным гистероскопии составляет от 6% до 27% в зависимости от наличия жалоб [104], [116]. Они играют значимую роль в нарушении репродуктивной функции и качестве жизни женщины [55], [44].

Вероятность рецидивов ПЭ является высокой несмотря на внедрение в клиническую практику новых хирургических методов лечения, и колеблется в диапазоне от 13% до 43% в зависимости от длительности наблюдения и метода хирургического лечения [119], [94], [68]. Рецидивы ПЭ являются причиной повторных хирургических вмешательств, что увеличивает риск внутриматочных синехий и бесплодия [134]. Риск рецидивов ПЭ увеличивается в пременопаузе [94], при нерадикальном удалении сосудистой ножки [68], [87], [109], а также в результате генетических aberrаций [75].

На ранних стадиях ПЭ часто протекают бессимптомно и выявляются при рутинном ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза или при диагностическом поиске причин бесплодия [48], [44], [136], [8]. Частыми жалобами являются аномальные маточные кровотечения (АМК), в том числе межменструальные кровотечения (ММК) и обильные менструальные кровотечения (ОМК) [44]. АМК наблюдаются примерно у 75-80% женщин [5]. Распространенность ПЭ у женщин репродуктивного возраста без АМК составляет примерно 10-15% [116], [44], [48].

ПЭ также могут быть причиной бесплодия [128], [126], их распространенность при бесплодии достигает 30% [73]. Причиной бесплодия при

ПЭ может быть нарушение рецептивности эндометрия за счет повышенной концентрации воспалительных цитокинов [140] и гликоделина [124], избыточной активности матриксных металлопротеиназ, снижения экспрессии генов HOXA-10 и 11, отвечающих за рецептивность эндометрия при имплантации плодного яйца [117], [1], а также снижение экспрессии медиаторов имплантации, таких как фактор некроза опухоли (TNF α) и инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1) [100]. Доказано, что полипэктомия увеличивает вероятность наступления беременности [55]. В ряде исследований у пациенток, которым была проведена полипэктомия, вероятность наступления беременности была в два раза выше, чем у пациенток из контрольной группы, которым полипэктомия не проводилась [61], [77]. В исследовании Kalampokas T, et al. (2012) после удаления ПЭ у 40,7% женщин наступила беременность после внутриматочной инсеминации, тогда как в контрольной группе женщин, которым полипэктомия не проводилась, беременность наступила лишь в 22,3% случаев (19 из 85 пациенток) [62].

Есть данные о влиянии размера ПЭ на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). По одним данным, бессимптомные полипы диаметром менее 2,0 см не влияют на частоту наступления беременности (ЧНБ), но повышают риск самопроизвольного выкидыша [139]. По другим данным, ПЭ менее 1,5 см не оказывают отрицательного влияния на исходы программ ВРТ [63], [107]. В исследовании Ghaffari F, et al. при этом показано, что полипэктомия перед переносом эмбрионов улучшает перинатальные исходы [76].

В исследовании Pereira N, et al. (2015) было проанализировано влияние временного интервала между полипэктомией и программой ВРТ на ее результаты. Группа 1 состояла из пациенток, у которых программа ВРТ была начата после следующей менструации, группа 2 - после двух или трех менструальных циклов, группа 3 - после более чем трех менструальных циклов. Результаты были схожими для 3-х групп: частота имплантации (42,4%, 41,2% и 42,1% соответственно), ЧНБ (48,5%, 48,3% и 48,6%), частота спонтанных выкидышей (4,56%, 4,65% и 4,05%) и частота живорождения (44,0, 43,6% и 44,6%), что позволило сделать вывод о том,

что после полипэктомии не обязательна выжидательная тактика, пациентки могут вступить в программу ВРТ после следующей менструации [51].

Бесплодие может зависеть от расположения ПЭ в полости матки и числа ПЭ. В исследовании Yanaihara A, et al. была выявлена корреляция между расположением ПЭ и наступлением беременности после полипэктомии: маточно-трубное соединение - 57,4%, задняя стенка матки - 28,5%, передняя стенка матки - 14,8%, боковая стенка матки - 18,8%, множественные ПЭ - 40,3% [93]. Напротив, в исследовании Karakuş SS, et al. ЧНБ после полипэктомии составила 41,7% для множественных полипов, 30,8% для полипов зоны перешейка, 28,6% для полипов передней стенки, 22,2% для полипов задней стенки матки и 11,8% для полипов дна матки, т.е. не было выявлено зависимости ЧНБ от локализации ПЭ, его размеров, количества и наступления беременности [122]. Такие же выводы были получены в исследовании Lórinč J, et al. [141].

ПЭ диагностируют с помощью УЗИ органов малого таза с использованием цветного доплеровского картирования (ЦДК). Классическими УЗИ-признаками ПЭ являются: гиперэхогенные очаговые образования с четкими, ровными контурами, располагающиеся вдоль срединной линии полости матки [129]. Без использования ЦДК УЗИ имеет невысокую чувствительность в диагностике ПЭ. По данным мета-анализа Sanin-Ramirez D, et al. (2020) трансвагинальное УЗИ без контрастного вещества имеет чувствительность 55% (95% ДИ, 46,0-64,0%), специфичность – 91% (95% ДИ, 86,0-94,0%), при введении контрастного вещества в полость матки - чувствительность 92% (95% ДИ, 87,0-95,0%), специфичность - 93% (95% ДИ, 91,0-95,0%). При сравнении методов были обнаружены значительные различия по чувствительности ($p < 0,001$), но не по специфичности ($p = 0,0918$) [157]. ЦДК также увеличивает чувствительность диагностики ПЭ за счет визуализации кровотока в ножке ПЭ [46]. Cogendez E, et al. (2015) проводили сравнение между УЗИ и ЦДК, и получили, что при ПЭ ЦДК обладает чувствительностью 80%, специфичностью 100% [152].

Генез ПЭ точно не известен. Есть исследования, в которых описывается гормональная теория происхождения ПЭ. Дисбаланс экспрессии рецепторов

эстрогенов и прогестерона приводит к длительной устойчивой стимуляции эндометрия высокими уровнями эстрогенов, усилению активности сигнальных путей, индукции пролиферации и ангиогенеза и снижению апоптоза клеток эндометрия [149]. В исследовании Maia H, et al (2006) было выявлено, что экспрессия ароматазы p450 в ПЭ была значительно выше, чем в нормальном эндометрии, что говорит о способности ПЭ локально конвертировать эстрогены из андрогенных предшественников [22].

Также ПЭ рассматривают, как моноклональные разрастания генетически измененных эндометриальных стромальных клеток с вторичным образованием желез, выстланных доброкачественным эпителием и имеющих поликлональное происхождение. Хромосомный анализ показал, что в большинстве случаев имеются клональные транслокации в регионах 6p21-p22, 12q13-15, 7q22 2-5 [89].

Изменение экспрессии генов между тканями полипа и окружающим эндометрием были выявлены Chiu CS, et al. (2024) [154] с использованием данных РНК-секвенирования. Транскриптомный анализ выявил изменения в сигнальных путях Wnt, что является следствием чрезмерного роста тканей и сосудов.

Одной из ведущих теорий является воспалительная природа ПЭ, которые нередко возникают и рецидивируют на фоне хронического эндометрита (ХЭ) вследствие реактивной пролиферации эндометрия при длительной механической стимуляции или воздействии биологических факторов воспаления [41]. Одним из возможных факторов развития ПЭ является нарушение микробиоты полости матки. Женский репродуктивный тракт содержит многовариативные микробные сообщества во влагалище и цервикальном канале. Состав их микробной колонизации давно известен, в то время как верхние отделы репродуктивного тракта остаются недостаточно изученными [49].

Остается открытым вопрос о стерильности полости матки [28]. Выводы исследований о составе микробиоты полости матки при ПЭ различны, что в большей степени связано со сложностью сбора материала без контаминации из нижних отделов репродуктивного тракта [50], [56].

1.2. Микробиота полости матки в норме

До 21 века полость матки считалась стерильной из-за ограниченных возможностей технологий обнаружения микроорганизмов, хотя первые данные о колонизации полости матки бактериями были опубликованы еще в 1967 году у пациенток после гистерэктомии [20]. Авторы выявили микроорганизмы в культуре у 5 из 78 (6,4%) пациенток. Но учитывая небольшой объем выборки и статистически незначимый результат, было рекомендовано продолжить поиски методов верификации микроорганизмов в полости матки, и считать полость матки стерильной. В исследованиях середины и конца 20-го века использовался культуральный метод идентификации микроорганизмов в полости матки как небеременных женщин, так и в послеродовом периоде [31], [30], [145], [80], [26], [102]. Контаминация эндометрия микроорганизмами была выявлена у женщин с акушерскими осложнениями, такими как самопроизвольный выкидыш и неудачи имплантации [138], [115], [66], [38] и преждевременные роды [84], [125].

В 21 веке технология секвенирования следующего поколения (NGS), в частности видоспецифического участка гена 16S рРНК, открыла новые возможности в идентификации микроорганизмов [78]. Ген 16S рРНК состоит из консервативных и вариабельных участков нуклеотидных последовательностей. Важное значение имеют именно вариабельные участки, которые демонстрируют низкую степень гомологии и различаются даже между представителями близкородственных видов. Это позволяет идентифицировать виды на основании различий в нуклеотидной последовательности амплифицируемого участка ДНК. Степень схожести видоспецифичных вариабельных участков гена 16S рРНК отражает эволюционное родство разных видов [58].

В 2014 году Mitchell SM, et al. одними из первых исследовали образцы эндометрия матки после гистерэктомии при помощи метода секвенирования видоспецифического участка гена 16S рРНК. Микробная обсеменённость полости матки была выявлена у 95% пациенток, и у 89% женщин обнаружен только один вид микроорганизмов. Наиболее распространёнными видами оказались:

Lactobacillus iners (у 45% женщин выявлялись из полости матки и у 61% женщин – из отделяемого влагалища), *Prevotella* sp. (у 33% – из полости матки, у 76% – из отделяемого влагалища), *Lactobacillus crispatus* (у 33% – из полости матки, у 56% – из отделяемого влагалища), *Lactobacillus jensenii* (у 20%), *Gardnerella vaginalis* (у 19%), *Atopobium vaginae* (у 10%). Колонизация микроорганизмами полости матки при этом была значительно меньше, чем влагалища [45].

Таким образом, после создания технологии секвенирования следующего поколения гипотеза "стерильной матки" была опровергнута, и на сегодняшний день данные различных научных исследований свидетельствуют о том, что матка обладает собственной уникальной микробиотой [36], [70], [146], [98], [78], [9], [4], [37], [16], [132], [10], и рассматривается потенциальное значение этих микробов для оплодотворения и нормального исхода беременности [58], [70], [67]. При этом показано, что по сравнению с микробиотой влагалища и шейки матки, в микробиоте эндометрия численность бактерий уменьшается, в то время как бактериальное разнообразие увеличивается [147], [110], [43].

Считается, что в полости матки примерно на 10^2 - 10^4 бактерий меньше, чем во влагалищной микробиоте. Следовательно, полость матки содержит небольшое количество бактериальных сообществ, также известных как микробиота с низкой биомассой [18]. Поэтому ее молекулярная характеристика подвержена влиянию фонового загрязнения ДНК из наборов для выделения, реагентов для ПЦР и секвенирования (в совокупности называемых «kitome»); в результате загрязняющая ДНК может составлять значительную часть, если не всю, наблюдаемых молекулярных микробных сигнатур в эндометрии. Поэтому необходимо, чтобы молекулярные исследования микробиоты эндометрия включали технический контроль потенциальных источников загрязнения фоновой ДНК и подробное описание микробных профилей этих контролей при характеристике микробиоты эндометрия [118], [153], [81], [47], [106].

Moreno I, et al. в 2016 году предложено разделять микробиоту эндометрия на микробиоту с доминированием бактерий *Lactobacillus* ($\geq 90\%$) и на микробиоту с недостатком бактерий *Lactobacillus* ($< 90\%$) [130], [27], [67]. Следует отметить, что

по сравнению с влагалищем и шейкой матки, где также доминируют *Lactobacillus*, относительная численность *Lactobacillus* в эндометрии более низкая, и она обычно замещается или сосуществует с другими бактериями [58], [67]. Таким образом, микробиота эндометрия не является полным продолжением микробиоты влагалища и шейки матки и обладает своим собственным, уникальным микробным составом.

Существует корреляция между фазой менструального цикла и микробиологическим составом эндометрия [9], [97]. В исследовании Kadogami D, et al. (2020) описано, что по окончании менструации отмечено минимальное содержание *Lactobacillus*, включая трансформацию микробиоты с преобладанием *L. crispatus* в микробиоту с преобладанием *L. iners*, в то время как в преовуляторный период зарегистрировано наибольшее содержание *Lactobacillus* в микробиоте эндометрия [95].

Также было описано, что *Sphingobium* sp., *Propionibacterium* и *Carnobacterium* sp. преобладают в первую фазу менструального цикла, а *Propionibacterium*, *Sphingobium* sp., *Comamonadaceae* и *Carnobacterium* sp. - во вторую фазу менструального цикла. Существующая значительная разница в численности микроорганизмов эндометрия между секреторной фазой и пролиферативной фазой менструального цикла может заключаться в наличии метаболических взаимосвязей между эндометрием и микробиотой слизистой полости матки, особенно в путях биосинтеза простагландинов и метаболизма L-триптофана [9].

В оригинальном исследовании Pelzer ES, et al. в 2018 году описано, что у пациенток, страдающих нарушением менструального цикла, прием препаратов прогестерона приводило к уменьшению количества облигатных анаэробов в пролиферативном эндометрии и увеличению факультативных анаэробов и *L. crispatus*, при общем количественном снижении *Lactobacillus* sp. Данное заключение позволило авторам сделать вывод о том, что уровень прогестерона в крови влияет на эубиотическое равновесие эндометрия, способствуя балансу микробиоты полости матки [11].

Эндометрий не имеет классической иммунной системы, характерной для всех слизистых оболочек, взаимодействие иммунных клеток, цитокинов и гормонов является важной частью регуляции иммунитета эндометрия и поддержания гомеостаза слизистой оболочки матки [127], [156]. Иммунная система состоит из различных звеньев, которые распознают присутствие микробиоты и влияют на ее состав и функции, и играют важную роль в формировании ответной реакции на патогенные микроорганизмы. Микробиота, в свою очередь, может оказывать влияние на работу иммунной системы через собственные метаболиты [9]. Toll-подобные рецепторы (TLRs), антимикробные пептиды (AMPs), система комплемента, липополисахариды (LPS), бактериальная ДНК, белки и другие компоненты микробиоты являются важнейшими элементами взаимодействия между микробиотой эндометрия и иммунитетом, формируя неразрывную связь [144]. Считается, что гомеостаз микробиоты эндометрия регулируется тремя путями: 1) эпителиальные клетки слизистой оболочки матки в первую фазу менструального цикла активно пролиферируют, во вторую фазу менструального цикла подвергаются децидуализации, образуя прочный анатомо-гистологический барьер, препятствующий воздействию резидентных бактерий на иммунную систему матки; 2) поверхность эндометрия и внутриматочная жидкость содержат иммунные медиаторы, которые могут предотвращать прямой контакт бактерий с эпителиальными клетками и оказывать бактерицидное действие на грамотрицательные и грамположительные бактерии, такие как *E.coli* и *Staphylococcus aureus*; 3) лимфоциты в слизистом слое могут противостоять внедрению патогенных бактерий [158], [103], [120].

1.3. Микробиота полости матки при внутриматочной патологии

Ряд исследований показали важность микробиоты матки для здоровья и болезней женской репродуктивной системы [146], [42]. В настоящее время проведен ряд исследований по изучению микробиоты полости матки при хронической доброкачественной внутриматочной патологии. Например, выявлено,

что основными представителями микроорганизмов в эндометрии при гиперплазии эндометрия являются: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Bacteroides*, *Escherichia coli* и *Bacteroides fragilis*, при этом отмечается снижение численности *Lactobacillus* [57], [32]. При аденомиозе в эндометрии выявляются следующие рода микроорганизмов: *Staphylococcus*, *Gardnerella*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Actinomycetes*, *Corynebacterium*, *Clostridium*, *Prevotella*, *Propionibacterium* [99]. Также встречаются данные о том, что вариабельность микробного состава зависит от стадии аденомиоза: при I стадии соотношение численности *Lactobacillus*, *Clostridium* и *Campylobacter* выше, а численность *Gardnerella* - ниже. При II стадии доля *E.coli/Shigella*, *Megalococcus* и *Gastrostreptococcus* также выше [146]. Повышение колонизации в полости матки кишечной палочки при аденомиозе приводит к появлению субклинического эндометрита, что в свою очередь отягощает течение эндометриоза, способствуя его прогрессированию [83].

1.4. Микробиота полости матки при полипах эндометрия

Одним из патогенетических механизмов развития ПЭ является хроническое воспаление. Клеточная поверхность ПЭ характеризуется наличием локальной инфильтрации: лейкоцитов (CD45), NK-клеток (CD56) и антигенпрезентирующих клеток – макрофагов (CD68) и плазматических клеток (CD138). Активность этих клеток приводит к чрезмерной аномальной гиперплазии эндометрия, при отсутствии нарушений гормональных рецепторов [88]. Избыточное количество тучных клеток также оказывает влияние на образование ПЭ, увеличивая риск в 7 раз, а также индуцирует образование Tregs на клеточной поверхности ПЭ [103], [34], [33].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является ангиогенным и связан с толстостенными сосудами, а трансформирующий фактор роста-бета1 (TGF- β 1) - с фиброзной тканью, что является характерной чертой полипов эндометрия. В исследовании Huebing P, et al. в 2024 году было получено, что

экспрессия TGF- β 1 и VEGF в ПЭ была повышена по сравнению с нормальной тканью эндометрия. Это позволяет предположить, что цитокины могут играть определенную роль в формировании ПЭ [86].

Согласно литературным данным, микробиологический состав полости матки изменяется при ПЭ. Микробиота эндометрия пациенток с ПЭ может включать анаэробные (наиболее распространенные - *Bacteroides*) и аэробные бактерии (такие как *Proteobacteria*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*). Есть данные о том, что по сравнению со здоровыми женщинами, доля *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Gardnerella*, *Streptococcus*, *Alteromonas* и *Prevotella* у пациенток с ПЭ выше, а доля *Pseudomonas*, *Enterobacter* и *Sphingomonas* ниже, т.е. изменение состава микробиоты полости матки в основном обусловлено увеличением частоты выявления вагинальных бактерий (таких как *Lactobacillus*) [29]. Так, Cicinelli E, et al. в 2009 году показали, что по сравнению с контрольной группой здоровых женщин частота выявления *Lactobacillus* в полости матки у пациенток с ПЭ была выше (38,6% и 6,2% соответственно) [110].

Lactobacillus и *Bifidobacterium* - бактерии, играющие важную роль в стимуляции пролиферации клеток и подавлении апоптоза путем активации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [9]. Они также могут активировать НАДФН-оксидазу, катализируя выработку реактивных видов кислорода (ROS), и, как следствие, способствовать миграции и пролиферации клеток, что приводит к локальной гиперплазии эндометрия и образованию ПЭ [108].

В исследовании Yu Zhao, et al. в 2024 году были получены результаты, указывающие на наличие *Rhodococcus* в полости матки при ПЭ [59]. Chao, et al. в 2022 г. отметили более высокую численность *Rhodococcus* в образцах соскоба полости матки пациенток с гиперплазией эндометрия и раком эндометрия, чем у пациенток с доброкачественными поражениями эндометрия, что предполагает потенциальную связь с аномальной пролиферацией эндометрия [15]. Аналогичным образом Lu, et al. в 2021 г. обнаружили *Rhodococcus* в полости матки пациенток, перенесших гистерэктомию по поводу рака эндометрия и других

доброкачественных заболеваний, хотя разница в численности между двумя группами не была статистически значимой [53]. *Rhodococcus* имеют фенотип между *Mycobacterium* и *Norcardia* и в основном распространены в окружающей среде. Некоторые виды, такие как *Rhodococcus equi*, могут вызывать оппортунистические инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом, что приводит к пневмонии, сепсису и системным полиорганным инфекциям [159].

В исследовании Zhao Y, et al. (2024) были получены результаты, что определенные виды, такие как *Lactobacillus iners*, могут действовать как условно-патогенные микроорганизмы и вызывать локальное воспаление или повреждение, влияя на пути, включая метаболизм сфинголипидов и апоптоз. Более того, эти изменения могут влиять на синтез и метаболизм стероидных гормонов в микросреде эндометрия, таким образом играя роль в развитии или рецидивирования полипов эндометрия [59].

ХЭ - вялотекущее воспаление слизистой оболочки матки, диагностика которого в настоящее время основана на выявлении инфильтрации плазматических клеток в стромальной ткани эндометрия [74], [65], [24]. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование для выявления клеточно-специфических поверхностных антигенов CD138 (трансмембранный гепарансульфатный протеогликан), экспрессируемый на поверхности плазматических клетках, используется для диагностики ХЭ с высокой специфичностью и чувствительностью [137].

Патогенетическая связь между ХЭ и ПЭ была подтверждена в ретроспективном исследовании Sun, et al (2019), которые обнаружили значительно большую распространенность ПЭ у женщин с непроходимостью маточных труб по сравнению с женщинами с проходимыми маточными трубами (42,9% против 20,1%, $p < 0,0001$), что позволяет предположить наличие взаимосвязи между ПЭ и ХЭ с наличием воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) в анамнезе [131], [85].

Peng, et al. в 2022 г. описали, что возникновение ПЭ напрямую коррелируется с ХЭ, причём значительно более высокая распространенность ХЭ была обнаружена

в группе с одиночным полипом эндометрия, чем в группе сравнения с полипозом эндометрия (42,24% против 27,94%, $p < 0,001$) [60].

В систематическом обзоре Vitagliano A, et al. (2021) отмечена высокая распространенность ХЭ у пациенток с полипами эндометрия в пременопаузе (51,35%; 95% ДИ, 27,24%-75,13%) [24]. Cicinelli E, et al. отметили, что АМК при ПЭ часто ассоциировано с ХЭ, и большинство ПЭ экспрессируют на своей поверхности антиген CD138, что говорит о связи между хроническим воспалением и ПЭ [41].

Безусловно, на состав микробиоты полости матки у пациенток с ПЭ влияет наличие или отсутствие сопутствующего ХЭ. В исследовании Wang J., et al. (2021) в микробиоте матки при ХЭ были получены исключительно *Ruminococcus* и *Clostridium* [155]. В исследовании Qiu T, et al. в 2021 г. описаны наиболее часто встречающиеся микроорганизмы в полости матки при внутриматочных синехиях - *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Lactobacillus* [17]. Авторами отмечено, что данные микроорганизмы также характерны и для ПЭ.

Fang, et al. в 2016 г. изучили образцы эндометрия у пациенток в группе ПЭ и в группе ПЭ/ХЭ и обнаружили, что количество *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и *Argyromonas* в эндометрии у пациенток в группе ПЭ/ХЭ и в группе ПЭ оказалось значительно больше, в то время как количество *Pseudomonas* было значительно снижено. Кроме того, доля *Enterobacteriaceae* и *Sphingolimus* в эндометрии пациенток в группе ПЭ/ХЭ была снижена, а *Prevotella* - увеличена. Но при этом внутриматочная бактериальная микрофлора у пациенток в группе ПЭ/ХЭ была более разнообразной, чем в группе ПЭ и в контрольной группе [29]. Предполагается, что у пациенток с ПЭ с наличием ХЭ может наблюдаться увеличение количества вагинальных бактерий в полости матки, и существует разница в микробиоте матки между пациентками с ПЭ, ПЭ/ХЭ и здоровыми женщинами.

