Микробиота репродуктивного тракта и гиперпластические процессы эндометрия (обзор литературы)

Профессор Ю.Э. Доброхотова, К.К. Якубова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Нормальная микрофлора человека — необходимое условие сохранения его здоровья. Пищеварительный тракт, кожа, дыхательный и мочеполовой тракты населены крупными консорциумами микроорганизмов, каждый из которых имеет конкретный состав. Микробные сообщества, которые колонизируют человеческий организм, в совокупности описываются как микробиомы. Исследования, посвященные изучению гиперплазии эндометрия, выявили ряд основных этиологических факторов риска развития этого заболевания. Микробиота матки является возможным триггером развития гиперпластических процессов эндометрия. Влияние микробиоты на развитие заболеваний эндометрия недостаточно изучено, хотя описаны исследования, в которых выявлена связь между изменением внутриматочной флоры и развитием гиперплазии эндометрия, полипов эндометрия, рака эндометрия и эндометриоза. Тем не менее современных знаний недостаточно, чтобы объяснить, как микробиом способствует росту и развитию рака. Обычное деление органов на стерильные и нестерильные отражает недооценку масштаба многообразия бактериального сообщества человеческого организма. Локально-специфические взаимодействия между человеческим организмом и микроорганизмами, как оказалось, являются существенными для многих аспектов физиологии человека. В литературе встречается ограниченное число исследований, направленных на изучение микробиоты матки и ее влияния на развитие гиперпластических процессов эндометрия и рака эндометрия.

Ключевые слова: *гиперплазия эндометрия, микробиом, микробиота, микробиом матки при полипе эндометрия, микробиом матки при гиперпластических процессах эндометрия, роль инфекции в патогенезе гиперпластических процессов, рак эндометрия.*

Для цитирования: *Доброхотова Ю.Э., Якубова К.К. Микробиота репродуктивного тракта и гиперпластические процессы эндометрия (обзор литературы) // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 10. С. 14–16.*

ABSTRACT

Reproductive tract microbiota and hyperplastic processes of endometrium (literature review)

Yu.E. Dobrokhotova, K.K. Yakubova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Normal flora is a necessary condition for maintaining human health. Digestive tract, skin, respiratory and urinary tracts are the main objects of the body, inhabited by large consortia of microorganisms; each of which has a specific composition. Microbial communities that colonize the human body are collectively described as microbiomes. Studies devoted to examination of endometrial hyperplasia have identified a number of major etiological risk factors for the progression of this disease. The uterus microbiota is a possible trigger for the development of hyperplastic processes of endometrium. The effect of microbiota on the progression of endometrial diseases is not well understood, although there are studies describing the relationship between changes in the endometrial system and the development of endometrial hyperplasia, endometrial polyps, endometrial cancer and endometriosis. However, current knowledge is not enough to explain how the microbiome contributes to the progression of cancer. The usual division of organs into sterile and non-sterile groups reflects an underestimation of the diversity scale of the bacterial community of the human body. As it turned out, local specific interactions between the human body and microorganisms are essential for many aspects of human physiology. The literature contains a limited number of studies targeted at studying the uterus microbiota and its influence on the development of hyperplastic processes of the endometrium and endometrial cancer.

Key words: *endometrial hyperplasia, microbiome, microbiota, uterus microbiome with endometrial polyp, uterus microbiome with hyperplastic processes of the endometrium, the role of infection in the pathogenesis of hyperplastic processes, endometrial cancer.*

For citation: *Dobrokhotova Yu.E., Yakubova K.K. Reproductive tract microbiota and hyperplastic processes of endometrium (literature review) // RMJ. Medical Review. 2018. № 10. P. 14–16.*

Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — гормонально зависимая патология эндометрия, которая развивается на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении и проявляется морфологическими изменениями желез и стром эндометрия [1].