Несколько другие данные были получены в исследовании Liang J, et al. (2023), согласно которому количество *Lactobacillus* в группе ХЭ было значительно выше, чем в контрольной группе, но не в группе ПЭ. Также *Gardnerella* и *Atopobium*,

численность которых, согласно другим исследованиям, выше у пациенток с ХЭ и ПЭ, в данном исследовании была значительно ниже, чем в контрольной группе [18].

С молекулярной точки зрения, хроническое воспаление может способствовать развитию полипов эндометрия путем искажения сигнальных путей, контролирующих пролиферацию ткани эндометрия. Происходит изменение экспрессии в эндометрии генов, вовлеченных в процессы воспаления, клеточной пролиферации и апоптоза у женщин с ХЭ (включая факторы роста эндотелия сосудов, эпидермальный фактор роста, фактор некроза опухоли, интерферон- γ , трансформирующий фактор роста β -1, вариант белка контроля клеточного деления, циклин D3, циклин B1, BCL-2-ассоциированный X белок, BCL-2-ассоциированный X белок транскрипционный вариант альфа и интерлейкин-12), с преобладанием пролиферативной и антиапоптотической активности [14].

1.5. Хирургическое лечение полипов эндометрия

Ввиду того, что полипы эндометрия часто протекают бессимптомно и выявляются при плановом УЗИ с ЦДК, выжидательная тактика не является методом выбора, так как достоверно нельзя сказать о наличии внутриматочной патологии и ее гистологическом статусе, следовательно, необходима морфологическая верификация. В систематическом обзоре Lee SC, et al (2010) отмечен высокий риск развития рака и предрака эндометрия на фоне ПЭ - 5,4% (214 из 3946) у женщин в постменопаузе по сравнению с 1,7% (68 из 3 997) у женщин репродуктивного возраста (OR = 3,86; 95% ДИ = 2,92 - 5,11) [148]. Поэтому методом выбора в большинстве случаев является хирургическое лечение с целью последующего гистологического исследования. При этом есть данные о том, что при бессимптомных ПЭ применяется выжидательная тактика перед хирургическим вмешательством [136], [91], [104]. В исследовании Lieng M, et al. (2009) выявлено, что в 26,7% случаев после года наблюдения ПЭ могут самостоятельно регрессировать, преимущественно у пациенток в перименопаузальном возрасте, с небольшими размерами ПЭ (≤ 1 см) и с низким риском малигнизации [91].

Гистероскопия - простой, безопасный и эффективный хирургический метод диагностики внутриматочной патологии [23]. Золотым стандартом при хирургическом лечении ПЭ является хирургическая гистероскопия или гистерорезектоскопия (ГРС). Согласно обзору Vitale SG, et al. (2021) различные хирургические методы лечения, такие как ГРС, диодный лазер, хирургические щипцы или ножницы, обладают равной эффективностью в лечении ПЭ [64]. Рутинное использование кюретажа полости матки не рекомендовано, так как не всегда возможно полностью удалить сосудистую ножку полипа, что является фактором риска рецидивов ПЭ [111].

Частыми методами полипэктомии являются холодная резекция с использованием микроножниц/щипцов или горячая резекция с использованием электрической петли. Оба способа подразумевают острую резекцию, что создает проблему для достижения полного удаления полипа эндометрия, избегая при этом повреждения базального слоя слизистой оболочки матки. Deng K, et al. предложили выполнять полипэктомию комбинированным доступом с использованием микроножниц 6 Fr и щипцов при гистероскопии. Метод подразумевает использование микроножниц 6 Fr для первоначального удаления крупных полипов, а затем использование микрощипцов 6 Fr для извлечения оставшейся ткани полипа вблизи базального слоя эндометрия, что предотвращает его хирургическое повреждение и снижает риск остаточных полипов в результате неполной резекции [79].

Офисная гистероскопия является одним из способов удаления ПЭ амбулаторно без общего наркоза [82]. Этот метод называют гистероскопия по Беттокки, в честь основателя. Разработка камер (тубус 2-4,5 мм) и инструментов меньшего размера привели к большей переносимости офисной гистероскопии, к минимизации болевого синдрома и значительному успеху подхода «наблюдай и лечи» [161]. Данный способ имеет ряд преимуществ для ПЭ небольшого размера.

Еще одним способом удаления полипов эндометрия является внутриматочная морцелляция. Данный метод позволяет сократить время хирургического вмешательства. Также преимуществом является отсутствие воздействия тепловой

энергии на эндометрий, как при ГРС, тем самым снижается вероятность послеоперационных осложнений в виде «тонкого» эндометрия, внутриматочных синехий, синдрома Ашермана, и, как следствие, бесплодия [105], [121].

1.6. Антибактериальная терапия полипов эндометрия

Несмотря на частое сочетание ПЭ и ХЭ, а также доказанной нестерильности полости матки при данной патологии, назначение антибиотико (АБ)-профилактики или АБ-терапии при хирургическом удалении ПЭ не рекомендовано отечественными и зарубежными профессиональными ассоциациями [5], [12]. В ряде исследований была доказана неэффективность назначения АБ пациенткам с ПЭ в отношении восстановления после полипэктомии и наступления беременности в дальнейшем [19]. При этом есть и противоположные данные, указывающие на целесообразность назначения АБ при хирургическом лечении ПЭ [13], что подтверждается увеличением риска рецидивов ПЭ при наличии ХЭ [39], и увеличением частоты наступления беременности при АБ-терапии ХЭ у женщин с бесплодием [54] и множественными неудачами имплантации [92].

В ретроспективном исследовании Xie Q, et al. (2024) были проанализированы пациентки после гистероскопии по поводу патологии эндометрия. Женщинам с ИГХ подтвержденным ХЭ проводилась антибиотикотерапия пероральным доксициклином (100 мг два раза в день в течение 14 дней) или пероральным левофлоксацином (500 мг два раза в день в течение 14 дней) в сочетании с пероральным метронидазолом (200 мг два раза в день в течение 14 дней). Исследование показало, что у пациенток с ХЭ, прошедших курс лечения АБ, наблюдались значительно более низкие показатели выкидышей (8,7% против 20,2%), чем у пациенток без терапии ХЭ. Показатель живорождения был также значимо выше в группе, прошедшей курс лечения ХЭ (45,5% против 32,7%) [21].

При этом необоснованное назначение АБ приводит к антибиотикорезистентности и неэффективности терапии в дальнейшем. В исследовании Cicinelli E, et al. (2015) у пациенток с ПЭ в сочетании с ХЭ, но с

отрицательной культурой возбудителя эндометрита, лечение АБ широкого спектра действия привело к антибиотикорезистентности у 53,8% пациенток. Исследование показало, что частота наступления клинической беременности у пациенток с антибиотикорезистентным ХЭ была на 32% ниже, чем у тех, у кого наблюдалось выздоровление от ХЭ, что свидетельствует о том, что лечение АБ широкого спектра действия имеет определенные ограничения [115].

1.7. Рецидивы полипов эндометрия

На сегодняшний день не существует единого мнения о причинах рецидивирования ПЭ. Ряд зарубежных исследований показали, что частота послеоперационных рецидивов ПЭ составляет от 2,5% до 43,6% в зависимости от продолжительности наблюдения и характера полипов [94], [143]. Paradisi R, et al. (2014) в проспективном когортном исследовании выявляли корреляцию гистологических подтипов ПЭ и рецидивов. Было отмечено, что ПЭ в сочетании с гиперплазией эндометрия имеют тенденцию к рецидивированию чаще, чем без гиперплазии (13,3%) [119]. Yang J.-H, et al. (2015) отметили, что длительное отсутствие наступления беременности после хирургической полипэктомии, также увеличивает риск рецидивирования ПЭ [68].

В проспективном исследовании Jing Huang, et al. (2024) было выявлено, что частота рецидивов ПЭ через год после хирургического лечения была значительно выше у женщин в пременопаузе с ХЭ, чем у женщин без ХЭ [40]. Кроме того, тяжелая форма ХЭ ассоциировалась с большим риском рецидивов ПЭ по сравнению с легкой формой ХЭ. Отношение шансов рецидивов ПЭ в группе с ХЭ по сравнению с группой без ХЭ составило 3,1, и 6,2 при обнаружении CD138. Полученные данные свидетельствуют о том, что экспрессия CD138 в ПЭ также является фактором риска рецидивов ПЭ после хирургического лечения.

Yali Zhu, et al. (2018) изучали состояние периферических мононуклеарных клеток после хирургического лечения по поводу ПЭ. Циркулирующие моноциты

секретировали более высокие уровни TNF, IL-1 β , IL-6 и IL-23 на фоне ХЭ, что повышало вероятность рецидивирования ПЭ [33], [96], [35].

На частоту рецидивов ПЭ может влиять хирургическая техника их удаления: от 15% при механическом удалении до 0%–4,5% при электрохирургическом удалении [111]. Исследование Paradisi R, et al. (2014) показывает, что после резектоскопической полипэктомии частота рецидивов ПЭ высока (13,3%) [119].

Preuthipan S, Herabutya Y. (2005) описали, что монополярная резектоскопия уменьшает риск рецидивирования, стремясь к 0%, по сравнению с хирургической гистероскопией или кюретажем полости матки (13% рецидивов) [111]. При полипозе полости матки (>6 полипов в поле зрения) отмечается более высокий риск рецидивирования, чем при одиночном полипе [72].

В исследовании Sea García J, et al. частота рецидивов ПЭ после ГРС была высокой (21,4%), в связи с чем для снижения риска электрохирургии и рецидивов был предложен внутриматочный морцеллятор [123].

Гормональная терапия может влиять на частоту рецидивирования ПЭ. В исследовании Jiang Y, et al. (2024) были получены данные о том, что применение внутриматочной спирали с левоноргестрелом, таблеток дроспиренона, этинилэстрадиола и дидрогестерона снижает частоту рецидивирования ПЭ [142].

Таким образом, исследования по выявлению причин развития и рецидивирования ПЭ, и эффективности связанной с этим этиологически направленной терапии и профилактики развития ПЭ имеют высокую актуальность. В настоящее время выводы исследований о составе и распространенности микробиоты полости матки при ПЭ и ХЭ различны, и необходимы дальнейшие исследования по ее изучению. Отличия в данных в большей степени связаны со сложностью сбора материала из полости матки без контаминации из нижних отделов репродуктивного тракта. Но, несмотря на это, многие исследования указывают на то, что изменения в местной микроэкологии могут быть важным фактором возникновения заболеваний и неблагоприятных исходов беременности. Дальнейшее изучение микроэкологии эндометрия может предоставить новые

возможности для дальнейшего совершенствования диагностики и стратегий лечения ХЭ и ПЭ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материал и дизайн исследования

Исследование было проведено на базе лаборатории медицинской микробиологии (руководитель – О.Д. Гончарук) института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии (директор – член-корр. РАН Т.В. Припутневич). Ведение пациенток осуществлялось на базе отделения инновационной онкологии и гинекологии (заведующий – д.м.н. Д.Л. Оводенко, директор института – академик РАН Л.А. Ашрафян) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих).

Для решения поставленных задач выполнено проспективное сравнительное исследование. Набор и наблюдение пациенток осуществлялся в 2022-2024 гг.

Для решения задач №1-3 в исследование были включены 84 пациентки с гистологически подтвержденными полипами эндометрия (группа 1) и 44 пациентки группы сравнения без патологии эндометрия (группа 2).

Для решения задачи №4 84 пациентки с ПЭ были рандомизированы на 2 группы в зависимости от назначения АБ (цефалоспорины 1-го поколения внутривенно однократно) при выполнении полипэктомии: группа 1а - получили АБ (n=42), группа 2б - не получили АБ (n=42). Рандомизация проводилась методом простых чисел.

Из 84 пациенток у 21 пациентки произошел рецидив ПЭ по данным УЗИ органов малого таза спустя 12-18 месяцев наблюдения (группа 1.1.), у 63 – рецидива ПЭ спустя 12-18 месяцев наблюдения не произошло (группа 1.2.).

Критерии включения в исследования:

1. Возраст от 18 лет до наступления менопаузы.
2. Информированное добровольное согласие на включение в исследование.
3. Наличие гистологически подтвержденного полипа эндометрия для включения в основную группу.

4. В группу сравнения были включены пациентки с подозрением на патологию эндометрия по данным УЗИ органов малого таза, но с отсутствием патологии эндометрия по данным гистологического исследования (стадия пролиферации согласно гистологическому заключению).

Критерии невключения в исследование:

1. Онкологические заболевания.
2. Эндометриоз/аденомиоз 3-4 стадии.
3. Субмукозная миома матки или интрамуральная миома матки с центрипетальным ростом.
4. Острые воспалительные заболевания.
5. Инфекционные заболевания.
6. Прием антибактериальных и гормональных препаратов за 3 мес. до включения в исследование.

Критерии исключения из исследования:

1. Невозможность выполнить мероприятия, запланированные в исследовании.
2. Желание пациентки прекратить участие в исследовании.

Оценивали следующие клинико-лабораторные факторы, которые могли оказать влияние на возникновение ПЭ и рецидивы ПЭ:

- возраст (лет), поздний репродуктивный возраст (≥ 35 лет) (фактор риска ПЭ и рецидива ПЭ);
- индекс массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$), избыточная масса тела ($\geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$), ожирение ($\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$) (фактор риска ПЭ и рецидива ПЭ);
- гинекологические заболевания в анамнезе (да/нет) (аденомиоз, эндометриоз, субмукозная миома матки, ХЭ, ВЗОМТ, хронический вульвовагинит, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), гиперплазия эндометрия, синдром поликистозных яичников (СПЯ)) (фактор риска ПЭ и рецидива ПЭ);
- гравидарность (число беременностей), паритет (число родов), число потерь беременностей (самопроизвольных выкидышей или абортов) с хирургическим удалением плодного яйца, число родоразрешений путем кесарева

сечения (КС), число вагинальных хирургических родоразрешений (фактор риска ПЭ и рецидива ПЭ);

- число программ ВРТ с переносом эмбрионов в полость матки (фактор риска ПЭ и рецидива ПЭ);

- число внутриматочных оперативных вмешательств (фактор риска ПЭ и рецидива ПЭ);

- применение внутриматочного контрацептива (ВМК), включая левоноргестрел-содержащий ВМК (да/нет и число лет) (фактор риска ПЭ и рецидива ПЭ);

- применение гормональных контрацептивов, комбинированных (КОК), или гестаген-содержащих (да/нет и число лет) (фактор риска ПЭ и рецидива ПЭ);

- применение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) (да/нет и число лет) (фактор риска ПЭ и рецидива ПЭ);

- данные УЗИ органов малого таза: размер полипа (мм), число полипов, наличие кровотока (да/нет), наличие ножки (да/нет), локализация (передняя, стенка, задняя стенка, дно, перешеек матки), толщина эндометрия (мм) (фактор риска рецидива ПЭ) (фактор риска ПЭ и рецидива ПЭ);

- данные гистологического исследования (железистый полип, железисто-фиброзный полип, фиброзный полип, аденоматозный полип, аденомиоматозный полип) (фактор риска рецидива ПЭ);

- применение антибиотикопрофилактики (да/нет) при хирургическом удалении ПЭ (фактор риска рецидива ПЭ);

- наличие ХЭ (да/нет) по данным гистологического исследования (фактор риска рецидива ПЭ);

- особенность микробиоты полости матки (фактор риска рецидива ПЭ).

Планируемые конечные точки исследования:

- многофакторный регрессионный анализ с расчетом скорректированного отношения шансов ($ОШ_{кор}$) развития ПЭ под влиянием изучаемых предикторов;

- многофакторный регрессионный анализ с расчетом $OШ_{кор}$ рецидива ПЭ под влиянием изучаемых предикторов (оценку рецидива ПЭ производили через 12-18 месяцев после полипэктомии на основании данных УЗИ органов малого таза);

- состав микробиоты полости матки в зависимости от наличия ПЭ и ХЭ.
Расчет объема выборки.

Произведен с помощью программы STATISTICA 10. Объем выборки определялся:

- На основании числа изучаемых воздействующих факторов (предполагалось получение значимой информации о 5 предикторах). Принимая во внимание, что максимальное число предикторов, включенных в модель, не должно быть больше, чем число исходов, деленное на значение от 5 до 20, для включения 5 предикторов в модель необходимо иметь выборку, состоящую из 50 пациенток в каждой группе, всего – 100 пациенток.

- На основании данных литературы о частоте наступления беременности (ЧНБ) на фоне ХЭ в зависимости от излечения на фоне применения АБ-профилактики: Cicinelli E, et al. [115] – 33% против 65,2%. Для получения корректных результатов (уровень достоверности исследования 90% и уровень альфа 0,05) необходимо включить 49 человек в группу, всего 98 человек; данными литературы о ЧНБ в зависимости от состава микробиоты полости матки: Moreno I, et al. [67] – 13,3% против 58,8%. Для получения корректных результатов (уровень достоверности исследования 90% и уровень альфа 0,05) необходимо включить 22 человека в группу, всего 44 человека.

2.2. Методы исследования

Все пациентки перед госпитализацией были обследованы согласно клиническим рекомендация «Полипы эндометрия» [5]. Так как существует корреляция между фазой менструального цикла и микробным составом эндометрия [9], [97], [95], [11], забор материала проводился в 1-й фазе менструального цикла.

Методы исследования в рамках лечения пациенток включали:

- определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови;
- исследование уровня антител класса М и G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека-1/2 и антигена р24 (*Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agr 24*) в крови;
- определение антител к поверхностному антигену (HbsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови или определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови;
- определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови;
- молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек половых органов на возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (*Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium*);
- микроскопическое исследование влагалищного мазка;
- общеклинический анализ крови;
- анализ крови биохимический общетерапевтический;
- гемостазиограмма (МНО, фибриноген, АЧТВ, протромбиновый индекс);
- общий (клинический) анализ мочи;
- определение групповой и резус-принадлежности крови;
- цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (мазок из цервикального канала + с поверхности шейки матки);
- УЗИ органов малого таза трансвагинальное с ЦДК на 5-7 день цикла или на фоне АМК;
- флюорография легких;
- регистрация электрокардиограммы;
- маммография (для женщин 40 лет и старше);

- УЗИ органов малого таза;
- соногистерография (по показаниям);
- консультация и заключение терапевта о наличии или отсутствии противопоказаний для хирургического лечения;
- гистероскопия с полипэктомией при необходимости;
- морфологическое исследование образцов эндометрия;
- иммуногистохимическое исследование образцов эндометрия (по показаниям).

Дополнительные методы исследования включали:

Изучение состава микробиоты цервикального канала и эндометрия методом культуромики с использованием расширенного набора селективных и неселективных питательных сред с видовой идентификацией микроорганизмов с помощью MALDI-TOF MS – матрично-активированной лазерной десорбционной времяпролётной масс-спектрометрии.

2.2.1. Общеклинические методы исследования

Всем пациенткам выполнялся сбор анамнеза, общий осмотр и гинекологическое исследование. Оценивались жалобы пациенток, результаты проведенных исследований, методов лечения и их результаты.

Сбор анамнеза включал данные о возрасте, вредных привычках, менструальной функции, gravidарности и паритете, исходах беременностей и родов, перенесенных заболеваниях, их лечении, хирургических вмешательствах, методах контрацепции, приеме лекарственных препаратов. Проводилось антропометрическое исследование - измерялся рост, масса тела, рассчитывался ИМТ, оценивалось телосложение.

Гинекологическое исследование включало осмотр наружных половых органов, слизистых влагалища и шейки матки в зеркалах. При бимануальном влагалищном исследовании определялись размеры, форма, плотность,

подвижность и болезненность матки, наличие объемных образований в области малого таза, наличие спаечного процесс в малом тазу.

2.2.2. Ультразвуковое исследование органов малого таза

УЗИ органов малого таза с ЦДК проводилось в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики (заведующий – д.м.н. К.В. Костюков) на 5-й – 7-й день менструального цикла или в любой день при аменорее или АМК с помощью трансвагинального датчика (7,5 МГц). Проводилась оценка размеров, структуры тела/ шейки матки, толщины и структуры эндометрия, визуализации маточных труб, объема яичников, объемных образований в полости малого таза.

Оценивался эндометрий: срединное маточное эхо (М-ЭХО), эхогенность, структура, величина переднезаднего размера. При подозрении на ПЭ определялись их размеры, количество, локализация, наличие ножки и кровотока.

УЗИ проводилось до хирургического лечения и через 12-18 мес. после него на 5-й – 7-й день менструального цикла.

2.2.3. Гистероскопия с полипэктомией

Хирургическое вмешательство осуществлялось на 5-й - 7-й день менструального цикла или в любой день при аменорее или АМК. Состояние полости и слизистой оболочки матки оценивалось с помощью жидкостной гистероскопии с применением жесткого 5-миллиметрового гистероскопа фирмы «Karl Storz» (Германия). В качестве среды для расширения полости матки использовали раствор глюкозы 5%. Для инстиляции жидкости с целью регуляции скорости потока и давления использовали аппарат NAMEUO ENDOMAT, «Karl Storz». При гистероскопии оценивались размеры и форма полости матки, наличие деформаций. Особое внимание обращалось на состояние эндометрия: цвет,

толщину, складчатость, наличие полиповидных образований, внутриматочных синехий, эндометриоидных ходов.

Полипэктомия производилась с помощью хирургических ножниц с последующим добором сосудистой ножки с использованием хирургических щипцов. Для морфологической оценки состояния прилежащего эндометрия и эндоцервикса проводилось отдельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и полости матки.

2.2.4. Морфологическое исследование

Морфологическое исследование проводили во 2-м патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. Академика В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий - к.м.н. В.В. Кометова). Исследование проводили с использованием микроскопа с высокой разрешающей способностью марки OLIMPUS и цифровой фотоаппарат марки OLIMPUS 501.

Проводили комплексное морфологическое исследование образцов эндометрия. Морфологические картины характеризовали по общепринятым критериям. После обработки материала образцы заливали в парафин и окрашивали депарафинированные срезы толщиной 4 мкм гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизон.

Диагноз ХЭ основывался на следующих морфологических критериях: (1) наличии плазматических клеток, которые идентифицировали иммуногистохимическим методом: наличие CD138 (клон В-А38, Cell Marque) на мембране плазматических клеток; (2) наличии воспалительных инфильтратов в виде «лимфоидных фолликулов», располагающихся в базальном и функциональном слое слизистой оболочки; (3) фиброзе стромы; (4) склерозе спиральных артерий. Диагноз устанавливался при наличии хотя бы 3-х перечисленных критериев, наличие плазматических клеток было обязательным критерием [90].

2.2.5. Микробиологическое исследование соскоба цервикального канала и полости матки

Для исследования микробиоты цервикального канала перед гистероскопией проводился забор содержимого цервикального канала стерильным бактериологическим дакроновым тампоном в пробирку с транспортной средой Амиес (Сорап, Италия). Для исключения контаминации содержимого полости матки микрофлорой нижних отделов гениталий последовательно проводили обработку различных локусов антисептиком: сначала с шейки матки стерильным тампоном убирали слизь и обрабатывали ее антисептиком для наружного и местного применения, содержащим октенидин 0,1% и феноксиэтанол 2%; после взятия на исследование отделяемого цервикального канала обрабатывали цервикальный канал дважды с помощью бактериологического тампона, смоченного антисептиком, с интервалом в 5 минут. Без предварительного расширения цервикального канала тубус хирургического гистероскопа проводили трансцервикально за внутренний зев в полость матки. В операционный канал вводили хирургические щипцы, с первой попытки производили забор материала, далее стерильной иглой материал забирался из щипцов, помещался в специальный контейнер и доставлялся в лабораторию.

Для выделения факультативно-анаэробных микроорганизмов использовали набор универсальных и селективных питательных сред: колумбийский агар, шоколадный агар, маннит-солевой агар (Conda, Испания), среды Эндо и агар Сабуро (ФГУН «ГИЦПМ и Б», Оболенск, Россия). Лактобациллы культивировали на среде Лактобакагар (ФГУН «ГИЦПМ и Б», Оболенск, Россия), строгие анаэробы – на прeredуцированном агаре Schaedler (Conda, Испания) с необходимыми добавками и Anaerob Basal Agar (Oxoid, Великобритания). Строгие анаэробы выращивали в условиях анаэробного бокса (Whitley DG 250 Anaerobic Workstation, Великобритания) в атмосфере трехкомпонентной газовой смеси (N_2 – 80%; CO_2 – 10%; H_2 – 10%) в течение 48 часов. Видовую идентификацию проводили с помощью времяпролётной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) на масс-

спектрометре MicroFlex, с программным обеспечением MALDI BioTyper (Bruker Daltonics, Германия), версия 5.0.

2.3. Статистическая обработка данных

Для статистического анализа полученных данных и визуализации применяли программу Originlab Pro 2021 (version 9.8.0.200, OriginLab Corporation, США), а также программу Statistica 10 (США). Для проверки нормальности распределения использовался тест Колмогорова-Смирнова. При ненормально распределенных данных использовалась медиана (Me) с интерквартильным размахом (Q25-Q75) или с показателями минимального и максимального значения распределения данных, и тест Манна-Уитни. При оценке качественных данных рассчитывали доли (%). Для сравнения категориальных данных и оценки значимости различий использовали тест χ^2 . Для оценки корреляционной зависимости между переменными рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. При коэффициенте корреляции от 0 до 0,29 связь расценивали как слабую, от 0,3 до 0,69 – как среднюю, от 0,7 до 1 – как сильную. Для сравнения бинарных данных определяли ОШ с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Метод логистической регрессии использовался при расчете ОШ_{кор} для контроля множественных конфаундеров. Для расчета видового богатства использовался индексы Маргалефа и Менхиника, таксономического разнообразия – индексы Симпсона и Шеннона (Таблица 1).

Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Таблица 1 - Формулы индексов видового богатства и разнообразия

Индекс богатства или разнообразия	Формула
Индекс Маргалефа	$d = (s - 1) / \ln N$
Индекс Симпсона	$\sum_{i=1}^s p_i^2$

Продолжение таблицы 1.

Индекс богатства или разнообразия	Формула
Индекс Шеннона	$-\sum_{i=1}^s p_i * \ln p_i$
Примечание: * S – видовое богатство (число видов), N – объем выборки (численность сообщества), n_i – число особей i -го вида, c – число видов, общих для 2-х сообществ, a – число видов в 1-м сообществе, b – число видов во 2-м сообществе	

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-anamnestические данные пациенток

На 1-м этапе было проведено сравнение клинико-anamnestических данных 84 пациенток с гистологически подтвержденными полипами эндометрия (группа 1) и 44 пациенток группы сравнения без патологии эндометрия (группа 2) (Таблица 2, Рисунок 1).

При анализе клинико-anamnestических данных было выявлено, что пациентки 2-х групп статистически значимо не отличались по основным клинико-anamnestическим данным.

Медиана возраста пациенток в двух группах составила 37 лет, т.е. половина пациенток была позднего репродуктивного возраста.

Средний ИМТ составил 21,7 кг/м², избыточную массу тела и ожирение имели 19% пациенток. Пациенток с избыточной массой тела было в 1,5 раза больше, пациенток с ожирением – в 2 раза больше в группе ПЭ, однако разница не была значимой ввиду малых значений.

В отношении гинекологической и соматической заболеваемости пациентки с ПЭ значимо или погранично значимо отличались от пациенток без ПЭ наличием ПЭ в анамнезе у каждой 3-й пациентки, в 2 раза более частым указанием на наличие выскабливаний полости матки в анамнезе и в 2 раза более частым указанием на наличие аллергических заболеваний.

Также в 3 раза большее число пациенток с ПЭ использовали ВМК в анамнезе, однако данный показатель ввиду малых значений не достиг статистической значимости.

Таблица 2 - Характеристики пациенток с полипами эндометрия (группа 1) и без полипов эндометрия (группа 2)

Параметр	Группа 1 (ПЭ+) n=84	Группа 2 (ПЭ-) n=44	P
Возраст, антропометрические данные, вредные привычки			

Продолжение Таблицы 2

Параметр	Группа 1 (ПЭ+) n=84	Группа 2 (ПЭ-) n=44	p
Возраст (лет)**	38,5 (32-42)	35,5 (31,5-40,5)	0,43
Масса тела (кг)**	58 (63-68)	59,5 (52-64)	0,56
ИМТ (кг/м ²)**	21,7 (19,5-24,2)	21,8 (19,8-23,7)	0,98
Избыточная масса тела (ИМТ≥25 кг/м ²)*	18 (21,4%)	6 (13,6%)	0,28
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м ²)*	8 (9,5%)	2 (4,5%)	0,32
Курение*	14 (16,7%)	10 (22,7%)	0,28
Менструальный цикл и репродуктивная функция			
Возраст менархе (лет)**	13 (12-14)	13 (12-14)	0,54
Длительность менструации (дней)**	5 (5-7)	5 (5-6)	0,13
Длина менструального цикла (дней)**	28 (28-30)	28 (27-29)	0,23
Возраст начала половой жизни (лет)**	18 (18-20)	18 (17-19)	0,13
Число беременностей***	1 (0-6)	1 (0-6)	0,18
Число родов***	0 (0-3)	1 (0-3)	0,88
Число оперативных родов***	0 (0-2)	0 (0-2)	0,14
Число хирургических аборт и выкидышей***	0 (0-2)	0 (0-3)	0,47
Наличие программ ВРТ в анамнезе *	15 (17,9%)	10 (22,7%)	0,51
Число программ ВРТ в анамнезе ***	0 (0-6)	0 (0-1)	0,80
Анамнез гинекологических заболеваний			
ИППП*	3 (3,6%)	4 (9,1%)	0,19
ВЗОМТ, кроме эндометрита*	8 (9,5%)	5 (11,4%)	0,74
Хронический вульвовагинит*	2 (2,4%)	2 (4,5%)	0,50
Эндометрит*	20 (23,8%)	6 (13,4%)	0,17
Предраковые заболевания шейки матки в анамнезе*	9 (10,7%)	7 (15,9%)	0,39
НГЭ*	15 (17,9%)	9 (20,4%)	0,72
Аденомиоз *	15 (17,9%)	5 (11,4%)	0,33
Миома матки*	28 (33,3%)	14 (31,8%)	0,86
Гиперплазия эндометрия в анамнезе*	2 (2,4%)	4 (9,1%)	0,08
Полипы эндометрия в анамнезе*	33 (39,3%)	0	<0,001

Продолжение Таблицы 2

Параметр	Группа 1 (ПЭ+) n=84	Группа 2 (ПЭ-) n=44	p
СПЯ*	2 (2,4%)	2 (4,5%)	0,50
Бесплодие*	31 (36,9%)	11 (25%)	0,17
Анамнез гинекологических оперативных вмешательств			
Резекция яичников в анамнезе*	17 (20,2%)	12 (27,3%)	0,37
Тубэктомия в анамнезе*	5 (5,9%)	5 (11,4%)	0,28
Миомэктомия в анамнезе*	10 (11,9%)	7 (15,9%)	0,53
Резекция очагов НГЭ в анамнезе*	8 (9,5%)	5 (11,4%)	0,74
Выскабливания полости матки в анамнезе*	37 (44,0%)	12 (27,3%)	0,06 ОШ=2,1 (95% ДИ= 0,9-4,7)
Число выскабливаний полости матки в анамнезе***	1 (1-2)	1 (1-1,25)	0,04
Анамнез соматических заболеваний			
Аллергические заболевания*	37 (44,0%)	11 (25,0%)	0,03 ОШ=2,3 (95% ДИ= 1,1-5,4)
Артериальная гипертензия*	6 (7,1%)	2 (4,5%)	0,56
ДДМЖ*	23 (27,4%)	7 (15,9%)	0,14
Заболевания ЖКТ*	36 (42,9%)	17 (38,6%)	0,65
Заболевания мочевыделительной системы*	14 (16,7%)	10 (22,7%)	0,40
Заболевания ЛОР-органов*	12 (14,3%)	7 (15,9%)	0,81
Гипотиреоз*	12 (14,3%)	6 (13,6%)	0,92
Контрацепция и прием гормональных препаратов			
ВМК в анамнезе*	6 (7,1%)	1 (2,3%)	0,25
Прием КОК в анамнезе*	26 (31%)	11 (25%)	0,48
Прием МГТ в анамнезе*	0	0	-
Примечание: *абс (%), χ^2 -тест, ** Me (Q25-Q75), *** Me (min-max), тест Манна-Уитни, ПЭ – полип эндометрия, ИМТ – индекс массы тела, НГЭ – наружный генитальный эндометриоз, ИППП – инфекции, передаваемые половым путем, ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза, СПЯ – синдром поликистозных яичников, ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии с переносом эмбрионов в полость матки, ДДМЖ – доброкачественная дисплазия молочных желез, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ВМК – внутриматочный контрацептив, КОК – комбинированные оральные контрацептивы, МГТ – менопаузальная гормональная терапия, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал			

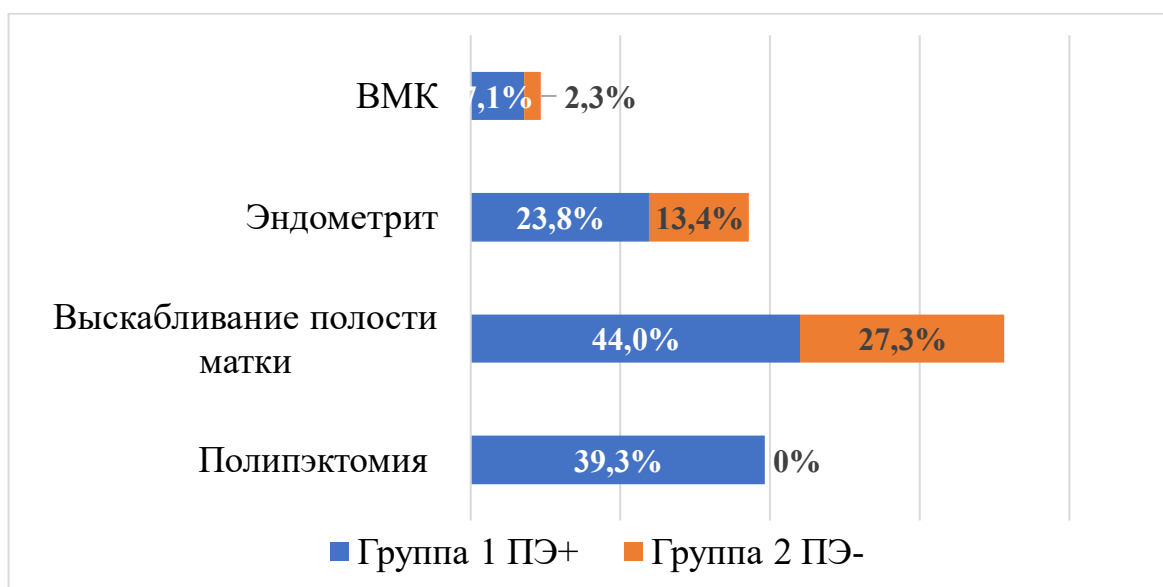


Рисунок 1 – Характеристики пациенток с полипами эндометрия (группа 1) и без полипов эндометрия (группа 2)

Таким образом, единственным возможным фактором риска развития ПЭ в изучаемой группе пациенток было число выскабливаний полости матки в анамнезе, в том числе связанное с ПЭ. Избыточная масса тела и ожирение, а также использование ВМК хоть и было чаще у пациенток с ПЭ, но не статистически значимо. Аллергические заболевания, по данным литературы, не имеют связи с развитием ПЭ, и их более частое выявление у пациенток с ПЭ следует считать не связанным с ПЭ событием.

На 2-м этапе было проведено сравнение клинико-анамнестических данных 84 пациенток с ПЭ, рандомизированных на 2 группы по факту назначения АБ-профилактики (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристики пациенток с полипами эндометрия с назначением АБ-профилактики (группа 1а) и без АБ-профилактики (группа 1б)

Параметр	Группа 1а (АБ+) n=42	Группа 1б (АБ-) n=42	p
Возраст, антропометрические данные, вредные привычки			
Возраст (лет)**	37,5 (33-40)	39,0 (32-43)	0,69
Масса тела (кг)**	60 (54-70)	55 (53-62)	0,08
ИМТ (кг/м ²)**	22,2 (19,9-24,6)	21,0 (19,5-23,0)	0,26

Продолжение Таблицы 3

Параметр	Группа 1а (АБ+) n=42	Группа 1б (АБ-) n=42	p
Избыточная масса тела (ИМТ \geq 25 кг/м ²)*	10 (23,8%)	8 (19,0%)	0,59
Ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м ²)*	4 (9,5%)	4 (9,5%)	1,00
Курение*	8 (19,0%)	6 (14,3%)	0,69
Менструальный цикл и репродуктивная функция			
Возраст менархе (лет)**	13 (13-14)	13 (12-14)	0,07
Длительность менструации (дней)**	5 (5-6)	5 (5-6)	0,06
Длина менструального цикла (дней)**	28 (28-30)	28 (27-30)	0,50
Возраст начала половой жизни (лет)**	19 (18-20)	18 (18-20)	0,16
Число беременностей***	1 (0-4)	1 (0-6)	0,71
Число родов***	0 (0-3)	1 (0-3)	0,86
Число аборт и выкидышей***	0 (0-2)	0 (0-2)	0,65
Наличие программ ВРТ в анамнезе *	6 (14,3%)	9 (21,4%)	0,39
Число программ ВРТ в анамнезе ***	0 (0-5)	0 (0-6)	0,91
Анамнез гинекологических заболеваний			
ИППП*	1 (2,4%)	2 (4,8%)	0,56
ВЗОМТ, кроме эндометрита*	5 (11,9%)	3 (7,1%)	0,46
Хронический вульвовагинит*	1 (2,4%)	1 (2,4%)	1,00
Эндометрит*	8 (19,0%)	12 (28,6%)	0,30
Предраковые заболевания шейки матки в анамнезе*	4 (9,5%)	5 (11,9%)	0,72
НГЭ*	8 (19,0%)	7 (16,7%)	0,77
Аденомиоз *	8 (19,0%)	7 (16,7%)	0,77
Миома матки*	15 (35,7%)	13 (30,9%)	0,64
Гиперплазия эндометрия в анамнезе*	1 (2,4%)	1 (2,4%)	1,00
Полипы эндометрия в анамнезе*	18 (42,8%)	15 (35,7%)	0,50
СПЯ*	0	2 (4,8%)	0,15
Бесплодие*	13 (30,9%)	18 (42,9%)	0,26
Анамнез гинекологических оперативных вмешательств			
Резекция яичников в анамнезе*	9 (21,4%)	8 (19,0%)	0,79
Тубэктомия в анамнезе*	2 (4,8%)	3 (7,1%)	0,64
Миомэктомия в анамнезе*	4 (9,5%)	6 (14,3%)	0,50
Резекция очагов НГЭ в анамнезе*	4 (9,5%)	4 (9,5%)	1,00
Выскабливания полости матки в анамнезе*	19 (45,2%)	18 (42,9%)	0,75

Продолжение Таблицы 3

Параметр	Группа 1а (АБ+) n=42	Группа 1б (АБ-) n=42	p
Число выскабливаний полости матки в анамнезе***	1 (1-2)	1 (1-2)	0,32
Анамнез соматических заболеваний			
Аллергические заболевания*	20 (47,6%)	17 (40,5%)	0,51
Артериальная гипертензия*	4 (9,5%)	2 (4,8%)	0,39
ДДМЖ*	15 (35,7%)	8 (19,0%)	0,09
Заболевания ЖКТ*	18 (42,9%)	18 (42,9%)	1,00
Заболевания мочевыделительной системы*	8 (19,0%)	6 (14,3%)	0,56
Заболевания ЛОР-органов*	6 (14,3%)	6 (14,3%)	1,00
Гипотиреоз*	5 (11,9%)	7 (16,7%)	0,53
Контрацепция и прием гормональных препаратов			
ВМК в анамнезе*	2 (4,8%)	4 (9,5%)	0,39
Прием КОК в анамнезе*	9 (21,4%)	17 (40,5%)	0,06
Примечание: *абс (%), χ^2 -тест, ** Me (Q25-Q75), *** Me (min-max), тест Манна-Уитни, ПЭ – полип эндометрия, ИМТ – индекс массы тела, НГЭ – наружный генитальный эндометриоз, ИППП – инфекции, передаваемые половым путем, ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза, СПЯ – синдром поликистозных яичников, ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии с переносом эмбрионов в полость матки, ДДМЖ – доброкачественная дисплазия молочных желез, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ВМК – внутриматочный контрацептив, КОК – комбинированные оральные контрацептивы			

Таким образом, не было выявлено каких-либо отличий в клинико-анамнестических данных пациенток 2-х групп, что свидетельствует о правильно проведенной рандомизации.

На 3-м этапе было проведено сравнение клинико-анамнестических данных 84 пациенток с ПЭ в зависимости от развития рецидива ПЭ через 12-18 месяцев после полипэктомии - группа 1.1. с развитием рецидива ПЭ (n=21) и группа 1.2. без развития рецидива ПЭ (n=63) (Таблица 4, Рисунок 2).

Пациентки с рецидивом ПЭ значимо или погранично значимо отличались от пациенток без рецидива ПЭ в 3,4 раза более частым наличием и числом программ ВРТ в анамнезе с переносом эмбриона; в 2,6 раз более частым наличием перенесенного эндометрита; в 23,7 раз более частым наличием выскабливанием и

числом выскабливаний полости матки в анамнезе; в 7,2 раз более частым использованием ВМК в анамнезе.

Таблица 4 - Характеристики пациенток с рецидивом полипа эндометрия (группа 1.1) и без рецидива полипа эндометрия (группа 1.2)

Параметр	Группа 1.1 (рецидив ПЭ+) n=21	Группа 1.2 (рецидив ПЭ-) n=63	p
Возраст, антропометрические данные, вредные привычки			
Возраст (лет)**	37 (33-43)	39 (32-42)	0,93
Масса тела (кг)**	53 (52-64)	60 (54-68)	0,02
ИМТ (кг/м ²) **	20,6 (19,1-22,4)	21,9 (19,5-24,2)	0,14
Избыточная масса тела (ИМТ≥25 кг/м ²)*	4 (19,0%)	14 (22,2%)	0,75
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м ²)*	0	8 (12,7%)	0,08
Курение*	3 (14,3%)	11 (17,5%)	0,88
Менструальный цикл и репродуктивная функция			
Возраст менархе (лет)**	13 (12-14)	13 (12-14)	0,30
Длительность менструации (дней)**	5 (5-7)	5 (5-7)	0,91
Длина менструального цикла (дней)**	28 (28-29,5)	28 (28-30)	0,81
Возраст начала половой жизни (лет)**	19 (18-21)	18 (17-20)	0,06
Число беременностей***	1 (0-4)	1 (0-6)	0,82
Число родов***	0 (0-3)	0 (0-3)	0,35
Число оперативных родов***	0 (0-2)	0 (0-2)	0,19
Число хирургических аборт и выкидышей***	0 (0-2)	0 (0-2)	0,77
Наличие программ ВРТ в анамнезе *	7 (33,3%)	8 (12,7%)	0,03 ОШ=3,4 (95% ДИ= 1,1-11,3)
Число программ ВРТ в анамнезе ***	0 (0-6)	0 (0-5)	0,03
Анамнез гинекологических заболеваний			
ИППП*	1 (4,8%)	2 (3,2%)	0,73

Продолжение Таблицы 4

Параметр	Группа 1.1 (рецидив ПЭ+) n=21	Группа 1.2 (рецидив ПЭ-) n=63	p
ВЗОМТ, кроме эндометрита*	8 (14,3%)	5 (7,9%)	0,39
Хронический вульвовагинит*	1 (4,8%)	1 (1,6%)	0,41
Эндометрит*	8 (38,1%)	12 (19,0%)	0,07 ОШ= 2,6 (95% ДИ= 0,8-7,8)
Предраковые заболевания шейки матки в анамнезе*	4 (19,0%)	5 (7,9%)	0,15
НГЭ*	2 (9,5%)	13 (20,6%)	0,25
Аденомиоз *	4 (19,0%)	11 (17,5%)	0,87
Миома матки*	6 (28,6%)	22 (34,9%)	0,59
Гиперплазия эндометрия в анамнезе*	0	2 (3,2%)	0,41
Полипы эндометрия в анамнезе*	19 (90,5%)	14 (22,2%)	<0,001 ОШ= 33,2 (95% ДИ=7,4-221,5)
СПЯ*	0	2 (3,2%)	0,41
Бесплодие*	11 (52,4%)	20 (31,7%)	0,09
Анамнез гинекологических оперативных вмешательств			
Резекция яичников в анамнезе*	6 (28,6%)	11 (17,5%)	0,27
Тубэктомия в анамнезе*	2 (9,5%)	3 (4,8%)	0,42
Миомэктомия в анамнезе*	3 (14,3%)	7 (11,1%)	0,69
Резекция очагов НГЭ в анамнезе*	2 (9,5%)	6 (9,5%)	1,00
Выскабливания полости матки в анамнезе*	19 (90,5%)	18 (28,6%)	<0,001 ОШ= 23,7 (95% ДИ =5,4-157,8)
Число выскабливаний полости матки в анамнезе***	1 (1-2)	0 (0-2)	<0,001
Анамнез соматических заболеваний			
Аллергические заболевания*	8 (38,1%)	29 (46,0%)	0,52
Артериальная гипертензия*	2 (9,5%)	4 (6,3%)	0,62
ДДМЖ*	23 (27,4%)	16 (25,4%)	0,48
Заболевания ЖКТ*	7 (33,3%)	26 (47,3%)	0,61
Заболевания мочевыделительной системы*	5 (23,8%)	9 (14,3%)	0,31

Продолжение Таблицы 4

Параметр	Группа 1.1 (рецидив ПЭ+) n=21	Группа 1.2 (рецидив ПЭ-) n=63	p
Заболевания ЛОР-органов*	4 (19,0%)	8 (12,7%)	0,47
Гипотиреоз*	4 (19,0%)	8 (12,7%)	0,47
Контрацепция и прием гормональных препаратов			
ВМК в анамнезе*	4 (19,0%)	2 (3,2%)	0,01 ОШ=7,2 (95% ДИ=1,2-58,3)
Прием КОК в анамнезе*	10 (47,6%)	16 (25,4%)	0,06
Примечание: *абс (%), χ^2 -тест, ** Me (Q25-Q75), *** Me (min-max), тест Манна-Уитни, ПЭ – полип эндометрия, ИМТ – индекс массы тела, НГЭ – наружный генитальный эндометриоз, ИППП – инфекции, передаваемые половым путем, ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза, СПЯ – синдром поликистозных яичников, ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии с переносом эмбрионов в полость матки, ДДМЖ – доброкачественная дисплазия молочных желез, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ВМК – внутриматочный контрацептив, КОК – комбинированные оральные контрацептивы, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал			

Таким образом, возможными факторами риска развития рецидива ПЭ в изучаемой группе пациенток были следующие данные анамнеза: переносы эмбрионов в программах ВРТ, эндометрит, полипы эндометрия, выскабливания полости матки, использование ВМК.

Данные факторы были использованы для построения модели прогноза рецидива ПЭ в изучаемой группе пациенток. Используя метод логистической регрессии был проведен многофакторный анализ с учетом всех указанных конфаундеров, по результату которого единственным значимым возможным фактором риска рецидива ПЭ были выскабливания полости матки в анамнезе с $OШ_{кор} = 14,9$ (95% ДИ=3,3; 67,2).