В последнее время отмечается неуклонная тенденция к «омоложению» заболевания, что позволяет считать его не только медицинской, но и социальной проблемой [2]. В структуре гинекологических заболеваний на долю гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) приходится от 15 до 50%. ГЭ встречается примерно у 5% гинекологичес-

ких больных [3]. До 40% женщин молодого возраста с ГПЭ подвергаются хирургическому лечению, что зачастую приводит к потере репродуктивной функции [4]. У 60% женщин с атипичной ГЭ инвазивный рак эндометрия уже существует, или пациентки входят в группу риска по развитию рака эндометрия в течение нескольких лет [5]. У пациенток с простой гиперплазией отмечается самый низкий риск прогрессирования ГЭ в рак эндометрия, в большинстве случаев (80%) происходит регресс заболевания без лечения [4].

Рост заболеваемости ГПЭ связан как с увеличением продолжительности жизни женщин, так и с ростом числа женщин с нейроэндокринными расстройствами, сопровождающимися нарушениями обмена веществ, ростом числа хронических соматических заболеваний, со снижением иммунитета, кроме того, вклад в повышение заболеваемости ГПЭ вносит неблагоприятная экологическая обстановка [6]. ГЭ встречается в 3 раза чаще, чем рак эндометрия, и, в отсутствие лечение, может прогрессировать в рак [5].

Классификация ГПЭ

Международная классификация болезней X пересмотра выделяет следующие ГПЭ:

- N84.0 Полип тела матки.
- N85.0 Железистая гиперплазия эндометрия.
- N85.1 Аденоматозная гиперплазия эндометрия.

В соответствии с новой классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пересмотренной в 2014 г., ГЭ делится на две группы: ГЭ с атипией и ГЭ без атипии [5]. ВОЗ стандартизирует и упрощает терминологию, используемую при диагностике ГЭ, одновременно отражая современное понимание генетических изменений, которые предоставляют информацию, необходимую для прогнозирования и лечения [7].

Классификация эндотелиальной интраэпителиальной неоплазии

Система классификации эндометриальной интраэпителиальной неоплазии (ЭИН) была предложена международной группой гинекологических патологов в 2000 г. [8]. D-оценка является неотъемлемой частью классификации ЭИН [9]. Система ЭИН не получила широкого признания, скорее всего, из-за стоимости и/или отсутствия опыта работы с компьютеризированным компонентом D-балла — меры стромального объема как доли от общего объема ткани (строма + эпителий + просвет железы). Согласно данному методу, образцы эндометрия классифицируются как доброкачественные (D>1), неопределенные (0<D<1) или ЭИН (D<0). D-балл присваивается на основе оценки с помощью компьютеризированной морфометрии.

Система ЭИН определяет два класса изменений эндометрия:

1. Доброкачественная гиперплазия эндометрия (неопухолевая) — изменения, обычно наблюдаемые при ановуляции или при другой патологии, сопровождающейся длительным воздействием эстрогенов. Морфология доброкачественной гиперплазии варьируется от пролиферативного эндометрия с несколькими кистами (стойкий пролиферативный эндометрий) до громоздкого эндометрия со многими расширенными и искаженными железами, которые в других системах обозначены как «кистозная гиперплазия железистой оболочки», «мягкая гиперплазия» или «простая гиперплазия».
2. Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия — предраковое состояние эндометрия. Эпителиальное утолщение в ЭИН смещает строму до точки, при которой объем стромы меньше, чем приблизительно половина общего объема ткани в несекреторном эндометрии. Обычно клетки кажутся морфологически клонированными и отличающимися от окружающего эндометрия [3].

Факторы риска ГЭ

К известным факторам риска развития ГЭ относятся:

- увеличение индекса массы тела с чрезмерной периферической конверсией андрогенов в жировой ткани в эстрогены;
- ановуляция, связанная с перименопаузой или синдромом поликистозных яичников (СПКЯ);
- эстроген-секретирующие опухоли яичников, например, опухоли клеток гранулезы (до 40% случаев связано с выявлением ГЭ);
- медикаментозная стимуляция эндометрия, например, использование системной заместительной терапии эстрогенами или длительное применение препаратов тамоксифена. Кохрановский метаанализ показал, что безальтернативная заместительная терапия эстрогенами в любых дозах связана с увеличением числа случаев ГЭ и не рекомендуется для использования у женщин с маткой [5].