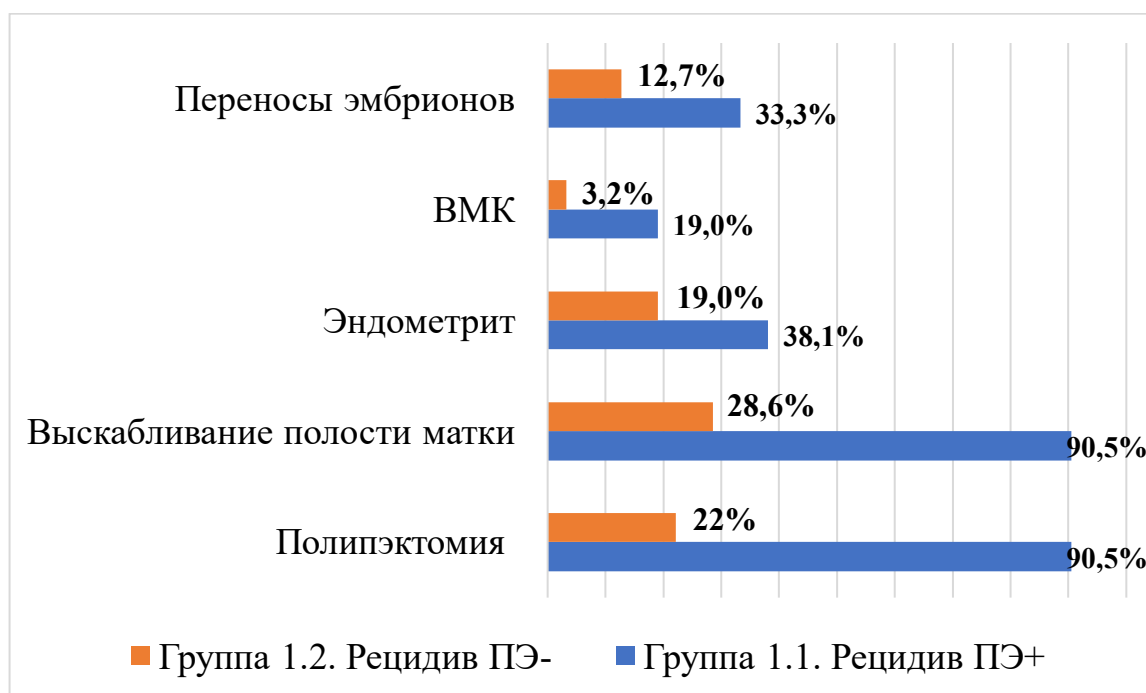


Рисунок 2 - Характеристики пациенток с рецидивом полипа эндометрия (группа 1.1) и без рецидива полипа эндометрия (группа 1.2)

3.2. Ультразвуковая характеристика полипов эндометрия

УЗИ проводилось всем пациенткам на 5-й – 7-й день менструального цикла или в любой день при аменорее или АМК. При УЗИ анализировались размер ПЭ (мм), их число и локализация, толщина М-ЭХО (мм). ПЭ по размеру были разделены на малые (≤ 5 мм), средние (6-9 мм) и большие (≥ 10 мм) (Таблица 5).

Таблица 5 - УЗ-характеристика полипов эндометрия с учетом дальнейшего развития рецидива

Параметр	Группа 1 ПЭ n=84	Группа 1.1 (рецидив ПЭ+) n=21	Группа 1.2 (рецидив ПЭ-) n=63	p
Размер (мм)**	8 (4-20)	9 (7-17)	8 (4-20)	0,96
Размер*	Малый ПЭ (≤ 5 мм)	23 (27,4%)	7 (33,3%)	0,35
	Средний ПЭ (6-9 мм)	31 (36,9%)	5 (23,8%)	
	Большой ПЭ (≥ 10 мм)	30 (35,7%)	9 (42,9%)	

Продолжение Таблицы 5

Параметр		Группа 1 ПЭ n=84	Группа 1.1 (рецидив ПЭ+) n=21	Группа 1.2 (рецидив ПЭ-) n=63	p
Число ПЭ**		1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-2)	0,78
М-ЭХО (мм)**		7 (3-17)	6 (3-11)	7 (3-17)	0,55
Локализация в матке*	Передняя стенка	33 (39,3%)	11 (52,4%)	22 (34,9%)	0,21
	Задняя стенка	26 (30,9%)	5 (23,8%)	21 (33,3%)	
	Дно	16 (19,1%)	3 (14,3%)	13 (20,7%)	
	Перешеек	9 (10,7%)	2 (9,5%)	7 (11,1%)	
Примечание: *абс (%), χ^2 -тест, ** Me (min-max), тест Манна-Уитни, ПЭ – полип эндометрия					

Средний размер ПЭ составлял 8 мм, превалировали ПЭ средних размеров, которые были преимущественно расположены в средней трети матки по передней или задней ее стенке. Средняя толщина М-ЭХО составила 7 мм. При сравнении 2-х групп в зависимости от развития рецидива ПЭ в дальнейшем не было выявлено какой-либо статистически значимой разницы. Но при этом было отмечено, что у пациенток с рецидивом ПЭ в дальнейшем, отмечалось большее число ПЭ больших размеров (42,9% по сравнению с 33,3% в группе 1.2.).

3.3. Морфологическое исследование полипов эндометрия

В подавляющем большинстве случаев, ПЭ были охарактеризованы как доброкачественные железисто-фиброзные (n=57, 67,9%), реже, как железистые (n=20, 23,8%) и фиброзные (n=7, 8,3%).

Признаки ХЭ были выявлены у 23 пациенток (27,4%). Чаще признаки ХЭ выявлялись на фоне железисто-фиброзных и железистых ПЭ (Рисунок 3)

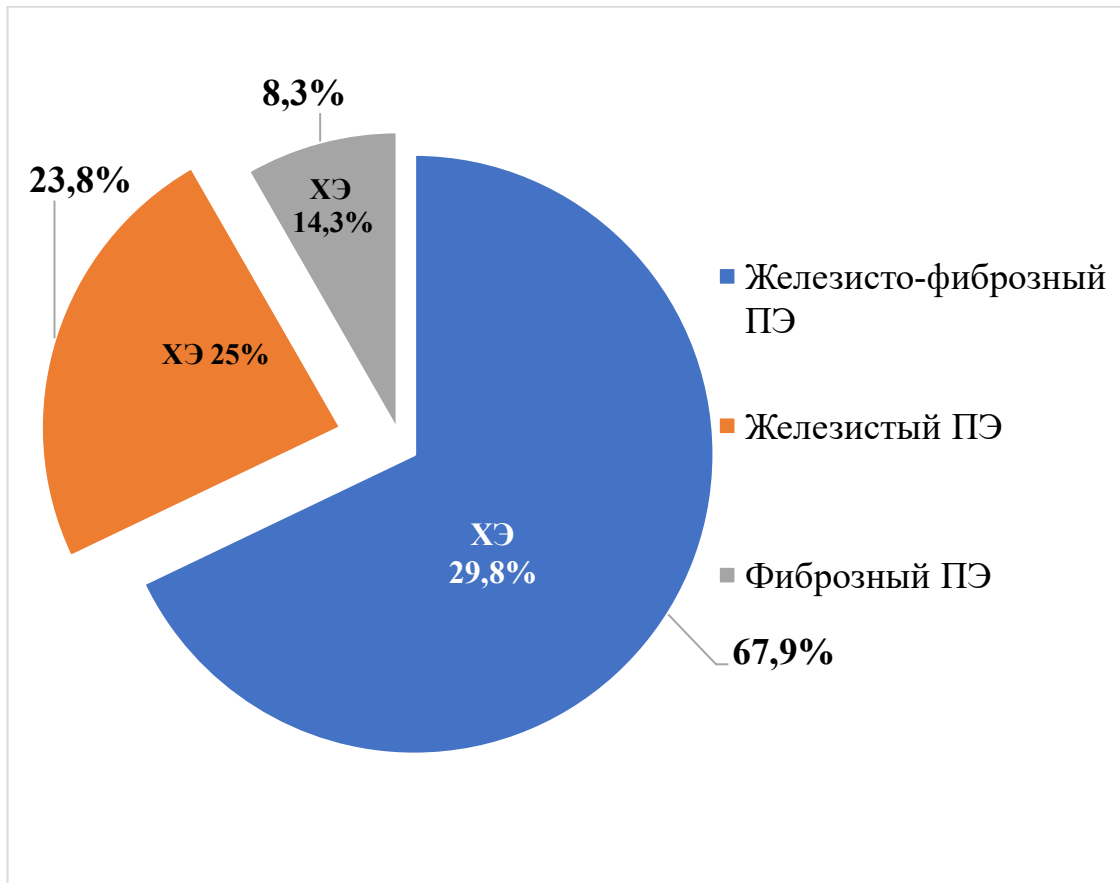


Рисунок 3 - Морфологическая структура полипов эндометрия

3.4. Клинические проявления полипов эндометрия

Основными жалобами пациенток с ПЭ были обильные менструальные кровотечения (ОМК) - у 27,4% пациенток, межменструальные кровотечения (ММК) - у 53,6% пациенток, и бесплодие - у 36,9% пациенток, значимо или погранично значимо чаще встречающиеся, чем в группе сравнения (Таблица 6). Не имели жалоб на АМК $\frac{1}{4}$ пациенток с ПЭ (n=23, 27,4%). Не имели вообще никаких жалоб только 6 пациенток (7,1%).

Таблица 6 - Жалобы пациенток с полипами эндометрия (группа 1) и без полипов эндометрия (группа 2)

Параметр	Группа 1 (ПЭ+) n=84	Группа 2 (ПЭ-) n=44	Р
ОМК	23 (27,4%)	6 (13,6%)	0,07

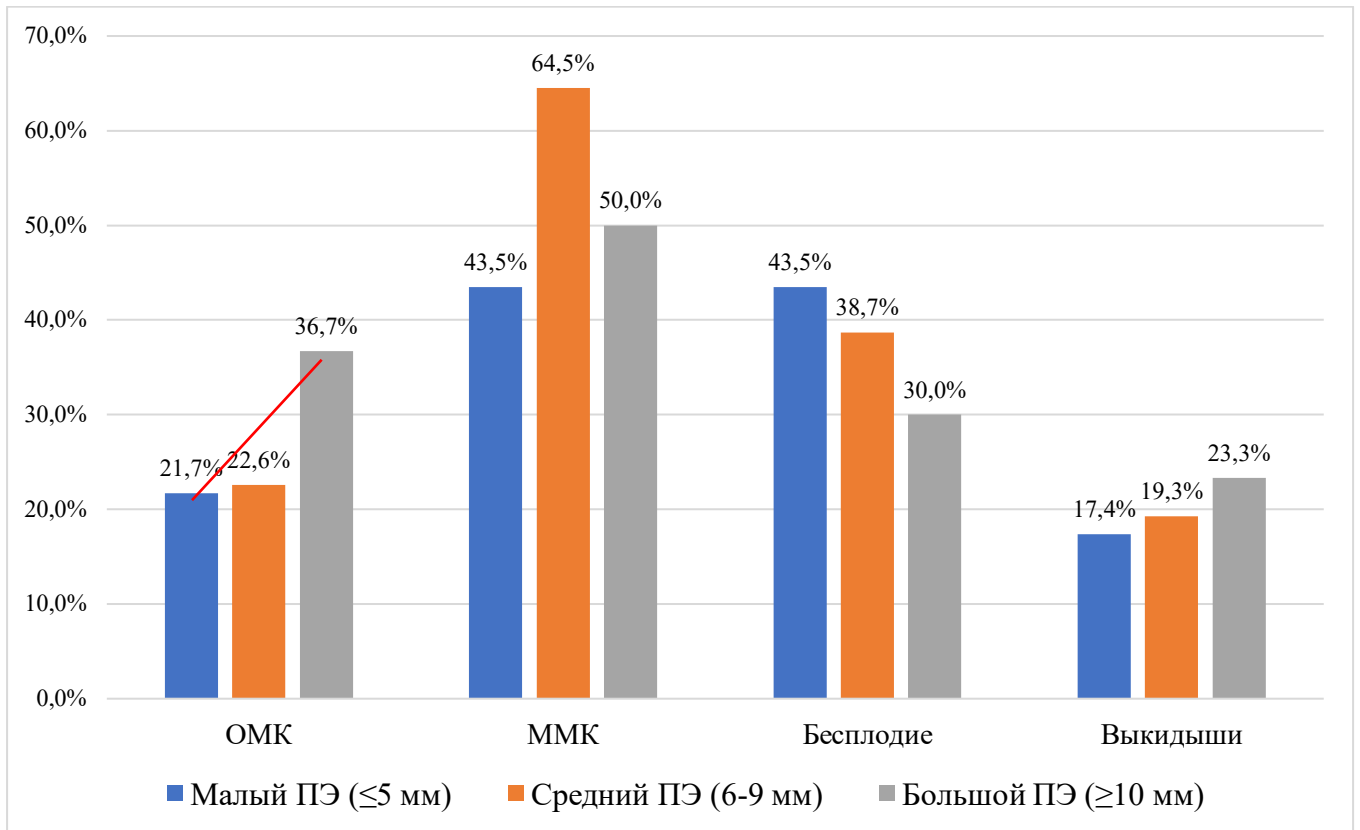
Параметр	Группа 1 (ПЭ+) n=84	Группа 2 (ПЭ-) n=44	p
ММК	45 (53,6%)	9 (20,4%)	<0,001
Дисменорея	2 (2,4%)	6 (13,6%)	0,01
Бесплодие	31 (36,9%)	11 (25%)	0,17
Выкидыши	17 (20,2%)	6 (13,6%)	0,35
Примечание: *абс (%), χ^2 -тест, ОМК – обильные менструальные кровотечения, ММК – межменструальные кровотечения			

Наличие меноррагии было напрямую связано с размером полипа ($r=0,22$, $p=0,04$). Остальные жалобы не имели корреляционной связи с размером, числом или расположением полипа в полости матки (Таблица 7, Рисунок 4).

Бесплодие было связано с наличием полипов в анамнезе: у 42 пациенток с бесплодием полипэктомия была проведена у 17 (40,5%) человек, тогда как у пациенток без бесплодия - только у 16 (18,6%) ($p=0,007$).

Таблица 7 - Корреляционная связь жалоб с размером и числом полипов эндометрия. Корреляции значимы при $p<0,05$

Параметры	ОМК	ММК	Бесплодие	Выкидыши
Размер полипа	0,2222	-0,0241	-0,1240	0,1590
	p=0,042	p=0,828	p=0,261	p=0,149
Число полипов	0,1457	-0,0925	0,0779	-0,0553
	p=0,186	p=0,402	p=0,481	p=0,617
Локализация полипов в полости матки	-0,1708	-0,0120	0,0926	-0,1977
	p=0,120	p=0,914	p=0,402	p=0,072
Примечание: ОМК – обильные менструальные кровотечения, ММК – межменструальные кровотечения				



ОМК – обильные менструальные кровотечения, ММК – межменструальные кровотечения

Рисунок 4 - Частота различных жалоб в зависимости от размеров полипа эндометрия

При сравнении групп 1а и 1б вследствие проведенной рандомизации различий в жалобах между группами выявлено не было (Таблица 8).

Таблица 8 - Жалобы пациенток с полипами эндометрия с назначением АБ-профилактики (группа 1а) и без АБ-профилактики (группа 1б)

Параметр	Группа 1а (АБ+) n=42	Группа 1б (АБ-) n=42	р
ОМК	12 (28,6%)	11 (26,2%)	0,80
ММК	23 (54,8%)	22 (52,4%)	0,82
Дисменорея	0	2 (4,7%)	0,15
Бесплодие	13 (30,9%)	18 (42,8%)	0,25
Выкидыши	8 (19%)	9 (21,4%)	0,78

Примечание: *абс (%), χ^2 -тест, ОМК – обильные менструальные кровотечения, ММК – межменструальные кровотечения

При сравнении групп 1.1. и 1.2. пациентки с рецидивом ПЭ чаще жаловались на бесплодие, хотя разница была погранично значимой (Таблица 9).

Таблица 9 - Жалобы пациенток с рецидивом полипа эндометрия (группа 1.1) и без рецидива полипа эндометрия (группа 1.2)

Параметр	Группа 1.1 (рецидив ПЭ+) n=21	Группа 1.2 (рецидив ПЭ-) n=63	p
ОМК	7 (33,3%)	16 (25,4%)	0,48
ММК	9 (42,9%)	36 (57,1%)	0,25
Дисменорея	1 (4,8%)	1 (1,6%)	0,41
Бесплодие	11 (52,4%)	20 (31,7%)	0,08
Выкидыши	5 (23,8%)	12 (19,0%)	0,64
Примечание: *абс (%), χ^2 -тест, ОМК – обильные менструальные кровотечения, ММК – межменструальные кровотечения			

При анализе связи морфологического вида ПЭ, наличия ХЭ и жалоб не было выявлено каких-либо значимых зависимостей (Таблица 10, 11).

Таблица 10 - Жалобы пациенток в зависимости от морфологического вида полипов эндометрия

Параметр	Железистые ПЭ n=20	Фиброзные ПЭ n=7	Железисто- фиброзные ПЭ n=57	p
ОМК	7 (35%)	2 (28,6%)	14 (24,6%)	0,66
ММК	7 (35%)	4 (57,2%)	34 (59,6%)	0,16
Дисменорея	0	0	2 (3,5%)	0,61
Бесплодие	8 (40%)	2 (28,6%)	21 (36,8%)	0,86
Выкидыши	3 (15%)	0	14 (26,5%)	0,25
Примечание: *абс (%), χ^2 -тест, ОМК – обильные менструальные кровотечения, ММК – межменструальные кровотечения				

Таблица 11 - Жалобы пациенток в зависимости от наличия хронического эндометрита

Параметр	ХЭ+ n=23	ХЭ- n=61	p
ОМК	8 (34,8%)	15 (24,6%)	0,35
ММК	9 (39,1%)	36 (59,0%)	0,10
Дисменорея	0	2 (3,2%)	0,38
Параметр	ХЭ+ n=23	ХЭ- n=61	p
Бесплодие	11 (47,8%)	20 (32,8%)	0,20
Выкидыши	7 (30,4%)	10 (16,4%)	0,15
Примечание: *абс (%), χ^2 -тест, ХЭ – хронический эндометрит, ОМК – обильные менструальные кровотечения, ММК – межменструальные кровотечения			

3.5. Микробиота полости матки и цервикального канала у пациенток с полипами эндометрия

Рост микрофлоры в цервикальном канале наблюдался у 100% пациенток, включенных в исследование. Всего было выявлено 49 видов микроорганизмов: в группе ПЭ – 41 вид, в группе без ПЭ – 28 видов. Видовое и таксономическое разнообразие не отличалось значимо в 2-х группах, хотя было выше в группе с ПЭ: медиана с интерквартильным размахом индекса Маргалефа в группе ПЭ составила 0,39 (0,19 – 0,39), в группе без ПЭ – 0,22 (0,22 – 0,45), индекса Менхиника – 0,31 (0,15 – 0,79) и 0,19 (0,19 – 0,21), индекса Симпсона – 0,56 (0,5 – 0,66) и 0,5 (0,48 – 0,66), индекса Шеннона 0,95 (0,69 – 1,58) и 0,69 (0,66 – 1,39) в группах соответственно (Рисунок 5).

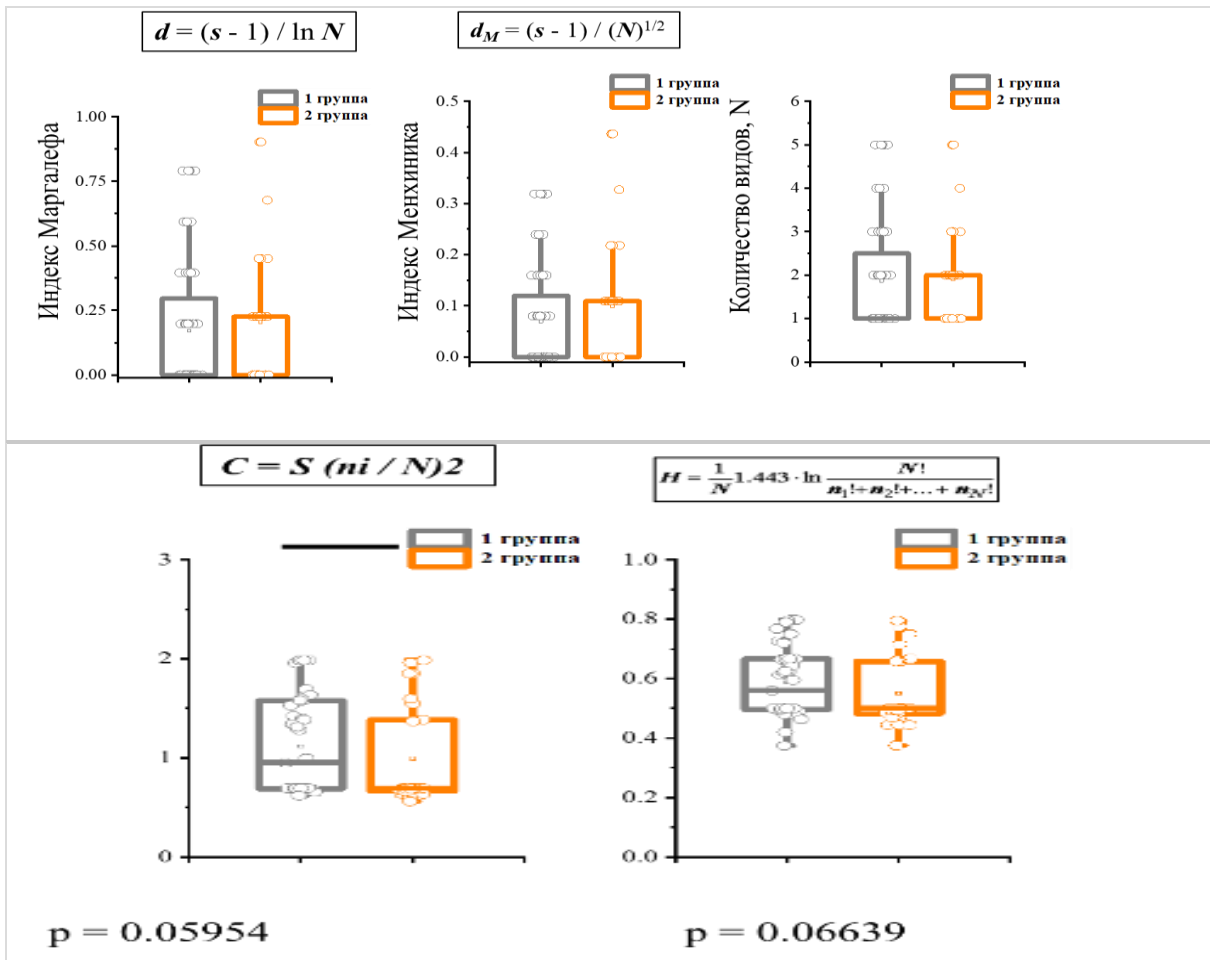


Рисунок 5 - Индексы видового богатства и таксономического разнообразия в микробиоте цервикального канала у пациенток с полипами эндометрия (группа 1) и группы сравнения (группа 2)

Наиболее часто выявляемыми микроорганизмами были микроорганизмы рода *Lactobacillus* (у 106 из 128 пациенток – 82,8%), из них у 15 – *Lactobacillus iners* (11,7%), на 2-м месте – микроорганизмы рода *Streptococcus* (у 24 из 128 пациенток – 18,7%), на 3-м месте – микроорганизмы рода *Gardnerella* (у 19 из 128 пациенток – 14,8%), на 4-м – микроорганизмы рода *Enterococcus* (у 17 из 128 пациенток – 13,3%), на 5-м – микроорганизмы рода *Staphylococcus* (у 13 из 128 пациенток – 10,1%) (Рисунок 6).

Каждая вертикальная линия представляет состав микробиоты одной женщины, каждая ячейка отражает степень обсемененности содержимого цервикального канала микроорганизмами в lg КОЕ/мл (Рисунок 7).

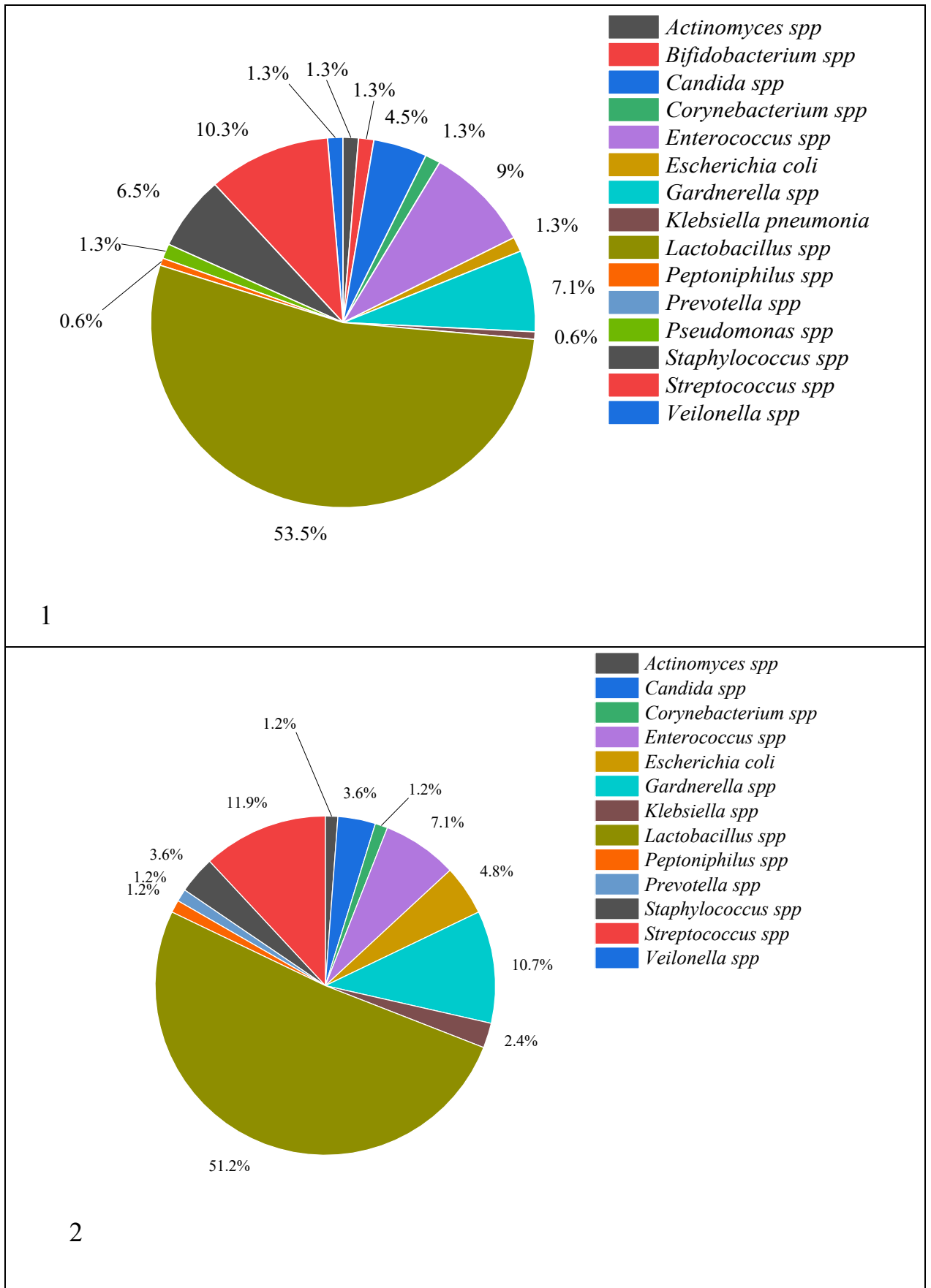


Рисунок 6 - Видовое разнообразие в микробиоте цервикального канала у пациенток исследуемых групп: 1 – группа с ПЭ, 2 – группа без ПЭ

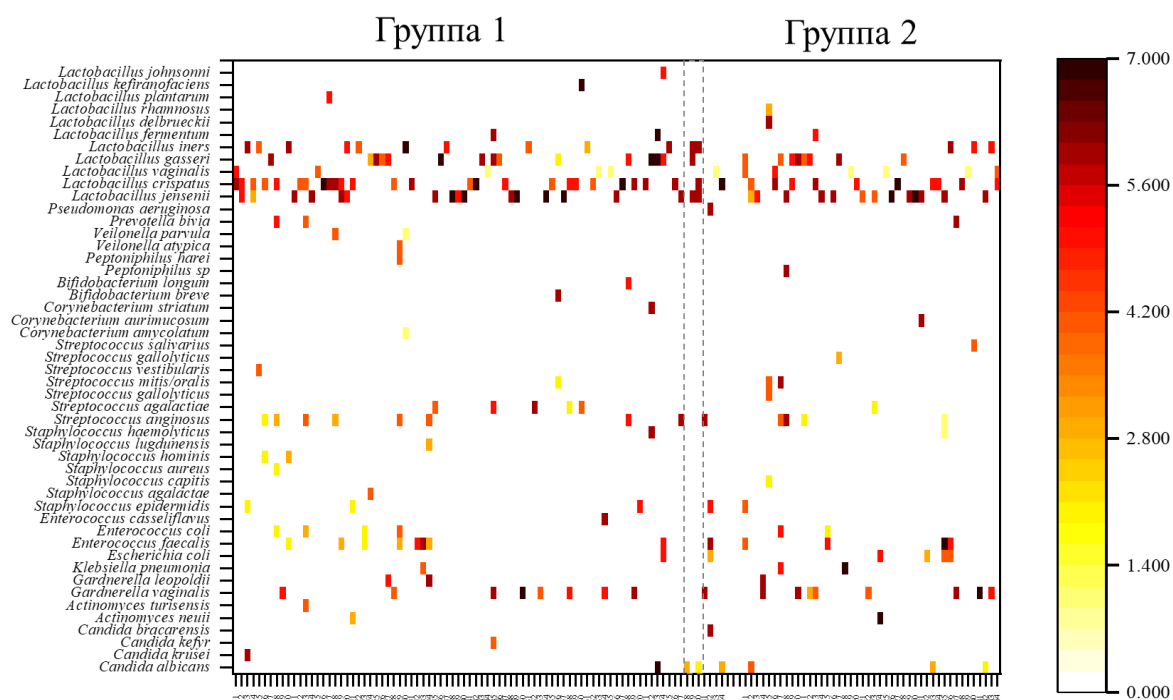


Рисунок 7 - Микробиота цервикального канала у пациенток с полипами эндометрия (группа 1) и группы сравнения (группа 2) (каждая ячейка отражает степень обсемененности в lg КОЕ/мл).

При сравнении колонизации отдельных микроорганизмов различия между группами получено не было ($p > 0,05$) (Таблица 12).

Таблица 12 - Колонизация отдельных микроорганизмов в цервикальном канале у пациенток с полипами эндометрия (группа 1) и группы сравнения (группа 2)

Вид микроорганизмов	Группа 1 (n)	Группа 1 (%)	Группа 2 (n)	Группа 2 (%)	P, χ^2
<i>Actinomyces neuii</i>	1	1,2	1	0,6	>0,05
<i>Actinomyces turisensis</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Bifidobacterium breve</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Bifidobacterium longum</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Candida albicans</i>	3	3,5	4	2,5	>0,05
<i>Candida bracarensis</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Candida kefir</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Candida krusei</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Corynebacterium amycolatium</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	1	1,2	0	0	>0,05
<i>Corynebacterium striatum</i>	0	0	1	0,6	>0,05

Продолжение Таблицы 12

Вид микроорганизмов	Группа 1 (n)	Группа 1 (%)	Группа 2 (n)	Группа 2 (%)	P, χ^2
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Enterococcus coli</i>	2	2,4	4	2,5	>0,05
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	4,7	9	5,7	>0,05
<i>Escherichia coli</i>	4	4,7	2	1,3	>0,05
<i>Gardnerella leopoldii</i>	1	1,2	2	1,3	>0,05
<i>Gardnerella vaginalis</i>	8	9,5	9	5,7	>0,05
<i>Klebsiella pneumonia</i>	2	2,4	1	0,6	>0,05
<i>Lactobacillus crispatus</i>	10	11,9	27	17,2	>0,05
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1	1,2	0	0	>0,05
<i>Lactobacillus fermentum</i>	1	1,2	2	1,3	>0,05
<i>Lactobacillus gasseri</i>	8	9,5	15	9,5	>0,05
<i>Lactobacillus iners</i>	3	3,6	12	7,6	>0,05
<i>Lactobacillus jensenii</i>	13	15,5	18	11,5	>0,05
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Lactobacillus kefiranofaciens</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Lactobacillus plantarum</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1	1,2	0	0	>0,05
<i>Lactobacillus vaginalis</i>	6	7,1	6	3,8	>0,05
<i>Peptoniphilus harei</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Peptoniphilus spp</i>	1	1,2	0	0	>0,05
<i>Prevotella bivia</i>	1	1,2	2	1,3	>0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Staphylococcus agalactae</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	1,2	0	0	>0,05
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1,2	4	2,5	>0,05
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1,2	1	0,6	>0,05
<i>Staphylococcus hominis</i>	0	0	2	1,3	>0,05
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1,2	5	3,2	>0,05
<i>Streptococcus anginosus</i>	4	4,7	9	5,7	>0,05
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	2	2,4	0	0	>0,05
<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	2	2,4	1	0,6	>0,05

Продолжение Таблицы 12

Вид микроорганизмов	Группа 1 (n)	Группа 1 (%)	Группа 2 (n)	Группа 2 (%)	P, χ^2
<i>Streptococcus salivarius</i>	1	1,2	0	0	>0,05
<i>Streptococcus vestibularis</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Veilonella atypica</i>	0	0	1	0,6	>0,05
<i>Veilonella parvula</i>	0	0	2	1,3	>0,05

При изучении состава микробиоты полости матки было установлено, что рост микрофлоры наблюдался у 52 из 128 пациенток – у 40 пациенток группы с ПЭ (47,6%) и у 12 пациенток группы сравнения (27,3%) ($p=0,03$) (всего – у 40,6% пациенток). ОШ выявления колонизации полости матки микроорганизмами при наличии ПЭ по сравнению с женщинами без патологии эндометрия составил 2,4 (95% ДИ=1,1; 5,5). Всего было выделено 23 вида микроорганизмов, что свидетельствует о более скудном видовом разнообразии микробиоты полости матки по сравнению с цервикальным каналом: 20 видов 9 родов в группе с ПЭ, 10 видов 8 родов в группе без ПЭ.

Видовое и таксономическое разнообразие микробиоты полости матки не отличалось значимо в 2-х группах, хотя было выше в группе с ПЭ: медиана с интерквартильным размахом индекса Шеннона составила 0,98 (0,98-0,98) и 0,69 (0,67-0,69) в группах соответственно (Рисунок 8).

Наиболее часто выявляемыми микроорганизмами в группе ПЭ были микроорганизмы рода *Staphylococcus* (у 20 из 40 пациенток с ростом микрофлоры – 50%), на 2-м месте – микроорганизмы рода *Lactobacillus* (у 15 из 40 пациенток – 37,5%). В группе без ПЭ, наоборот, преобладали микроорганизмы рода *Lactobacillus* (у 5 из 12 пациенток с ростом микрофлоры – 41,7%), из них только у одной – *Lactobacillus iners*, на 2-м месте – микроорганизмы рода *Staphylococcus* (у 3 из 12 пациенток – 25%) (Рисунок 9).

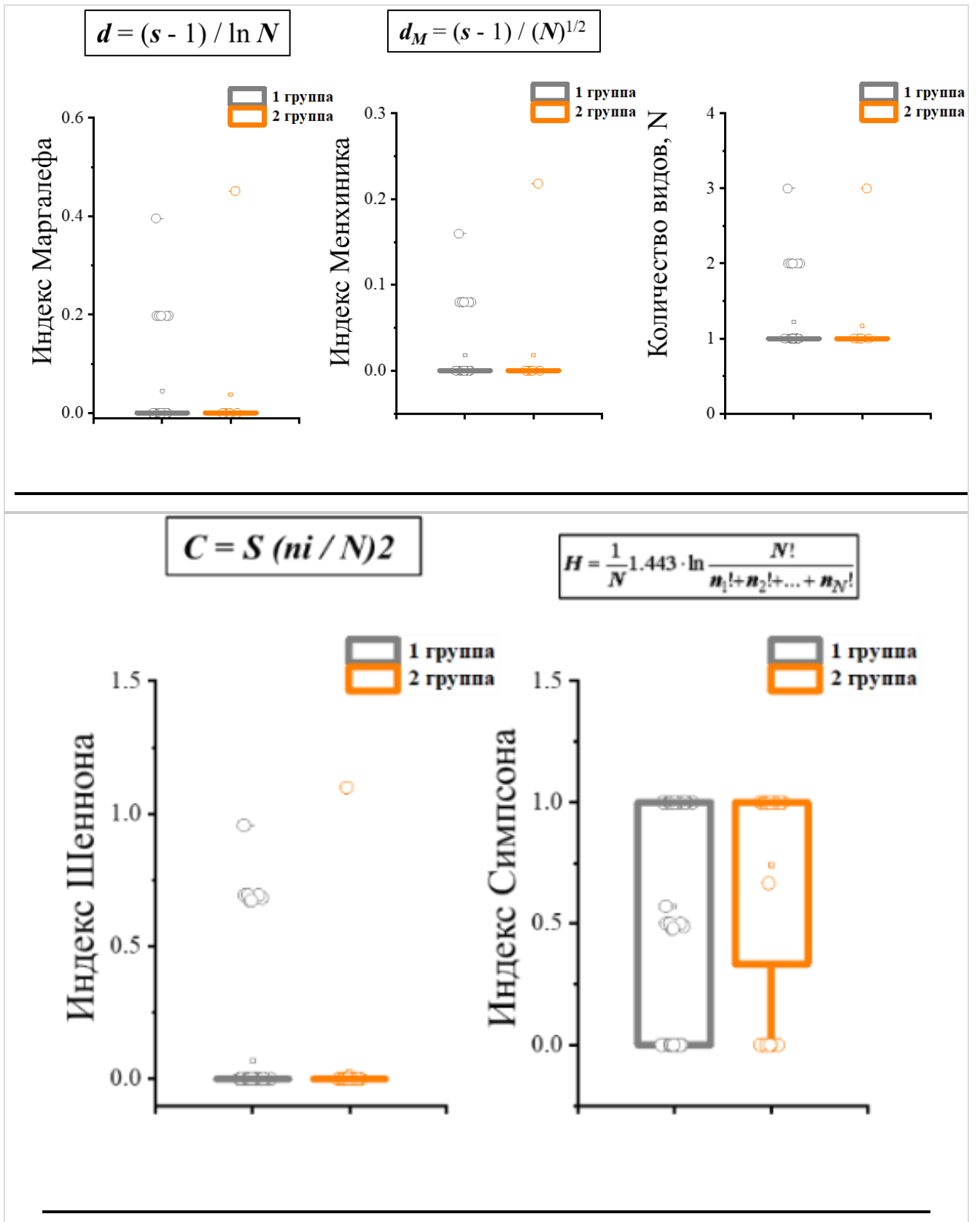
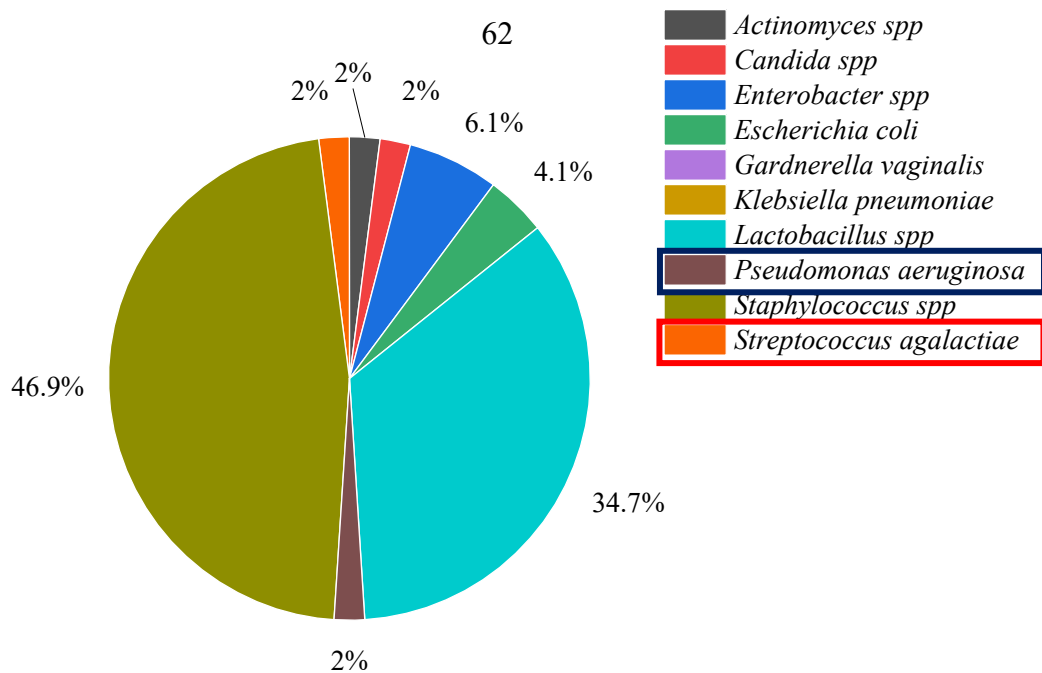
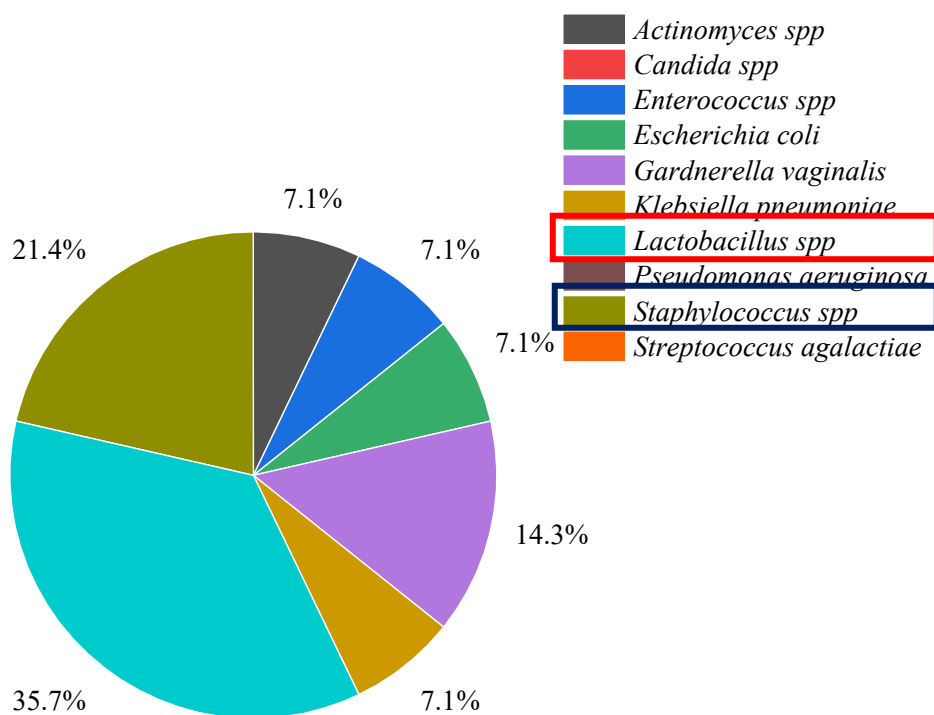


Рисунок 8 - Индексы видового богатства и таксономического разнообразия в микробиоте полости матки у пациенток с полипами эндометрия (группа 1) и группы сравнения (группа 2)



1



2

Рисунок 9 - Видовое разнообразие в микробиоте полости матки у пациенток исследуемых групп: 1 – группа с ПЭ, 2 – группа без ПЭ

При сравнении колонизации полости матки отдельными микроорганизмами выявлена разница в виде большей колонизации *Lactobacillus crispatus* и *Staphylococcus hominis*, а также суммарно всех *Staphylococcus spp.* В группе с ПЭ ($p < 0,05$) (Таблица 13).

Таблица 13 - Колонизация отдельных микроорганизмов в полости матки у пациенток с полипами эндометрия (группа 1) и группы сравнения (группа 2)

Вид микроорганизмов	Группа 1 (n)	Группа 1 (%)	Группа 2 (n)	Группа 2 (%)	P, χ^2
<i>Actinomyces neuii</i>	1	2,0	1	7,1	>0,05
<i>Candida albicans</i>	1	2,0	0	0	>0,05
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	2,0	0	0	>0,05
<i>Enterococcus avium</i>	1	2,0	0	0	>0,05
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	2,0	1	7,1	>0,05
<i>Escherichia coli</i>	2	4,1	1	7,1	>0,05
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0	0	2	14,3	>0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	1	7,1	>0,05
<i>Lactobacillus crispatus</i>	5	10,2	0	0	<0,05
<i>Lactobacillus gasseri</i>	3	6,1	1	7,1	>0,05
<i>Lactobacillus iners</i>	0	0	1	7,1	>0,05
<i>Lactobacillus jensenii</i>	7	14,3	3	21,4	>0,05
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	1	2,0	0	0	>0,05
<i>Lactobacillus sakei</i>	1	2,0	0	0	>0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2,0	0	0	>0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	4,1	0	0	>0,05
<i>Staphylococcus cohnii</i>	1	2,0	0	0	>0,05
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9	18,4	2	14,3	>0,05
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	2,0	1	7,1	>0,05
<i>Staphylococcus hominis</i>	8	16,3	0	0	<0,05
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	2,0	0	0	>0,05
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	2,0	0	0	>0,05
<i>Staphylococcus spp</i>	23	46,9	3	21,4	<0,05
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	2,0	0	0	>0,05

Сравнение колонизации микрофлорой цервикального канала и полости матки представлено в таблице 14. Значимые корреляционные связи слабой силы ($r=0,2-0,4$) были выявлены у 10 из 18 микроорганизмов, найденных в обоих биотопах, у 24 пациенток. Еще 35 видов микроорганизмов были найдены только в одном биотопе.

При анализе флоры каждой пациентки было выявлено, что корреляция между флорой цервикального канала и полостью матки была выявлена у 24 из 52 пациенток (46%), т.е. потенциально обсеменение микрофлорой цервикального канала было возможно в 46% наблюдений. При этом в 54% наблюдений (более чем половине наблюдений) не было выявлено какого-либо соответствия между флорой цервикального канала и полости матки.