Роль микробиоты в развитии ГПЭ

В то время как эстрогенная стимуляция эндометрия, как полагают, является основным этиологическим фактором риска развития этого заболевания, его этиологическими и патогенетическими факторами также могут быть иммуносупрессия и инфекция [5]. В человеческом организме количество бактерий больше, чем клеток. Бактерии организованы в различные сообщества, связаны с различными участками кожи, поверхностями слизистых и даже с внутренними органами. Локально-специфические взаимодействия между человеческим организмом и микроорганизмами, как оказалось, являются существенными для многих аспектов физиологии человека. Легкие и мочевой пузырь, ранее считавшиеся физиологически стерильными, содержат уникальный микробиом. Таким образом, обычное деление на стерильные и нестерильные органы отражает недооценку масштаба многообразия бактериального сообщества человеческого организма [10]. Давно известно, что в женском репродуктивном тракте микробиом может быть очень разнообразным. Наибольшее внимание исследователи уделяли влагалищному биотопу, хотя в последние десятилетия накоплены данные, свидетельствующие о том, что остальная часть женской репродуктивной системы, включая и полость матки, также не является стерильной.

Анализ микробиома матки 19 небеременных женщин методом глубокого секвенирования показал, что примерно у 90% женщин состав микробиома был довольно схожим: *Bacteroides* (*B.*) *xylanisolvens*, *B. thetaiotaomicron*, *B. fragilis* и неопределенные таксоны *Pelomonas taxon* составляли более трети бактериального сообщества эндометрия. В образцах эндометрия, полученных у других 6 женщин, преобла-

дали *Lactobacillus* (*L.*) *crispatus* или *L. iners* в присутствии ядра *Bacteroides*. У 2 женщин микробиом матки существенно отличался от остальных: в одном случае в микробиоме преобладали *L. crispatus*, в другом было представлено сообщество, включавшее *Prevotella spp.*, *Atopobium vaginae* и *Mobiluncus curtisii* [11]. В недавнем исследовании у 58 женщин, подвергшихся гистерэктомии, методом количественной полимеразной цепной реакции оценивали 12 конкретных видов бактерий. Перед гистерэктомией проводили отбор вагинальных проб, после гистерэктомии выполняли отбор проб из полости матки. Колонизация верхних отделов половых путей по крайней мере одним видом бактерий была подтверждена в 95% случаев. Наиболее часто выявляемые бактерии — *Lactobacillus* и *Prevotella* [12].

Однако в немногих исследованиях были непосредственно исследованы микробиота внутренней среды матки и влияние микробиоты на развитие предрака и рака эндометрия. В литературе встречается ограниченное число исследований, направленных на выявление микробиоты матки и ее влияния на развитие ГПЭ и рака эндометрия.

Fang et al. (2016) методом секвенирования 16S рРНК изучали микробиом влагалища и матки у 20 пациенток с полипом эндометрия и у 10 пациенток без гинекологической патологии. Результаты данного исследования показали, что микробиом матки является персонализированным. *Proteobacteria*, *Firmicutes* и *Actinobacteria phyla* являлись преобладающими бактериями в микробиоме матки. Внутриматочный микробиом существенно отличался от вагинального. Более того, были существенные различия в микробиоме матки у пациенток с полипом эндометрия и микробиоме у здоровых женщин [13]. В более ранних исследованиях было показано, что *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* могут играть важную роль в распространении пролиферации и ингибировании апоптоза клеток, что поддерживает гипотезу о том, что *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* могут быть связаны с развитием полипа эндометрия. Возможно, наличие полипа эндометрия может влиять на состав внутриматочного микробиома, или, наоборот, изменения внутриматочного микробиома могут быть одной из причин полипов эндометрия. Эта потенциально важная проблема мало изучена [14–16].