Таблица 14 - Корреляционная зависимость между колонизацией отдельными микроорганизмами цервикального канала и полости матки

№	Микроорганизм	Цервикальн ый канал (n)	Полость матки (n)	r	p
1.	<i>Actinomyces neuii</i>	2	2 (1)	0,21	0,016
2.	<i>Actinomyces turisensis</i>	1	-	-	-
3.	<i>Bifidobacterium breve</i>	1	-	-	-
4.	<i>Bifidobacterium longum</i>	1	-	-	-
5.	<i>Candida albicans</i>	7	1	0,28	0,001
6.	<i>Candida bracarensis</i>	1	-	-	-
7.	<i>Candida kefyr</i>	1	-	-	-
8.	<i>Candida krusei</i>	1	-	-	-
9.	<i>Corynebacterium amycolatum</i>	1	-	-	-
10.	<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	1	-	-	-
11.	<i>Corynebacterium striatum</i>	1	-	-	-
12.	<i>Enterobacter cloacae</i>	-	1	-	-
13.	<i>Enterococcus avium</i>	-	1	-	-
14.	<i>Enterococcus casseliflavus</i>	1	-	-	-
15.	<i>Enterococcus coli</i>	6	-	-	-

Продолжение Таблицы 14

№	Микроорганизм	Цервикальн ый канал (n)	Полость матки (n)	r	p
16.	<i>Enterococcus faecalis</i>	13	2	-0,03	0,723
17.	<i>Escherichia coli</i>	6	3	-0,02	0,779
18.	<i>Gardnerella leopoldii</i>	3	-	-	-
19.	<i>Gardnerella vaginalis</i>	17	2	0,28	0,001
20.	<i>Klebsiella pneumonia</i>	3	1	-0,01	0,881
21.	<i>Lactobacillus crispatus</i>	37	5 (4)	0,32	0,000
22.	<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1	-	-	-
23.	<i>Lactobacillus fermentum</i>	3	-	-	-
24.	<i>Lactobacillus gasseri</i>	23	4	0,38	0,000
25.	<i>Lactobacillus iners</i>	15	1	0,22	0,010
26.	<i>Lactobacillus jensenii</i>	31	10 (8)	0,46	0,000
27.	<i>Lactobacillus johnsonii</i>	1	1	-0,07	0,930
28.	<i>Lactobacillus kefiranofaciens</i>	1	-	-	-
29.	<i>Lactobacillus plantarum</i>	1	-	-	-
30.	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1	-	-	-
31.	<i>Lactobacillus sakei</i>	-	1	-	-
32.	<i>Lactobacillus vaginalis</i>	12	-	-	-
33.	<i>Peptoniphilus harei</i>	1	-	-	-
34.	<i>Peptoniphilus sp</i>	1	-	-	-
35.	<i>Prevotella bivia</i>	3	-	-	-
36.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1,0	0,000
37.	<i>Staphylococcus agalactae</i>	1	-	-	-
38.	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2 (1)	0,70	0,000
39.	<i>Staphylococcus capitis</i>	1	-	-	-
40.	<i>Staphylococcus cohnii</i>	-	1	-	-
41.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	11	0,06	0,473
42.	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	2	-0,01	0,908
43.	<i>Staphylococcus hominis</i>	2	8	-0,02	0,765
44.	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	1	-0,07	0,930

Продолжение Таблицы 14

№	Микроорганизм	Цервикальн ый канал (n)	Полость матки (n)	r	p
45.	<i>Staphylococcus warneri</i>	-	1	-	-
46.	<i>Streptococcus agalactiae</i>	6	1	0,18	0,036
47.	<i>Streptococcus anginosus</i>	13	-	-	-
48.	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	2	-	-	-
49.	<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	3	-	-	-
50.	<i>Streptococcus salivarius</i>	1	-	-	-
51.	<i>Streptococcus vestibularis</i>	1	-	-	-
52.	<i>Veilonella atypica</i>	1	-	-	-
53.	<i>Veilonella parvula</i>	2	-	-	-

Таким образом, колонизация полости матки микроорганизмами отмечалась у 40,6% пациенток, при этом как численность бактерий, так и видовое, и таксономическое разнообразие полости матки было меньше по сравнению с цервикальным каналом. Более чем в половине случаев не было выявлено корреляционных зависимостей между микробиотой полости матки и цервикального канала. При наличии ПЭ по сравнению с нормой рост микроорганизмов в полости матки наблюдался в 2,4 раза чаще (ОШ=2,4; 95% ДИ=1,1; 5,5). Видовое разнообразие было выше у пациенток с ПЭ по сравнению с группой сравнения как в цервикальном канале (24 и 14 видов соответственно), так и в полости матки (10 и 4 вида соответственно). При этом преобладающими видами в полости матки при ПЭ были микроорганизмы рода *Staphylococcus* (50%), на 2-м месте – микроорганизмы рода *Lactobacillus* (37,5%). В группе без ПЭ, наоборот, преобладали микроорганизмы рода *Lactobacillus* (41,7%), а 2-м месте – микроорганизмы рода *Staphylococcus* (25%).

3.6. Антибиотикопрофилактика при хирургическом удалении полипов эндометрия

ХЭ, согласно морфологическому заключению, был диагностирован у 23 пациенток с ПЭ (27,4%). Колонизация микроорганизмами полости матки

отмечалась у 40 (47,6%) пациенток с ПЭ, у пациенток с ХЭ в 100% наблюдений. При сравнении особенностей микробиоты полости матки у пациенток с ПЭ с и без ХЭ было установлено, что у пациенток с ХЭ значимо чаще выявлялись микроорганизмы рода *Staphylococcus* ($p < 0,001$, ОШ=22,3, 95% ДИ=7,3-68,4), в том числе *Staphylococcus aureus* ($p = 0,01$) (Таблица 15).

Таблица 15 - Микробиота полости матки у пациенток с полипами эндометрия в зависимости от наличия хронического эндометрита

Микроорганизмы	ХЭ+, n=23	ХЭ-, n=61	P, χ^2
<i>Candida albicans</i>	0	1 (1,6%)	0,53
<i>Actinomyces neuii</i>	1 (4,3%)	0	0,10
<i>Escherichia coli</i>	1 (4,3%)	1 (1,6%)	0,46
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	1 (1,6%)	0,53
<i>Enterococcus avium</i>	1 (4,3%)	0	0,10
микроорганизмы рода <i>Staphylococcus</i>	15 (65,2%)	5 (8,2%)	<0,001
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8 (34,7%)	1 (1,6%)	<0,001
<i>Staphylococcus hominis</i>	4 (17,4%)	4 (6,5%)	0,26
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (8,7%)	0	0,01
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (4,3%)	0	0,10
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1 (4,3%)	0	0,10
<i>Staphylococcus cohnii</i>	1 (4,3%)	0	0,10
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (4,3%)	0	0,10
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	1 (1,6%)	0,53
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (4,3%)	0	0,10
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (4,3%)	0	0,10
микроорганизмы рода <i>Lactobacillus</i>	5 (21,7%)	10 (16,4%)	0,57
<i>Lactobacillus jensenii</i>	2 (8,7%)	5 (8,2%)	0,19
<i>Lactobacillus sakei</i>	1 (4,3%)	0	0,10
<i>Lactobacillus crispatus</i>	0	5 (8,2%)	0,57
<i>Lactobacillus gasseri</i>	2 (8,7%)	1 (1,6%)	0,19
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	1 (4,3%)	0	0,10

Был проведен анализ частоты рецидива ПЭ через 12-18 месяцев у всех пациенток в зависимости от назначения АБ-профилактики с учетом наличия ХЭ и

микробиоты в полости матки. Частота рецидива составила 25% (21 случай), из них 9 (39,1%) на фоне ХЭ и 12 (19,7%) у пациенток без ХЭ ($p=0,09$, ОШ=2,8, 95% ДИ=0,9; 8,4). В целом в группах 1 и 2 не было выявлено значимой разницы в частоте рецидива ПЭ (19% и 31% соответственно, $p=0,21$) (Рисунок 10).

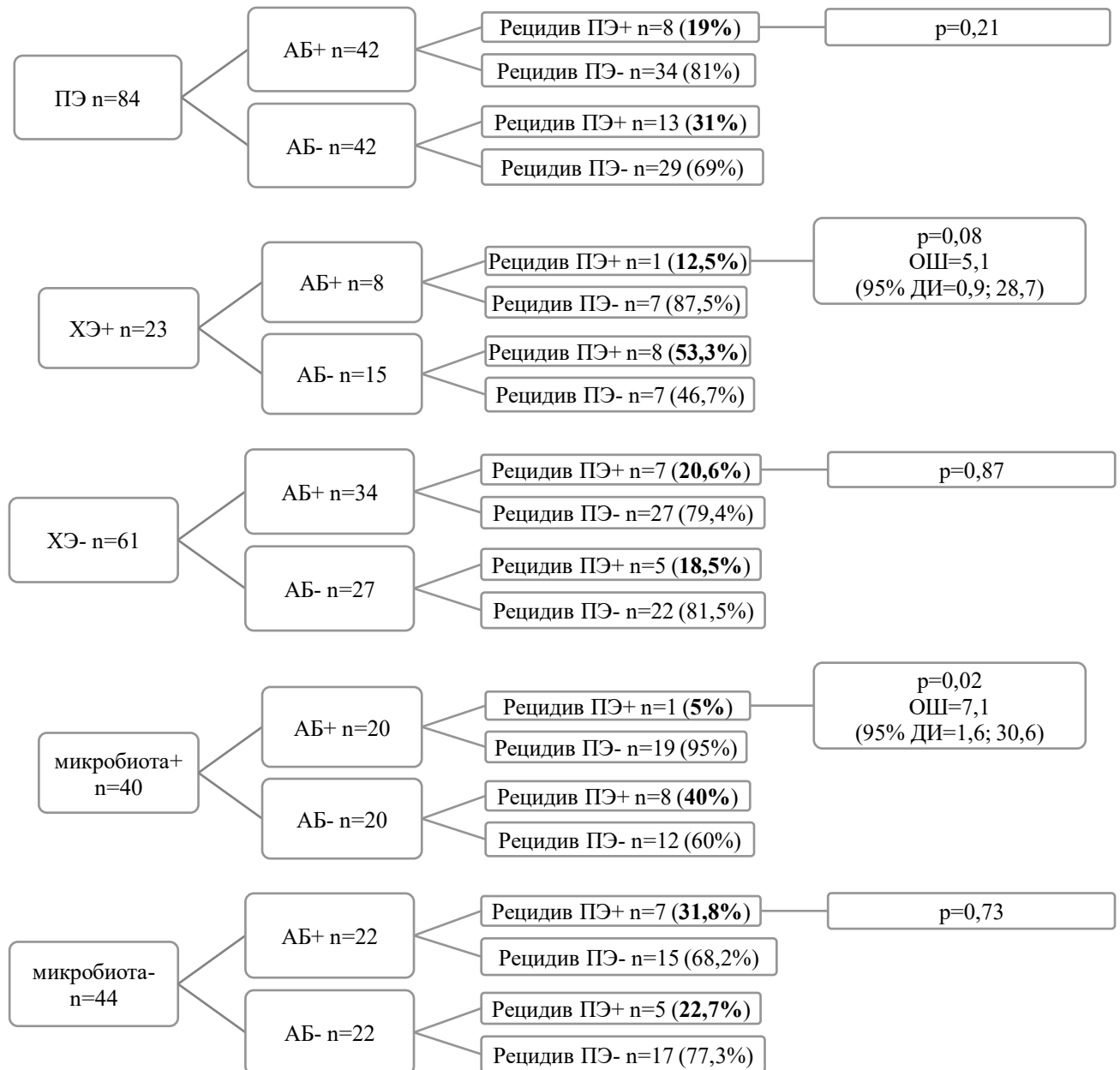


Рисунок 10 - Частота рецидивирования полипов эндометрия в зависимости от АБ-профилактики при полипэктомии у пациенток с полипами эндометрия в зависимости от наличия хронического эндометрита и микробиоты полости матки

При стратификации на подгруппы в зависимости от наличия ХЭ было выявлено, что в группе без ХЭ частота рецидивов не различалась вне зависимости от назначения АБ (20,6% и 18,5% соответственно), а в группе ХЭ была в 5 раз выше при отсутствии назначения АБ: 12,5% в группе АБ и 53,3% в группе без АБ ($p=0,08$).

При стратификации на подгруппы в зависимости от наличия микробиоты в полости матки, аналогично, при отсутствии микробиоты частота рецидивов не различалась вне зависимости от назначения АБ (31,8% и 22,7% соответственно), а в группе с ростом микрофлоры в полости матки была в 7 раз выше при отсутствии назначения АБ: 5% в группе АБ и 40% в группе без АБ ($p=0,02$).

Таким образом, ХЭ был выявлен у 23 (27,4%) пациенток с ПЭ. У пациенток с ХЭ значимо чаще выявлялись микроорганизмы рода *Staphylococcus* ($p<0,001$, ОШ=22,3, 95% ДИ=7,3-68,4), в том числе *Staphylococcus aureus* ($p=0,01$). Частота рецидивов в течение 12-18 месяцев составила 25% (21 случай), из них 9 (39,1%) на фоне ХЭ и 12 (19,7%) у пациенток без ХЭ ($p=0,09$, ОШ=2,8, 95% ДИ=0,9; 8,4). При наличии ХЭ частота рецидивов была в 5 раз выше при отсутствии назначения АБ ($p=0,08$), а при наличии роста микрофлоры в полости матки – в 7 раз выше при отсутствии назначения АБ ($p=0,02$).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ПЭ занимают лидирующее место среди внутриматочной патологии и выявляются при гистероскопии у 6-27% женщин в зависимости от наличия жалоб [104], [116]. Они играют значимую роль в нарушении репродуктивной функции и качестве жизни женщины [55], [44]. ПЭ характеризуются высокой частотой рецидивирования, что приводит к многократным хирургическим вмешательствам, повышающим риск формирования внутриматочных синехий и бесплодия [134]. Исследования по выявлению причин развития и рецидивирования ПЭ и эффективности связанной с этим этиологически направленной терапии и профилактики развития ПЭ имеют высокую актуальность.

В связи с актуальностью проблемы было проведено исследование, целью которого явилось разработать персонафицированный алгоритм ведения пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста с ПЭ, направленный на снижение частоты рецидивов, с учетом клинико-анамнестических данных и микробиоты полости матки

На 1-м этапе исследования были изучены факторы риска развития ПЭ и их рецидива. Было выявлено, что данными факторами являются состояния, связанные с внутриматочными вмешательствами и развитием эндометрита, а именно - наличие и число выскабливаний полости матки в анамнезе, в том числе при полипэктомии, переносы эмбрионов в программах ВРТ (ОШ=3,4; 95% ДИ=1,1-11,3), перенесенный эндометрит (ОШ=2,6; 95% ДИ=0,8-7,8), использование внутриматочного контрацептива в анамнезе (ОШ=7,2; 95% ДИ=1,2-58,3). При наличии выскабливаний полости матки шансы развития полипов эндометрия увеличивались в 2,1 раза (ОШ=2,1; 95% ДИ=0,9-4,7), а их рецидива – в 14,9 раз (ОШ_{кор}= 14,9; 95% ДИ=3,3; 67,2). Наши данные согласуются с данными других исследований, в которых было показано, что ХЭ в несколько раз увеличивает риск рецидива ПЭ. По данным исследования Vitagliano A, et al. (2021), объединившим результаты 8 обсервационных исследований с включением 3225 женщин, при наличии ПЭ общая распространенность ХЭ составила 51,35% (95% ДИ = 27,24 –

75,13%), при этом шансы наличия ХЭ при ПЭ увеличивался в 3 раза (ОШ=3,07, 95% ДИ = 1,59 -5,95) [24]. По данным Huang J, et al. (2024) рецидив ПЭ после резекции полипа был более чем в 3 раза чаще у пациенток с ХЭ по сравнению с пациентками без ХЭ (ОШ=3,10; 95% ДИ = 1,84-5,23) [40]. По данным Qu D, et al. (2023) частота рецидивов ПЭ через год после их хирургического удаления составила 26,6% (95% ДИ = 15,8 – 37,4%) у пациенток с ХЭ и 9,5% (95% ДИ = 5,0 – 14,0%) у пациенток без ХЭ, т.е. был также в 3 раза выше (ОШ=3,08, 95% ДИ = 1,56 – 6,09) [39]. Нами не были найдены в литературе указания на прямое влияние таких факторов, как выскабливания полости матки, переносы эмбрионов в программах ВРТ и использование внутриматочного контрацептива в анамнезе на риск развития или рецидива ПЭ, однако все эти факторы могут увеличивать вероятность развития ХЭ, так как являются инвазивными внутриматочными вмешательствами, нарушающими цервикальный барьер. Есть данные литературы, указывающие на влияние других факторов, ассоциированных с ХЭ, на развитие ПЭ, таких как аденомиоз, ИППП, гидросальпинкс [150].

Другими факторами риска формирования ПЭ, описанными в литературе, является: ожирение, длительный прием МГТ и прием тамоксифена [104], [52], [151], [113].

Ожирение может влиять на развитие ПЭ за счет развития метаболического синдрома, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и, как следствие, повышения пролиферативной активности ткани ПЭ [7]. В исследовании Dreisler E, et al. (2009) у женщин в постменопаузе наличие избыточной массы тела увеличивало риск ПЭ в 2 раза (ОШ=2,06, 95% ДИ = 1,12 – 3,79) [52]. В исследовании Weigel GM, et al. (2024) ОШ ПЭ при избыточной массе тела составил 1,06 (95% ДИ = 1,01 – 1,12) [113]. В исследовании Huang J. et al. (2025) избыточная масса тела увеличивала риск ПЭ с неатипической гиперплазией эндометрия в анамнезе в 1,3 раза (ОШ=1,33, 95% ДИ = 1,11 – 1,61) [150]. Наши данные соответствуют данным исследованиям - пациенток с избыточной массой тела было в 1,5 раза больше, с ожирением – в 2 раза больше в группе ПЭ, но данные различия не достигли статистически значимой разницы ввиду малых значений.

В нашем исследовании пациентки с полипами эндометрия не принимали гормональную терапию, поэтому нельзя было сделать выводы о влиянии различных видов гормональной терапии на развитие и рецидивы ПЭ. При этом во многих исследованиях показано как защитное, так и негативное влияние различных видов гормональной терапии на развитие ПЭ, что связано с экспрессией в тканях ПЭ рецепторов с эстрадиола и прогестерона. Доказано, что назначение селективного модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена увеличивает риск возникновения ПЭ [133], который несмотря на оказываемый антиэстрогеновый эффект на молочные железы, имеет проэстрогеновое влияние на костную ткань, эпителий влагалища и эндометрий. Прием ИГТ также оказывает влияние на пролиферативную активность эндометрия. Так, в исследовании Oguz S, et al. (2005) было выявлено, что прием препаратов с гестагенным компонентом с высокой антиэстрогеновой активностью играет защитную роль в развитии ПЭ [151].

На 2-м этапе исследования проводилась оценка ПЭ при ультразвуковом исследовании. Основным критерием отбора пациентов было наличие ПЭ на 5-7 день менструального цикла по УЗИ с ЦДК. Условие наличия питающего сосуда при цветовом доплере определяло хирургическую тактику, так как, согласно литературным данным ЦДК, увеличивает чувствительность диагностики ПЭ за счет визуализации кровотока в ножке ПЭ [46]. В случае отсутствия кровотока в патологическом очаге при УЗИ с ЦДК, проводилось динамическое наблюдение пациентки, так как хирургические вмешательства при сомнениях о наличии патологии в полости матки по данным УЗИ с ЦДК, приводят к гипердиагностике и излишней хирургической агрессии. Помимо кровотока проводилась оценка размера, локализации и количества ПЭ. Средний размер ПЭ составлял 8 мм, преобладали ПЭ средних размеров, которые были преимущественно расположены в средней трети матки по передней или задней ее стенке. Было отмечено, что у пациенток с рецидивом ПЭ в дальнейшем отмечалось большее число ПЭ больших размеров (42,9% по сравнению с 33,3%).

На 3-м этапе были оценены клинические проявления у пациенток с ПЭ. Основными жалобами были ОМК, ММК и бесплодие, значимо чаще

встречающиеся, чем в группе сравнения. Согласно литературным данным, различные варианты АМК занимают лидирующее место в клинических проявлениях ПЭ [44]. Наличие меноррагии было напрямую связано с размером полипа ($r=0,22$, $p=0,04$), наибольшее клинические проявления имели ПЭ более 10 мм. Полученные данные совпадают с данными других исследований. Так, по данным Wolfman et al. (2018) в перименопаузальном периоде более 80% ПЭ манифестирует АМК [160]. Не имели жалоб на АМК $\frac{1}{4}$ пациенток с ПЭ, не имели вообще никаких жалоб только 7,1%.

Второй по распространенности жалобой является бесплодие, в структуре которого доля ПЭ достигает $\frac{1}{3}$, а полипэктомия увеличивает вероятность наступления беременности [55]. Причиной бесплодия при ПЭ может быть нарушение рецептивности эндометрия за счет повышенной концентрации воспалительных цитокинов [140] и гликоделина [124], избыточной активности матриксных метталопроотеиназ, снижения экспрессии генов HOXA-10 и 11, отвечающих за рецептивность эндометрия при имплантации плодного яйца [117], [1], а также снижение экспрессии медиаторов имплантации, таких как фактор некроза опухоли (TNF α) и инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1) [100].

Было показано, что полипэктомия увеличивает вероятность наступления беременности [55]. В ряде исследований у пациенток, которым была проведена полипэктомия, вероятность наступления беременности была в два раза выше, чем у пациенток из контрольной группы, которым полипэктомия не проводилась [61], [77]. В исследовании Kalamprokas T, et al. (2012) после удаления ПЭ у 40,7% женщин наступила беременность после внутриматочной инсеминации, тогда как в контрольной группе женщин, которым полипэктомия не проводилась, беременность наступила лишь в 22,3% случаев (19 из 85 пациенток) [62]. Есть данные о влиянии размера ПЭ на исходы программ ВРТ. В исследовании Ghaffari F, et al. (2016) показано, что полипэктомия перед переносом эмбрионов улучшает перинатальные исходы [76]. В нашем исследовании бесплодие было связано с наличием ПЭ в анамнезе: у 42 пациенток с бесплодием полипэктомия была

проведена у 17 (40,5%) человек, тогда как у пациенток без бесплодия - только у 16 (18,6%) ($p=0,007$).

Бесплодие может зависеть от расположения ПЭ в полости матки и числа ПЭ. В исследовании Yanaihara A, et al. была выявлена корреляция между расположением ПЭ и наступлением беременности после полипэктомии: маточно-трубное соединение - 57,4%, задняя стенка матки - 28,5%, передняя стенка матки - 14,8%, боковая стенка матки - 18,8%, множественные ПЭ - 40,3% [93]. Напротив, в исследовании Karakuş SS, et al. ЧНБ после полипэктомии составила 41,7% для множественных полипов, 30,8% для полипов зоны перешейка, 28,6% для полипов передней стенки, 22,2% для полипов задней стенки матки и 11,8% для полипов дна матки, т.е. не было выявлено зависимости ЧНБ от локализации ПЭ, его размеров, количества и наступления беременности [122]. Такие же выводы были получены в исследовании Lórinč J, et al. [141]. В нашем исследовании не было получено данных о связи расположения ПЭ в полости матки и частотой бесплодия.

Рецидивы ПЭ могут влиять на распространенность бесплодия в данной группе пациенток. При сравнении групп пациенток в зависимости от развития рецидива ПЭ в нашем исследовании пациентки с рецидивом ПЭ в 2,2 раза чаще жаловались на бесплодие, хотя разница была погранично значимой.

На 4-м этапе был изучен микробный состав полости матки. Колонизация полости матки микроорганизмами отмечалась у 40,6% пациенток. В литературе уже накоплено достаточное количество данных, подтверждающих нестерильность полости матки как при патологии, так и в норме [9], [20], [45], [36], [70], [146], [98], [78]. Также в ранее проведенных исследованиях было показано, что по сравнению с микробиотой влагалища и шейки матки, в микробиоте эндометрия численность бактерий уменьшается примерно на 2-4 порядка, в то время как бактериальное разнообразие увеличивается [147], [110], [43], [18]. Согласно нашим данным, численность бактерий, действительно, была меньше в полости матки, но при этом видовое и таксономическое разнообразие полости матки также было менее выражено. При анализе связи микробиоты полости матки и цервикального канала более чем в половине случаев не было выявлено корреляционных зависимостей.

Таким образом, в очередной раз подтверждено, что микробиота эндометрия не идентична микробиоте влагалища и цервикального канала и обладает своим собственным, уникальным микробным составом. При сравнении доминирования *Lactobacillus* в полости матки и в цервикальном канале отмечена в 3 раза более низкая относительная численность *Lactobacillus* в эндометрии по сравнению с шейкой матки, что согласуется с данными литературы [58], [67].

В нашем исследовании основной научный интерес представлял сравнительный анализ микробиоты полости матки у пациенток с ПЭ и без патологии эндометрия. Ряд исследований уже показал важность микробиоты матки для развития болезней женской репродуктивной системы, в частности гиперплазии эндометрия и аденомиоза [146], [42], [57], [32], [99], [83]. В отношении ПЭ имеются единичные исследования. Есть данные о том, что по сравнению со здоровыми женщинами, у женщин с ПЭ изменение состава микробиоты полости матки в основном обусловлено увеличением частоты выявления вагинальных бактерий, таких как *Lactobacillus* [110], [29]. Патогенетически *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* могут способствовать миграции и пролиферации клеток, что приводит к локальной гиперплазии эндометрия и образованию ПЭ [108]. В нашем исследовании было выявлено, что при наличии ПЭ по сравнению с нормой рост микроорганизмов в полости матки наблюдался в 2,4 раза чаще (ОШ=2,4; 95% ДИ=1,1; 5,5). Видовое разнообразие было выше у пациенток с ПЭ по сравнению с группой сравнения как в цервикальном канале (24 и 14 видов соответственно), так и в полости матки (10 и 4 вида соответственно). При этом преобладающими видами в полости матки при ПЭ были микроорганизмы рода *Staphylococcus* (50%), на 2-м месте – микроорганизмы рода *Lactobacillus* (37,5%). В группе без ПЭ, наоборот, преобладали микроорганизмы рода *Lactobacillus* (41,7%), а 2-м месте – микроорганизмы рода *Staphylococcus* (25%). Мы производили забор с минимальным риском обсеменения содержимым из цервикального канала и влагалища для достоверности полученного материала.

Так как существует корреляция между фазой менструального цикла и микробиологическим составом эндометрия [9], [97], в нашем исследовании забор

материала проводился в 1-й фазе менструального цикла или на фоне АМК при его наличии. В исследовании Kadogami D, et al. (2020) описано, что по окончании менструации отмечено минимальное содержание *Lactobacillus*, включая трансформацию микробиоты с преобладанием *L. crispatus* в микробиоту с преобладанием *L. iners*, в то время как в преовуляторный период зарегистрировано наибольшее содержание *Lactobacillus* в микробиоте эндометрия [95].

На 5-м этапе был проанализирован риск рецидива ПЭ через 12-18 месяцев после хирургического лечения в изучаемой группе пациенток. Частота рецидивов в течение 12-18 месяцев составила 25% (21 случай), из них 9 (39,1%) на фоне ХЭ и 12 (19,7%) у пациенток без ХЭ ($p=0,09$, ОШ=2,8, 95% ДИ=0,9; 8,4). В нашем исследовании ХЭ был выявлен у 23 (27,4%) пациенток с ПЭ. ХЭ ассоциирован с ПЭ, и по данным литературы диагностируется в 27%-86% случаев [69], [135], [112], [60]. Это подтверждено данными мета-анализа 2021 г., в котором было показано, что общая распространенность ХЭ составила 51,3% (95% ДИ 27,2-75,1%), и была выше у женщин с ПЭ в 3 раза (ОШ 3,1, 95% ДИ 1,6-5,9). [24]. Есть также данные о том, что риск рецидивирования ПЭ в 2,5-5,2 выше при наличии ХЭ [39], [40], [114]. При этом есть противоположные данные, в которых при проведении менделевского рандомизационного исследования и использования обобщенной статистики исследований геномных ассоциаций (GWAS) в европейской популяции не было выявлено связи ХЭ и ПЭ [25].

Колонизация микроорганизмами полости матки отмечалась у 40 (47,6%) пациенток с ПЭ, а у пациенток с ХЭ в 100% наблюдений, что соответствует данным литературы о нестерильности полости матки как в норме, так и при патологии [9], [20], [45], [36], [70], [146], [98]. Преобладающими видами при ПЭ были микроорганизмы рода *Staphylococcus* (50%) и *Lactobacillus* (37,5%). При ХЭ микроорганизмы рода *Staphylococcus* в 22 раза чаще выявлялись по сравнению с женщинами без ХЭ ($p<0,001$, ОШ=22,3, 95% ДИ=7,3-68,4).

Несмотря на частое сочетание ПЭ и ХЭ, а также доказанную нестерильность полости маки при данной патологии, назначение АБ-профилактики или АБ-терапии при хирургическом удалении ПЭ тем не менее не рекомендовано отечественными

и зарубежными профессиональными ассоциациями [5], [12], [101], [71]. В ряде исследований была доказана неэффективность назначения АБ пациенткам с ПЭ и ХЭ в отношении восстановления после полипэктомии и наступления беременности в дальнейшем [19]. При этом есть и противоположные данные, указывающие на целесообразность назначения АБ при хирургическом лечении ПЭ [13], увеличении риска рецидива ПЭ при наличии ХЭ [39], и увеличении частоты наступления беременности при АБ-терапии ХЭ у женщин с бесплодием [54] и множественными неудачами имплантации [92]. Стоит отметить, что в исследованиях, где проводилась антибиотикопрофилактика, подбор терапии проходил эмпирическим путем, но несмотря на это, исходы ЭКО, беременности, живорождения имели лучшие результаты, чем у пациентов без антибиотикотерапии [21]. В нашем исследовании в общей группе пациенток не было выявлено значимой разницы в частоте рецидивов ПЭ (19% и 31% соответственно, $p=0,21$), что соответствует данным литературы. Однако при стратификации на подгруппы в зависимости от наличия ХЭ и роста микрофлоры в полости матки, при наличии ХЭ частота рецидивов была в 5 раз выше при отсутствии назначения АБ ($p=0,08$), а при наличии роста микрофлоры в полости матки - в 7 раз выше при отсутствии назначения АБ ($p=0,02$).

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полипы эндометрия на сегодняшний день сохраняют лидирующее место среди всей внутриматочной патологии. Они оказывают негативное влияние на качество жизни женщины любого возраста, являются причиной аномальной маточных кровотечений, бесплодия и невынашивания беременности. Высокий процент рецидивирования ПЭ влечет за собой необходимость повторных внутриматочных вмешательств, тем самым повышая риск отдаленных осложнений, в частности развития хронического эндометрита. Тем не менее, до сих пор нет единой точки зрения о патогенезе возникновения ПЭ, и, как следствие, универсальных методов лечения и профилактики их рецидивирования.

В настоящем исследовании были изучены факторы риска развития ПЭ, выявлена взаимосвязь между ХЭ, развитием и рецидивированием ПЭ. Был изучен состав микробиоты полости матки и цервикального канала при ПЭ с учетом наличия ХЭ. Разработана методика забора материала из полости матки с минимальной контаминацией забранного биоматериала, которая позволила в более чем в половине случаев не выявить корреляционных зависимостей между микробиотой полости матки и цервикального канала. Проанализирована взаимосвязь между предоперационной антибиотикопрофилактикой, составом микробиоты полости матки и рецидивированием полипов эндометрия.

В ходе исследования были получены данные о том, что в полости матки рост микроорганизмов выявлялся у 40,6% пациенток, при этом численность бактерий, видовое и таксономическое разнообразие полости матки было меньше по сравнению с цервикальным каналом. На фоне ПЭ рост микрофлоры отмечался в 2,4 раза чаще, а видовое разнообразие было выше по сравнению с нормой как в цервикальном канале, так и в полости матки. Преобладающими видами при ПЭ были микроорганизмы рода *Staphylococcus* (50%) по сравнению с *Lactobacillus* (37,5%), при отсутствии полипов эндометрия - *Lactobacillus* (41,7%) по сравнению со *Staphylococcus* (25%).

Рецидивы ПЭ через 12-18 месяцев после хирургического лечения выявлялись были выявлены у $\frac{1}{4}$ пациенток и были в 2,8 раз чаще при наличии ХЭ, у которых колонизация микроорганизмами полости матки отмечалась в 100% наблюдений. Преобладающими видами были микроорганизмы рода *Staphylococcus*, которые в 22 раза чаще выявлялись у пациенток с ХЭ.

Назначение антибиотикопрофилактики при хирургическом лечении в целом не повлияло значительно на частоту рецидивов через 12-18 месяцев после лечения, однако снизило частоту рецидивов в 5 раз при наличии ХЭ и в 7 раз – при росте микрофлоры в полости матки. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности предоперационной антибиотикопрофилактики перед хирургическим лечением ПЭ, в особенности, при наличии ХЭ.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток, включенных в исследование, фактором риска развития полипов эндометрия и их рецидивов было наличие и число выскабливаний полости матки в анамнезе, в том числе при полипэктомии. При наличии выскабливаний полости матки шансы развития полипов эндометрия увеличивались в 2,1 раза (ОШ=2,1; 95% ДИ=0,9-4,7), а их рецидивов – в 14,9 раз (ОШ_{кор}= 14,9; 95% ДИ=3,3; 67,2). Также на рецидивы полипов эндометрия влияли переносы эмбрионов в программах ВРТ (ОШ=3,4; 95% ДИ=1,1-11,3), перенесенный эндометрит (ОШ=2,6; 95% ДИ=0,8-7,8) и использование внутриматочного контрацептива в анамнезе (ОШ=7,2; 95% ДИ=1,2-58,3).

2. Основными жалобами пациенток с полипами эндометрия были обильные менструальные кровотечения, межменструальные кровотечения и бесплодие. Обильные менструальные кровотечения были связаны с большими размерами полипов эндометрия, бесплодие в 2,2 раза чаще отмечалось при рецидивирующих полипах. Не было выявлено связи клинических проявлений полипов эндометрия, их морфологическим видом и наличием хронического эндометрита. Наличие меноррагии было напрямую связано с размером полипа ($r=0,22$, $p=0,04$).

3. Колонизация полости матки микроорганизмами отмечалась у 40,6% пациенток, при этом численность бактерий, видовое и таксономическое разнообразие полости матки было меньше по сравнению с цервикальным каналом. Более чем в половине случаев не было выявлено корреляционных зависимостей между микробиотой полости матки и цервикального канала.

4. При наличии полипов эндометрия рост микроорганизмов в полости матки наблюдался в 2,4 раза чаще (ОШ=2,4; 95% ДИ=1,1; 5,5), а видовое разнообразие было выше по сравнению с нормой как в цервикальном канале (24 и 14 видов соответственно), так и в полости матки (10 и 4 вида соответственно). Преобладающими видами при полипах эндометрия были микроорганизмы рода *Staphylococcus* (50%) по сравнению с *Lactobacillus* (37,5%), при отсутствии полипов эндометрия - *Lactobacillus* (41,7%) по сравнению со *Staphylococcus* (25%).

5. Частота рецидивов полипов эндометрия через 12-18 месяцев после хирургического лечения составила 25% и была в 2,8 раз чаще на фоне хронического эндометрита (ОШ=2,8, 95% ДИ=0,9; 8,4). Колонизация микроорганизмами полости матки отмечалась у 100% пациенток с хроническим эндометритом. Преобладающими видами были микроорганизмы рода *Staphylococcus*, которые в 22 раза чаще выявлялись у пациенток с хроническим эндометритом (ОШ=22,3, 95% ДИ=7,3-68,4). У пациенток с полипами эндометрия назначение

6. У пациенток с полипами эндометрия назначение антибиотикопрофилактики при хирургическом лечении в целом не повлияло значительно на частоту рецидивов через 12-18 месяцев после лечения, однако снизило частоту рецидивов в 5 раз при наличии хронического эндометрита и в 7 раз – при росте микрофлоры в полости матки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наблюдении женщин врачом-акушером-гинекологом, в том числе в рамках диспансеризации или диспансерного наблюдения, следует учитывать факторы риска развития и рецидивов полипов эндометрия, которые включают внутриматочные вмешательства, с целью их минимизации.

2. В рамках диспансеризации женщин для оценки репродуктивного здоровья следует активно оценивать такие клинические симптомы как аномальные маточные кровотечения или бесплодие/ привычный выкидыш даже при отсутствии жалоб и проводить УЗИ органов малого таза с целью исключения внутриматочной патологии, в том числе полипов эндометрия.

3. При полипэктомии рекомендована антибиотикопрофилактика, что подтверждается снижением частоты рецидивов полипов эндометрия у пациенток при наличии признаков хронического эндометрита по данным морфологического заключения, и с ростом микрофлоры в полости матки, выявляемой в 40,6% наблюдений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБ - антибиотик

ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза

ВМК - внутриматочный контрацептив

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

ГРС - гистерорезектоскопия

ДДМЖ - доброкачественная дисплазия молочных желез

ДИ - доверительный интервал

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИМТ - индекс массы тела

ИППП - инфекции, передаваемые половым путем

КОК - комбинированный оральные контрацептивы

МГТ - менопаузальная гормональная терапия

ММК - межменструальные кровотечения

М-ЭХО - срединное маточное ЭХО

ОМК - обильные маточные кровотечения

ОШкор - скорректированное отношение шансов

ПЭ - полип эндометрия

СПЯ - синдром поликистозных яичников

УЗИ - ультразвуковое исследование

ХЭ - хронический эндометрит

ЧНБ - частота наступления беременности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аномальное гиперметилование генов HOXA10 и HOXA11 при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом / Г. Т. Сухих, А. И. Осипьянц, Л. И. Мальцева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 12. – С. 69–74.
2. Ванакова, А. И. Роль микробиоты полости матки в генезе полипов эндометрия / А. И. Ванакова, Н. В. Долгушина, Т. В. Припутневич // *Акушерство и гинекология*. – 2023. – № 11. – С. 43–47.
3. Влияние антибиотикопрофилактики при гистерорезектоскопии на рецидивирование полипов эндометрия / А. И. Ванакова, Н. В. Долгушина, П. А. Денисов [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2025. – № 2. – С. 59–67.
4. Микробиота полости матки и ее влияние на репродуктивные исходы / Л. К. Кебурия, В. Ю. Смольникова, Т. В. Припутневич, В. В. Муравьева // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 2. – С. 22–27.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации: офиц. сайт. Клинические рекомендации "Полипы эндометрия" [Электронный ресурс] /– 2023. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/764_1 (дата обращения: 12.03.2026).
6. Особенности микробиоты полости матки у пациенток с полипами эндометрия / А. И. Ванакова, Н. В. Долгушина, П. А. Денисов [и др.] // *Вестник РГМУ*. – 2025. – № 1. – С. 36–42.
7. Рымашевский, А. Н. Гормональные и метаболические особенности у женщин с полипами эндометрия и ожирением в постменопаузе / А. Н. Рымашевский, С. В. Воробьев, Ю. А. Андрющенко // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 9–3. – С. 496–500.
8. Современный взгляд на ведение пациенток с полипами эндометрия / А. С. Хачатрян, Ю. Э. Доброхотова, И. Ю. Ильина, Н. С. Каштанова // *РМЖ. Мать и дитя*. – 2024. – Т. 7, № 1. – С. 35–40.
9. "Iron triangle" of regulating the uterine microecology: Endometrial microbiota, immunity and endometrium / N. Zhu, L. Yang, H. Zhang, J. Shi // *Frontiers in*

Immunology. – 2022. – Vol. 13, Art. 928475.

10. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women / B. A. Wee, M. Thomas, E. S. Sweeney [et al.] // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2018. – Vol. 58, № 3. – P. 341–348.

11. A role for the endometrial microbiome in dysfunctional menstrual bleeding / E. S. Pelzer, J. A. Willner, M. Buttini, I. G. Huygens // *Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology*. – 2018. – Vol. 111, № 6. – P. 933–943.

12. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Endometrial Polyps // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 3–10.

13. Additional dydrogesterone for the treatment of chronic endometritis treated with antibiotic in premenopausal women with endometrial polyps: a retrospective cohort study / Y. Liu, H. Chen, L. Zhou [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 435.

14. Altered Gene Expression Encoding Cytochines, Grow Factors and Cell Cycle Regulators in the Endometrium of Women with Chronic Endometritis / E. Cicinelli, R. Tinelli, A. Lepera [et al.] // *Diagnostics*. – 2021. – Vol. 11, № 3. – P. 471.

15. Analysis of endometrial lavage microbiota reveals an increased relative abundance of the plastic-degrading bacteria *Bacillus pseudofirmus* and *Stenotrophomonas rhizophila* in women with endometrial cancer/endometrial hyperplasia / A. Chao, C. Y. Huang, Y. S. Lin [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2022. – Vol. 12, Art. 941395.

16. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study / K. Kyono, Y. Hashimoto, C. Nagai, Y. Sakuraba // *Reproductive Medicine and Biology*. – 2018. – Vol. 17, № 3. – P. 297–306.

17. Analysis of endometrial microbiota in intrauterine adhesion by high-throughput sequencing / T. Qiu, H. Zhou, X. Wang [et al.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 195.

18. Analysis of the microbiota composition in the genital tract of infertile patients with chronic endometritis or endometrial polyps / J. Liang, Y. Li, L. Chen [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2023. – Vol. 13, Art. 1125678.

19. Analysis of the therapeutic effects of hysteroscopic polypectomy with and without doxycycline treatment on chronic endometritis with endometrial polyps / K. Kuroda, A. Horikawa, R. Moriyama [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2021. – Vol. 85, № 6. – Art. e13392.

20. Ansbacher, R. Sterility of the uterine cavity / R. Ansbacher, W. A. Boyson, J. A. Morris // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1967. – Vol. 99, № 3. – P. 394–396.

21. Antibiotics improve reproductive outcomes after frozen-thaw embryo transfer for chronic endometritis treatment, especially in those with repeated implantation failure / Q. Xie, X. Zhang, L. Wang [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 430.

22. Aromatase and cyclooxygenase-2 expression in endometrial polyps during the menstrual cycle / H. Maia, A. Maltez, E. Studart [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2006. – Vol. 22, № 4. – P. 219–224.

23. Assessment of Long- and Short-Term Outcomes of Hysteroscopic Polypectomy in Patients with Uterine Polyps / M. Hashemi, S. M. Alavi, F. Ramezani [et al.] // *Advanced Biomedical Research*. – 2024. – Vol. 13, № 1. – Art. 15.

24. Association between Endometrial Polyps and Chronic Endometritis: Is It Time for a Paradigm Shift in the Pathophysiology of Endometrial Polyps in Pre-Menopausal Women? Results of a Systematic Review and Meta-Analysis / A. Vitagliano, M. Noventa, G. Gizzo [et al.] // *Diagnostics*. – 2021. – Vol. 11, № 12. – P. 2182.

25. Association Between Endometritis and Endometrial Polyp: A Mendelian Randomization Study / L. Wei, H. Zhang, J. Chen [et al.] // *International Journal of Women's Health*. – 2023. – Vol. 15. – P. 1963–1970.

26. Awadalla, S. G. Significance of endometrial cultures performed at cesarean section / S. G. Awadalla, R. P. Perkins, L. J. Mercer // *Obstetrics and Gynecology*. – 1986. – Vol. 68, № 2. – P. 220–225.

27. Bacteria in the transfer catheter tip influence the live-birth rate after in vitro fertilization / D. E. Moore, J. D. Soules, N. A. Klein [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2000. – Vol. 74, № 6. – P. 1118–1124.
28. Baker, J. M. Uterine microbiota: Residents, tourists, or invaders? / J. M. Baker, D. M. Chase, M. M. Herbst-Kralovetz // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9, Article 208. – P. 1–12.
29. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps / R.-L. Fang, L.-X. Chen, W.-S. Shu [et al.] // *American Journal of Translational Research*. – 2016. – Vol. 8, № 3. – P. 1581–1592.
30. Bollinger, C. C. Bacterial flora of the nonpregnant uterus: a new culture technic / C. C. Bollinger // *Obstetrics and Gynecology*. – 1964. – Vol. 23. – P. 251–255.
31. Butler, B. Value of Endometrial Cultures in Sterility Investigation / B. Butler // *Fertility and Sterility*. – 1958. – Vol. 9, № 3. – P. 269–273.
32. Cai, L. Preliminary study on the mechanism of uterine flora on the occurrence and development of endometrial hyperplasia / L. Cai // *Basic & Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 39, № 5. – P. 711–715.
33. CD4+ T cell imbalance is associated with recurrent endometrial polyps / Y. Zhu, Y. Mu, L. Zhang [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2018. – Vol. 45, № 6. – P. 507–513.
34. Cellular immune environment in endometrial polyps / T. El-Hamarneh, C. Hey-Cunningham, M. Berbic [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2013. – Vol. 100, № 5. – P. 1364–1372.
35. cfDNA Methylation Profiles and T-Cell Differentiation in Women with Endometrial Polyps / X.-H. Li, Y.-J. Wang, S.-S. Yang [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 24. – Art. 3987.
36. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene / H. Verstraelen, R. Vilchez-Vargas, F. Desimpel [et al.] // *PeerJ*. – 2016. – Vol. 2016, № 1. – Art. e1600.
37. Characterizing the endometrial microbiome by analyzing the ultra-low bacteria from embryo transfer catheter tips in IVF cycles: Next generation sequencing (NGS)

analysis of the 16S ribosomal gene / X. Tao, J. M. Franasiak, Y. Zhan [et al.] // *Human Microbiome Journal*. – 2017. – Vol. 3. – P. 15–21.

38. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment / E. Cicinelli, G. Matteo, R. Tinelli [et al.] // *Reproductive Sciences*. – 2014. – Vol. 21, № 5. – P. 640–647.

39. Chronic endometritis increases the recurrence of endometrial polyps in premenopausal women after hysteroscopic polypectomy / D. Qu, Y. Wang, Z. Xia [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 88.

40. Chronic endometritis multiplies the recurrence risk of endometrial polyps after transcervical resection of endometrial polyps: a prospective study / J. Huang, J. Chen, L. Zhang [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 372.

41. Chronic Endometritis, a Common Disease Hidden Behind Endometrial Polyps in Premenopausal Women: First Evidence From a Case-Control Study / E. Cicinelli, A. Lepera, G. Loverro [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2019. – Vol. 26, № 7. – P. 1346–1350.

42. Chronic endometritis: A prevalent yet poorly understood entity / S. L. Margulies, K. E. Kives, A. L. Robertson, M. G. Shuman // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2022. – Vol. 158, № 1. – P. 194–200.

43. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications / K. Kitaya, T. Matsubayashi, Y. Yamaguchi [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2016. – Vol. 75, № 1. – P. 13–22.

44. Clark, T. J. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? / T. J. Clark, H. Stevenson // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2017. – Vol. 40. – P. 89–104.

45. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / C. M. Mitchell, S. Haick, E. Nkwopara [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 212, № 5. – P. 611.e1-611.e9.

46. Combination of B-Mode Ultrasound and Doppler Ultrasound in Approaching

to Uterine Intracavitary Pathologies Among Women Above 40 Years with Abnormal Uterine Bleeding: A Multicenter-Based Study from Vietnam // *Journal of Mid-life Health*. – 2022. – Vol. 13, № 3. – P. 266–273.

47. Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota / A. P. Lauder, A. M. Roche, S. Sherrill-Mix [et al.] // *Microbiome*. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 29.

48. de Ziegler, D. Contrast ultrasound: a simple-to-use phase-shifting medium offers saline infusion sonography–like images / D. de Ziegler // *Fertility and Sterility*. – 2009. – Vol. 92, № 1. – P. 369–373.

49. Deciphering the role of female reproductive tract microbiome in reproductive health: a review / H. Gao, X. Li, H. Chen [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2024. – Vol. 14, Art. 1351540.

50. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? / A. D. Winters, R. Romero, M. T. Gervasi [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 9905.

51. Does the time interval between hysteroscopic polypectomy and start of in vitro fertilization affect outcomes? / N. Pereira, C. Amrane, K. H. Petrini [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2016. – Vol. 105, № 2. – P. 539–544.e1.

52. Dreisler, E. Endometrial polyps and associated factors in Danish women aged 36-74 years / E. Dreisler, S. S. Sorensen, G. Lose // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2009. – Vol. 200, № 2. – P. 147.e1-147.e6.

53. Dysbiosis of the endometrial microbiota and its association with inflammatory cytokines in endometrial cancer / W. Lu, F. He, Z. Lin [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2021. – Vol. 148, № 7. – P. 1708–1716.

54. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis / A. Vitagliano, G. Saccardi, M. Noventa [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2018. – Vol. 110, № 1. – P. 103–112.e1.

55. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and meta-analysis / A. Di Spiezio Sardo, A. Mollo, M. Guida

[et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 479–496.

56. Endometrial culture techniques in puerperal patients / P. Duff, K. F. Gibbs, R. S. Gibbs, R. S. Gibbs // *Obstetrics and Gynecology*. – 1983. – Vol. 61, № 2. – P. 217–222.

57. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia / A. V. Kubyshkin, A. I. Gordienko, L. I. Voropaeva [et al.] // *Inflammation Research*. – 2016. – Vol. 65, № 10. – P. 785–794.

58. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit / J. M. Franasiak, M. D. Werner, C. R. Juneau [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2016. – Vol. 33, № 1. – P. 129–136.

59. Endometrial microbiota alteration in female patients with endometrial polyps based on 16S rRNA gene sequencing analysis / Y. Zhao, W. Chen, X. Wang [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2024. – Vol. 14, Art. 1361460.

60. Endometrial polyp is associated with a higher prevalence of chronic endometritis in infertile women / J. Peng, M. Li, Y. Chen [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2022. – Vol. 159, No 2. – P. 563–567.

61. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study / T. Pérez-Medina, J. Bajo-Arenas, F. Salazar [et al.] // *Human Reproduction*. – 2005. – Vol. 20, № 6. – P. 1632–1635.

62. Endometrial polyps and their relationship in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination / T. Kalampokas, G. Tzanakaki, N. Sofoudis [et al.] // *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. – 2012. – Vol. 39, № 3. – P. 299–302.

63. Endometrial polyps smaller than 1.5 cm do not affect ICSI outcome / M. Isikoglu, M. Berkanoglu, O. Senturk, K. Ozgur // *Reproductive BioMedicine Online*. – 2006. – Vol. 12, № 2. – P. 199–204.

64. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide / S. G. Vitale, J. Carugno, S. Riemma [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2021. – Vol. 260. – P. 70–77.

65. Endometritis: new time, new concepts / K. Kitaya, Y. Takeuchi, S. Aono [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2018. – Vol. 110, № 3. – P. 344–350.
66. Epidemiology and Pathogenesis of *Ureaplasma Urealyticum* in Spontaneous Abortion and Early Preterm Labor / A. Naessens, W. Foulon, P. Breynaert, S. Lauwers // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 1987. – Vol. 66, № 6. – P. 513–516.
67. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure / I. Moreno, F. M. Codoñer, F. Vilella [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2016. – Vol. 215, № 6. – P. 684–703.
68. Factors Influencing the Recurrence Potential of Benign Endometrial Polyps after Hysteroscopic Polypectomy / J.-H. Yang, C.-D. Chen, S.-U. Chen [et al.] // *PLoS One* / ed. L. Zhang. – 2015. – Vol. 10, № 12. – P. e0144857.
69. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis / F. M. Carvalho, F. N. Aguiar, R. Tomioka [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2013. – Vol. 170, № 1. – P. 152–156.
70. Giudice, L. C. Challenging dogma: the endometrium has a microbiome with functional consequences! / L. C. Giudice // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2016. – Vol. 215, № 6. – P. 682–683.
71. Green-top Guideline №. 67 / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Endometrial Hyperplasia [Electronic resource] – 2016.:– URL: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/management-of-endometrial-hyperplasia-green-top-guideline-no-67/> (accessed: 12.03.2026).
72. High number of endometrial polyps is a strong predictor of recurrence: findings of a prospective cohort study in reproductive-age women / F. Gu, H. Zhang, S. Ruan [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2018. – Vol. 109, № 3. – P. 493–500.
73. Hinckley, M. D. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings / M. D. Hinckley, A. A. Milki // *JSLs, Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. – 2004. – Vol. 8, № 2. – P. 103–107.
74. Histology of micro polyps in chronic endometritis / L. Resta, A. Pennella, G.

A. B. B. Cicinelli [et al.] // *Histopathology*. – 2012. – Vol. 60, № 4. – P. 670–674.

75. HMGI-C and HMGI(Y) Immunoreactivity Correlates with Cytogenetic Abnormalities in Lipomas, Pulmonary Chondroid Hamartomas, Endometrial Polyps, and Uterine Leiomyomas and is Compatible with Rearrangement of the HMGI-C and HMGI(Y) Genes / G. Tallini, P. Dal Cin, K. J. Rhoden [et al.] // *Laboratory Investigation*. – 2000. – Vol. 80, № 3. – P. 359–369.

76. Hysteroscopic polypectomy without cycle cancellation in IVF/ICSI cycles: a cross-sectional study / F. Ghaffari, M. Soleimani, M. H. Sahraian [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2016. – Vol. 205. – P. 37–42.

77. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities / J. Bosteels, S. Weyers, P. Puttemans [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews* / ed. J. Bosteels. – Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2013. – Art. No CD009461.

78. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts / R. Koedooder, S. Singer, S. Schoenmakers [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 298–325.

79. Improved Hysteroscopic Resection of Endometrial Polyps Using 6-Fr Micro-Scissors and Forceps / K. Deng, H. Li, Y. Chen [et al.] // *Journal of Visualized Experiments*. – 2024. – № 210. – Art. e66000.

80. Improved laboratory efficiency and diagnostic accuracy with new double-lumen-protected swab for endometrial specimens / M. T. Pezzlo, M. A. Hesser, T. F. Morgan, P. J. Valenti // *Journal of Clinical Microbiology*. – 1979. – Vol. 9, № 1. – P. 56–59.

81. Inherent bacterial DNA contamination of extraction and sequencing reagents may affect interpretation of microbiota in low bacterial biomass samples / A. Glassing, S. E. Dowd, S. Galandiuk [et al.] // *Gut Pathogens*. – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 24.

82. International Consensus Statement for recommended terminology describing hysteroscopic procedures / J. Carugno, F. Grimbizis, A. Di Spiezio Sardo [et al.] // *Facts, Views & Vision in ObGyn*. – 2021. – Vol. 13, № 4. – P. 287–294.

83. Intra-uterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis / K. N. Khan, M. Fujishita, H. Masuzaki [et al.] // *Human Reproduction*. – 2014. – Vol. 29, № 11. – P. 2446–2456.

84. Intrauterine infection and preterm delivery: Evidence for activation of the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis / M. G. Gravett, S. S. Witkin, G. J. Haluska [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2000. – Vol. 182, № 6. – P. 1404–1413.

85. Is Chronic Endometritis Associated with Tubal Infertility? A Prospective Cohort Study / I. Holzer, A. Reichardt, S. Reischer [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2021. – Vol. 28, № 11. – P. 1876–1881.

86. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1? / P. Xuebing, Z. Xiaoyan, C. Cuifang [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2011. – Vol. 159, № 1. – P. 198–203.

87. Kanthi, J. M. Clinical Study of Endometrial Polyp and Role of Diagnostic Hysteroscopy and Blind Avulsion of Polyp / J. M. Kanthi // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2016. – Vol. 10, № 4. – P. QC01-QC04.

88. Kosei, N. Endometrial polyps in women of reproductive age: clinical and pathogenetic variations / N. Kosei, N. Zakharenko, D. Herman // *Reproductive Health of Woman*. – 2017. – Vol. 3, № 3. – P. 16–22.

89. Kurman, R. J. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract / R. J. Kurman, L. H. Ellenson, B. M. Ronnett. – 6th ed. – New York : Springer, 2014. – 1408 p.

90. Kuznetsova, A. V. [Chronic endometritis] / A. V. Kuznetsova // *Arkhiv Patologii*. – 2000. – Vol. 62, № 3. – P. 48–52.

91. Lieng, M. Prevalence, 1-Year Regression Rate, and Clinical Significance of Asymptomatic Endometrial Polyps: Cross-sectional Study / M. Lieng, O. Istre, E. Qvigstad // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2009. – Vol. 16, № 4. – P. 465–471.

92. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure / K. Kitaya, T. Matsubayashi, T.

Takaya [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2017. – Vol. 78, № 5. – Art. e12719.

93. Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients / A. Yanaihara, A. Yorimitsu, S. Motoyama [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2008. – Vol. 90, № 1. – P. 180–182.

94. Long-Term Outcomes After Intrauterine Morcellation vs Hysteroscopic Resection of Endometrial Polyps / M. M. AlHilli, K. E. Nixon, S. J. Hopkins [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2013. – Vol. 20, № 2. – P. 215–221.

95. Longitudinal qPCR Study of the Dynamics of *L. crispatus*, *L. iners*, *A. vaginae*, (Sialidase Positive) *G. vaginalis*, and *P. bivia* in the Vagina / G. Lopes dos Santos Santiago, P. Deschaght, N. El Aila [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 9. – Art. e45281.

96. Macrophages in patients with recurrent endometrial polyps could exacerbate Th17 responses / Y. Zhu, Y. Yin, L. Zhang [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2018. – Vol. 45, № 11. – P. 1128–1134.

97. Menstruation: science and society / H. O. D. Critchley, E. H. Maybin, G. M. Armstrong, A. R. W. Williams // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2020. – Vol. 223, № 5. – P. 624–664.

98. Miles, S. M. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy / S. M. Miles, B. L. Hardy, D. S. Merrell // *Fertility and Sterility*. – 2017. – Vol. 107, № 3. – P. 813–820.e1.

99. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis / K. N. Khan, A. Fujishita, M. Kitajima [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2016. – Vol. 199. – P. 69–75.

100. Munro, M. G. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity / M. G. Munro // *Fertility and Sterility*. – 2019. – Vol. 111, № 4. – P. 629–640.

101. National Guideline approved by The Norwegian Society of Obstetrics and Gynecology. Endometrial polyps – 2015 [Electronic resource]. – URL: http://www.nfog.org/files/guidelines/NFOG_Guideline_NOR_160419%20Endometrial%20polyp%20NO%20merged.pdf (accessed: 20.09.2022).

102. Nelson, L. H. Effectiveness of the Isaacs cell sampler for endometrial cultures / L. H. Nelson, S. B. Nichols // *Journal of Reproductive Medicine*. – 1986. – Vol. 31, № 6. – P. 473–477.

103. New opportunities for endometrial health by modifying uterine microbial composition: Present or future? / N. M. Molina, A. Sola-Leyva, M. J. Saez-Lara [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 593.

104. Nijkang, N. P. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment / N. P. Nijkang, L. C. Anderson, R. W. Markham // *SAGE Open Medicine*. – 2019. – Vol. 7. – P. 1–12.

105. Operative hysteroscopy for treatment of intrauterine pathologies does not interfere with later endometrial development in patients undergoing in vitro fertilization / L. Kogan, M. Dior, H. Y. Houwitz [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2016. – Vol. 293, № 5. – P. 1097–1100.

106. Optimizing methods and dodging pitfalls in microbiome research / D. Kim, C. E. Hofstaedter, C. Zhao [et al.] // *Microbiome*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 52.

107. Oral, S. Does hysteroscopic resection of polyps require cycle cancellation in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation in the ICSI cycle? / S. Oral // *Journal of the Turkish Society of Obstetrics and Gynecology*. – 2022. – Vol. 19, № 3. – P. 201–206.

108. Paraprobiotics and Postbiotics of Probiotic Lactobacilli, Their Positive Effects on the Host and Action Mechanisms: A Review / T. Teame, A. Wang, M. Xie [et al.] // *Frontiers in Nutrition*. – 2020. – Vol. 7. – Art. 570344.

109. Polypectomy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding: Effectiveness of hysteroscopic removal / D. D. C. A. Henriquez, E. A. M. van Dongen, R. Wolterbeek, F. W. Jansen // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 59–63.

110. Poor Reliability of Vaginal and Endocervical Cultures for Evaluating Microbiology of Endometrial Cavity in Women with Chronic Endometritis / E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2009. – Vol. 68, № 2. – P. 108–115.

111. Preutthipan, S. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women / S. Preutthipan, Y. Herabutya // *Fertility and Sterility*. – 2005. – Vol. 83, № 3. – P. 705–709.

112. Prevalence of and risk factors for chronic endometritis in patients with intrauterine disorders after hysteroscopic surgery / K. Kuroda, R. Matsumura, Y. Nakao [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2022. – Vol. 118, № 3. – P. 568–575.

113. Prevalence of and risk factors for endometrial polyps among asymptomatic postmenopausal women with uterovaginal prolapse / G. M. Weigel, K. J. Smith, A. L. Tran, M. D. Barber // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2024. – Vol. 230, № 3. – P. 331.e1-331.e9.

114. Prevalence of chronic endometritis in infertile women undergoing hysteroscopy and its association with intrauterine abnormalities: A Cross-Sectional study / S. Hosseini, M. Soleimani, A. Mehdizadeh [et al.] // *JBRA Assisted Reproduction*. – 2024. – Vol. 28, № 2. – P. 215–221.

115. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, G. Matteo, R. Tinelli [et al.] // *Human Reproduction*. – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 323–330.

116. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization / H. M. Fatemi, G. Griesinger, C. Blockeel [et al.] // *Human Reproduction*. – 2010. – Vol. 25, № 8. – P. 1959–1965.

117. Rackow, B. W. Endometrial polyps affect uterine receptivity / B. W. Rackow, E. Jorgensen, H. S. Taylor // *Fertility and Sterility*. – 2011. – Vol. 95, № 8. – P. 2690–2692.

118. Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses / S. J. Salter, M. J. Cox, E. M. Turek [et al.] // *BMC Biology*. – 2014. – Vol. 12, № 1. – P. 87.

119. Recurrence of Endometrial Polyps / R. Paradisi, S. Rossi, M. C. Scifo [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2014. – Vol. 78, № 1. – P. 26–32.

120. Regulation of mucosal immunity in the female reproductive tract: The role of sex hormones in immune protection against sexually transmitted pathogens / C. R. Wira,

J. V. Fahey, M. Rodriguez-Garcia [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2014. – Vol. 72, № 2. – P. 236–258.

121. Removal of Endometrial Polyps: Hysteroscopic Morcellation versus Bipolar Resectoscopy, A Randomized Trial / T. W. O. Hamerlynck, V. Dietz, B. C. Schoot [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2015. – Vol. 22, № 7. – P. 1237–1243.

122. Reproductive outcomes following hysteroscopic resection of endometrial polyps of different location, number and size in patients with infertility / S. S. Karakuş, S. S. Özdamar, E. Karakuş [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 395–398.

123. Retrospective cohort study on the symptomatic recurrence pattern after hysteroscopic polypectomy / J. Cea Garcia, E. Rodriguez Garcia, L. Garcia Garcia [et al.] // *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 209–214.

124. Richlin, S. S. Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications for implantation / S. S. Richlin // *Human Reproduction*. – 2002. – Vol. 17, № 10. – P. 2742–2747.

125. Romero, R. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? / R. Romero, J. Espinoza, M. Mazor // *Fertility and Sterility*. – 2004. – Vol. 82, № 4. – P. 799–804.

126. Routine office hysteroscopy in the investigation of infertile couples before assisted reproduction / A. C. J. de Sá Rosa e de Silva, J. S. Rosa e Silva, F. J. C. dos Reis [et al.] // *Journal of Reproductive Medicine*. – 2005. – Vol. 50, № 7. – P. 501–506.

127. Sheldon, I. M. Innate immunity in the human endometrium and ovary / I. M. Sheldon, J. J. Bromfield // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2011. – Vol. 66, Suppl. 1. – P. 63–71.

128. Shokeir, T. A. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrheic infertile women / T. A. Shokeir, H. M. Shalan, M. M. El-Shafei // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2004. – Vol. 30, № 2. – P. 84–89.

129. Sonohysterographic Findings of Endometrial and Subendometrial Conditions / P. C. Davis, L. T. O'Neill, Y. M. Yoder, V. K. Fielding // *RadioGraphics*. – 2002. – Vol. 22, № 4. – P. 803–816.

130. Structural Variations of Vaginal and Endometrial Microbiota: Hints on Female Infertility / L. Riganelli, S. Iebba, L. Piccioni [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – Vol. 10, Art. 561.

131. Sun, Y. Higher Prevalence of Endometrial Polyps in Patients with Fallopian Tube Obstruction: A Case-control Study / Y. Sun, J. Zhang, W. Bai // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2019. – Vol. 26, № 5. – P. 935–940.

132. Systematic Comparison of Bacterial Colonization of Endometrial Tissue and Fluid Samples in Recurrent Miscarriage Patients: Implications for Future Endometrial Microbiome Studies / Y. Liu, E. Y. H. Wong, K. Y. Leung [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2018. – Vol. 64, № 12. – P. 1743–1752.

133. Tamoxifen use and endometrial lesions / R. P. Dibi, L. M. Z. Anselmi, A. T. T. F. Ferrari [et al.] // *Menopause*. – 2009. – Vol. 16, № 2. – P. 293–300.

134. Tchente, N. C. [Asherman's syndrome: management after curettage following a postnatal placental retention and literature review] / N. C. Tchente, G. Brichant, M. Nisolle // *Revue Medicale de Liege*. – 2018. – Vol. 73, № 10. – P. 508–512.

135. The association between endometrial polyps, chronic endometritis, and IVF outcomes / C. C. Vaduva, S. E. Popescu, M. C. Dumitrescu [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2023. – Vol. 27, № 18. – P. 8895–8904.

136. The clinical significance of small endometrial polyps / Y. Hamani, I. Eldar, R. S. Sela [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2013. – Vol. 170, № 2. – P. 497–500.

137. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / I. Moreno, E. Cicinelli, I. Garcia-Grau [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 218, № 6. – P. 602.e1-602.e16.

138. The effect of endometrial infection on embryo implantation in the IVF and ET program / P. Drbohlav, J. Horejsi, M. Andelova [et al.] // *Ceska Gynekologie*. – 1998. – Vol. 63, № 3. – P. 181–185.

139. The effect of endometrial polyps on outcomes of in vitro fertilization (IVF) cycles / A. Lass, A. Williams, N. Abusheikha [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction*

and Genetics. – 1999. – Vol. 16, № 8. – P. 410–415.

140. The effect of hysteroscopic polypectomy on the concentrations of endometrial implantation factors in uterine flushings / J. Ben-Nagi, J. Miell, D. Mavrellos [et al.] // *Reproductive BioMedicine Online*. – 2009. – Vol. 19, № 5. – P. 737–744.

141. The effect of localization and histological verification of endometrial polyps on infertility / J. Lőrincz, A. Molnár, A. Juhász [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2019. – Vol. 300, № 1. – P. 217–221.

142. The efficacy of levonorgestrel intrauterine system, drospirenone & ethinylestradiol tablets (II) and dydrogesterone in preventing the recurrence of endometrial polyps / Y. Jiang, L. Chen, M. Wang [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2024. – Vol. 310, № 3. – P. 1645–1649.

143. The influence of the location and extent of intrauterine adhesions on recurrence after hysteroscopic adhesiolysis / J. Yang, X. Chen, T. Liu, S. Wang // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2016. – Vol. 123, № 4. – P. 618–623.

144. The Interaction Between Microorganisms, Metabolites, and Immune System in the Female Genital Tract Microenvironment / H. Li, Q. Zhang, J. Wang [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – Vol. 10, Art. 609.

145. The intrauterine device: A bacteriologic study of the endometrial cavity / D. R. Mishell, J. H. Bell, R. G. Good, D. L. Moyer // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1966. – Vol. 96, № 1. – P. 119–126.

146. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases / C. Chen, X. Song, W. Wei [et al.] // *Nature Communications*. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 875.

147. The NIH Human Microbiome Project / J. Peterson, S. Garges, M. Giovanni [et al.] // *Genome Research*. – 2009. – Vol. 19, № 12. – P. 2317–2323.

148. The Oncogenic Potential of Endometrial Polyps / S. C. Lee, A. M. Kaunitz, L. Sanchez-Ramos, R. M. Rhatigan // *Obstetrics & Gynecology*. – 2010. – Vol. 116, № 5. – P. 1197–1205.

149. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative

review / U. Indraccolo, F. Barbieri, M. Mattei [et al.] // *European Journal of Gynaecological Oncology*. – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 5–22.

150. The risk factors and prognostic impact of different benign pathologic types of background endometrium surrounding endometrial polyps / J. Huang, L. Zhang, Y. Liu [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2025. – Vol. 169, № 1. – P. 247–257.

151. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation / S. Oguz, A. Sargin, S. Kelekci [et al.] // *Maturitas*. – 2005. – Vol. 50, № 3. – P. 231–236.

152. The role of transvaginal power Doppler ultrasound in the differential diagnosis of benign intrauterine focal lesions / E. Cogendez, A. K. Sirvan, A. Eken [et al.] // *Journal of Medical Ultrasonics*. – 2015. – Vol. 42, № 4. – P. 533–540.

153. Tracking down the sources of experimental contamination in microbiome studies / S. Weiss, A. Amir, E. R. Hyde [et al.] // *Genome Biology*. – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 564.

154. Transcriptomic Analysis Reveals Intrinsic Abnormalities in Endometrial Polyps / C. S.-C. Chiu, T. H. Wang, H. H. Chen [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25, № 5. – Art. 2857.

155. Translocation of vaginal microbiota is involved in impairment and protection of uterine health / J. Wang, Z. Li, X. Ma [et al.] // *Nature Communications*. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 4191.

156. Turner, J. R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease / J. R. Turner // *Nature Reviews Immunology*. – 2009. – Vol. 9, № 11. – P. 799–809.

157. Two-dimensional transvaginal sonography vs saline contrast sonohysterography for diagnosing endometrial polyps: systematic review and meta-analysis / D. Sanin-Ramirez, I. Rodriguez, J. L. Carriles [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2020. – Vol. 56, № 4. – P. 506–515.

158. Vallvé-Juanico, J. The endometrial immune environment of women with endometriosis / J. Vallvé-Juanico, S. Houshdaran, L. C. Giudice // *Human Reproduction Update*. – 2019. – Vol. 25, № 5. – P. 565–592.

159. Weinstock, D. M. *Rhodococcus equi*: An Emerging Pathogen / D. M.

Weinstock, A. E. Brown // *Clinical Infectious Diseases*. – 2002. – Vol. 34, № 10. – P. 1379–1385.

160. Wolfman, W. RETIRED: No. 249-Asymptomatic Endometrial Thickening / W. Wolfman // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2018. – Vol. 40, № 5. – P. e367–e377.

161. Zelivianskaia, A. Office Hysteroscopy / A. Zelivianskaia, J. K. Robinson // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. – 2022. – Vol. 49, № 2. – P. 315–327.