В другом исследовании было показано, что у пациенток с эндометриозом матки микробиом в основном был представлен бактериями вида *Streptococcaceae*, *Staphylococcaceae* и *Enterobacteriaceae* и низким уровнем вида *Lactobacillaceae* по сравнению с здоровыми женщинами. Возможно, изменение микробиома матки может потенциально вызвать эндометриоз путем модификации микроокружения. Хоть и мало известно об ассоциации между изменением внутриматочной флоры и ГПЭ, предыдущие исследования показали, что бактерии могут играть определенную роль в развитии гиперплазии либо путем стимулирования пролиферации, либо путем ингибирования апоптоза клеток [17].

Проводилось исследование микробиома образцов, отобранных из разных отделов женских половых органов у больных раком эндометрия (n=17), ГЭ (фоновые и предраковые заболевания эндометрия, n=4) или доброкачественными опухолями матки (контрольная когорта, n=10). Образцы были отобраны с соблюдением правил асептики в условиях операционной. Проводили выделение ДНК, амплификацию и секвенирование следующего поколения (MiSeq) участков V3-V5 гена 16 S рДНК, чтобы идентифицировать присутствующую микробиоту. Секвенирование микробиома (участки V3-V5 гена 16 S рДНК) показало, что микробиомы всех органов (влагалища, шейки матки, маточных труб и яичников) у каждой пациентки были существенно схожи. Например, вагинальный микробиом у определенной пациентки был более похож на микробиом матки у этой же пациентки, чем на микробиом другой пациентки. Микробиом у пациенток с раком эндометрия или ГЭ статистически значимо отличался от микробиома пациенток с доброкачественными заболеваниями. Было выявлено большее количество нескольких таксонов в образцах с раком эндометрия: *Firmicutes* (*Anaerostipes*, *ph2*, *Dialister*, *Peptoniphilus*, *1-68*, *Ruminococcus* и *Anaerotruncus*), *Spirochaetes* (*Treponema*), *Actinobacteria* (*Atopobium*), *Bacteroidetes* (*Bacteroides* и *Porphyromonas*) и *Proteobacteria* (*Arthrospira*). Важно, что одновременное наличие *Atopobium vaginae* и некультивируемого представителя *Porphyromonas spp.* (99% совпадение с *P. somerae*) у пациенток с раком эндометрия обладало чувствительностью 73–93% и специфичностью 67–90%, чувствительность повышалась до 100% при pH влагалища >4,5 [10].

Воздействие микробиома на ткань как этиологический фактор развития рака установлена для *Helicobacter pylori* и рака желудка. Недавние анализы секвенирования с высокой пропускной способностью выявили ассоциации между колоректальным раком и инфекцией *Fusobacteria* и *Porphyromonas*, которые указывают на более широкую роль микробиома в развитии злокачественных процессов. Эпидемиологические исследования подтвердили связь между местным воспалением тканей и развитием рака. Примеры включают гепатит и рак печени [18], колит и рак толстой кишки [19]. Как и приведенные выше примеры, рак и предрак эндометрия также часто возникают при наличии провоспалительного профиля. Воспаление потенцирует пролиферативную активность эпителия и стромы гиперплазированного эндометрия, а значит, создает благоприятные условия для атипической трансформации клеток. Воспалительные клетки индуцируют быстрое деление клеток и способствуют увеличению концентрации свободных радикалов [20], которые впоследствии могут повредить ДНК. Увеличение скорости клеточного деления связано с большей вероятностью ошибок репликации и неэффективным восстановлением ДНК на ключевых регулирующих сайтах, например, в генах супрессоров опухолей, что может увеличить вероятность превращения повреждений ДНК в мутации [21].

Заключение

Микробные сообщества представлены во всех отделах репродуктивного тракта и играют определенную роль в развитии ГПЭ. Молекулярные механизмы, способствующие нарушению тканевого и клеточного гомеостаза с возникновением гиперпластических изменений при наличии инфекционного агента и местной воспалительной реакции в эндометрии, изучены недостаточно. Необходимо исследовать микробиоту репродуктивной системы, чтобы понять синергические взаимодействия между микробиотой репродуктивного тракта и локально-специфическими изменениями в органе. Согласно консервативным оценкам, около 15% всех типов новообразований связаны с различными инфекционными агентами. Тем не менее имеющихся знаний недостаточно, чтобы объяснить, как микробиом способствует росту и развитию рака.

Список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru