

УДК 618.14–002–07–08

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ ГЕНИТАЛИЙ КАК ПРИЧИНА СТЕРИЛЬНОСТИ ЖЕНЩИН**Прокопец В.И., Стрижак Д.А., Петров Ю.А.***ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону,
e-mail: e-mail: fortis.petrov@gmail.com*

Прогрессирующее ухудшение репродуктивного здоровья и демографической ситуации в стране позволяет признать проблему фертильности одним из приоритетных клинических и социальных направлений. В статье рассмотрены ключевые моменты развития бесплодия на фоне воспалительного процесса в женской половой системе. Особое внимание уделено клеточным и молекулярным основам иммунных реакций в ответ на инфекцию и их взаимосвязанности с яичником как эндокринным органом. Показано влияние морфофункциональных изменений в органах малого таза, возникших в ходе инфекционно-воспалительного процесса, на генеративную функцию женщин. Длительная антигенная стимуляция иммунокомпетентной системы приводит к ее функциональной перегрузке, истощению и развитию аутоиммунных реакций, вызывающих дополнительное повреждение ткани. Подробно разобрана роль воспаления эндометрия в генезе нарушений репродуктивной функции женщин, рассмотрены основные изменения слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите, нарушения со стороны местного иммунитета, рецепторного аппарата и регионарной гемодинамики.

Ключевые слова: бесплодие, воспаление, инфекция, иммунный дисбаланс, цитокины, прогестерон**INFLAMMATORY PROCESSES OF GENITALS AS THE CAUSE OF THE STERILITY OF WOMEN****Prokopets V.I., Strizhak D.A., Petrov Y.A.***Rostov State Medical University of Health Service Ministry, Rostov-on-Don,
e-mail: fortis.petrov@gmail.com*

The progressive deterioration of reproductive health and the demographic situation in the country allows you to recognize the fertility problem in one of the priority directions of clinical and social. The article examines the key moments in the development of infertility on the background of the inflammatory process in the female reproductive system. Particular attention is paid to the cellular and molecular bases of immune reactions in response to infection and their interconnectedness with the ovary as an endocrine organ. The influence of morphological and functional changes in the pelvic organs that have arisen in the course of infectious-inflammatory process in the generative function of women. Prolonged antigenic stimulation of immunocompetent system leads to its functional overload, exhaustion and the development of autoimmune reactions that cause additional tissue damage. Discussed in detail the role of inflammation in the pathogenesis of endometrial disorders of the reproductive function of women, considered the main changes the uterine mucosa in chronic endometritis, disorders of the local immunity, receptor system and regional hemodynamics.

Keywords: infertility, inflammation, infection, immune imbalance cytokines, progesterone

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), регистрируемые у 60–65% пациенток репродуктивного возраста, чрезвычайно неблагоприятно влияют на репродуктивную функцию женщин, являясь в 40% случаев причиной бесплодия [14,16]. Именно поэтому проблема возникновения бесплодных браков в последнее время становится все более актуальной [19].

Этиологическим фактором ВЗОМТ чаще всего является микробная ассоциация [13,18], которая может быть представлена абсолютными патогенами с преимущественно половым путем передачи (*Chlamydia trachomatis* – 25–30%, *Neisseria gonorrhoeae* – 40%), условно-патогенной флорой (*Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), которую обнаруживают изолированно или в ассоциациях (10–15%), эндогенными анаэробами (18%, чаще всего *Peptostreptococcus* и *Clostridium*) и аэроба-

ми (*Staphylococcus* 53–56%, *Streptococcus* 33%) [1,5].

В последнее время возросла роль микстинфекции, то есть бактериально-вирусной – сочетание микоплазменной, уреоплазменной инфекции с вирусом HSV 1 и 2 типа, Цитомегаловирус, Human herpesvirus 4 (Эпштейна – Барр), HPV и ВИЧ [1,5]. Ведь вирусная инфекция играет ведущую роль в ослаблении местного иммунитета с последующей активацией интеркуррентной бактериальной инфекции и развитием бесплодия.

Каждый орган женской репродуктивной системы является неотъемлемым звеном сложного механизма наступления и развития беременности, поломка в любом из которых под воздействием инфекции может привести к бесплодию [24,23,25].

Так, воспалительный процесс в матке вызывает комплекс иммуноморфологических изменений эндометрия, приводящих

к невозможности адгезии и имплантации бластоцисты, а также дальнейшего развития трофобласта [20,21].

Инфекционные агенты вызывают различные серьезные изменения в местном иммунитете, среди которых большое значение имеет угнетение Т-супрессорного звена. В настоящее время установлено, что для нормальной имплантации, роста и развития эмбриона необходимо создание в эндометрии состояния иммунной супрессии для предотвращения отторжения наполовину чужеродного плода. Эту функцию, прежде всего, выполняют активированные прогестероном лимфоциты за счет синтеза специального белка – прогестерон индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ). Этот протеин обеспечивает цитопротективный характер иммунного ответа и предотвращает воспалительные реакции на трофобласт. В его отсутствие, что часто наблюдается при многих заболеваниях воспалительного генеза, наступает дисбаланс звеньев иммунной системы и недостаток факторов роста, что влечет за собой неблагоприятный исход беременности [15]. Так изучение биоптатов эндометрия у соматически здоровых рожавших женщин в секреторной фазе менструального цикла выявило превалирование Т-супрессоров. В то время как результаты аналогичных исследований у женщин с привычным невынашиванием беременности показали активацию моноцитарно-макрофагальной реакции, повышение активности НК-клеток на фоне угнетения Т-супрессорного звена иммунной системы, что, вероятно, подтверждает данную гипотезу в развитии инфертильности [12].

Хронические заболевания половых органов и специфические инфекции, передающиеся половым путем, являются одним из факторов, способствующих повышенной выработке антиспермальных антител (АСАТ). Они являются одним из известных иммунологических факторов, препятствующих оплодотворению, усиливая агглютинацию сперматозоидов и склеивая их головками друг к другу, что препятствует их продвижению через канал шейки матки и блокирует капацитацию [3]. У женщин с бесплодием воспалительного генеза, имеющих высокие уровни АСАТ, достоверно увеличена концентрация всех анализируемых классов иммуноглобулинов в сыворотке крови, что может свидетельствовать об отсутствии физиологической цикличности в содержании показателей системы иммунитета. А увеличение количества IgM, IgA, IgG в цервикальной слизи, в свою очередь, способствует реакциям отторжения эмбриона [17].

Немаловажную роль в поддержании воспаления играют активированные макрофаги и натуральные киллеры. При этом большое значение имеют не только местные НК-клетки, но и циркулирующие, которые могут мигрировать в зону имплантации. В результате увеличения процента классических НК-клеток (CD16+) и активированных цитотоксических НК-клеток (CD57+), продуцируются эмбриотоксические цитокины γ -IFN и IL-12, под воздействием которых Т-лимфоциты дифференцируются в сторону Th1-типа. По данным литературы, у инфертильных женщин и пациенток, имеющих в анамнезе спонтанные выкидыши, наиболее часто регистрируется повышенное содержание циркулирующих НК-клеток, а показатели, превышающие 12%, рассматриваются как неблагоприятный признак для зачатия и вынашивания беременности [2].

Активированные Th1(CD4+) усиленно продуцируют иммуоактивные цитокины (IL-1, IL-2, IL-3, IFN- γ , ФНО- α и β), потенцирующие процессы свободнорадикального окисления, что является важным патогенетическим звеном, отрицательно влияющим на течение и исход воспалительных заболеваний. Установлено, что система «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» пациенток фертильного возраста с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями характеризуется выраженным дисбалансом, проявляющимся снижением активности звена антиоксидантной защиты и интенсификацией процесса перекисного окисления липидов, которые нарушают нормальные межклеточные взаимодействия и служат причиной неполноценной имплантации, приводящей к бесплодию [7].

Другой причиной бесплодия на фоне хронического воспаления женских половых органов является нарушение рецептивности эндометрия и, как следствие, эндокринная дисфункция [4]. В 2006 году Котиков А.Р. и др. доказали, что степень выраженности воспалительного процесса обратно пропорциональна уровню экспрессии рецепторов стероидных гормонов – эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR). В целом эндометриальное воспаление мешает локальной экспрессии ER, PR и Ki-67 (маркер быстрой пролиферации). Причем снижение экспрессии наиболее выражено со стороны рецепторов к прогестерону, что определяет несостоятельность эндометрия для имплантации бластоцисты [13].

Патология маточных труб воспалительного генеза является причиной трубно-перитонеального бесплодия (ТПБ) в 30–72%

случаев. Причем перитонеальный фактор имеется только у 27% больных с трубной формой бесплодия [10].

Более чем у половины пациенток с воспалительными изменениями маточных труб отмечено нарушение их проходимости. Обструкция возникает в результате рубцовых и склеротических изменений при разрушении инфекцией трубного эпителия. Длительное воздействие специфических антигенов в фаллопиевых трубах так же, как и в эндометрии приводит к преобладанию Th-1 (Т-клеточного звена иммунитета), продуцирующих провоспалительные цитокины, в особенности, ФНО- α , приводящий к воспалительному протеолизу, а в дальнейшем развитию фиброза тканей и рубцеванию [12].

При прогрессировании воспалительной инфильтрации стенок труб и атрофии реснитчатого эпителия слизистой оболочки, возникновении воспалительной непроходимости маточной трубы чрезмерно выделяющийся секрет растягивает стенки трубы, превращая ее в гидросальпинкс (в 28% случаев ТПБ). Вследствие сдавления эпителия происходят некротические изменения, которые в первую очередь охватывают цилиарный эпителий: происходит его децилиация. Если же в просвете трубы скапливается гной, формируется пиосальпинкс [12].

Вследствие вышеуказанных анатомо-функциональных изменений маточных труб значительно нарушается продвижение яйцеклетки в полость матки, и возникают предпосылки к развитию внематочной беременности или бесплодия [16].

В ряде случаев бесплодие связано со способностью возбудителя (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) адсорбироваться на сперматозоидах, уменьшая их подвижность и ингибируя пенетрацию в яйцеклетку [6,8].

У женщин с ТПБ определенную роль в развитии infertility играют часто выявляемое у них снижение гормональной функции яичников и овариального резерва [16]. Этой точки зрения придерживаются О.К. Хмельницкий (1994), считающий возникновение патологической афферентации рецепторов эндометрия в структуры центральной нервной системы результатом длительных морфологических и функциональных изменений в слизистых оболочках матки и маточных труб [3]. При этом циклическая деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы претерпевает изменения, отрицательно сказывающиеся на эндокринной функции женских гонад [9].

Проведенные гистологические исследования яичников у пациенток с ТПБ под-

тверждают, что наличие хронического воспалительного процесса в тканях яичников нарушает нормальное развитие фолликулов, процесс овуляции и функционирование желтого тела [4]. А возникающий, как следствие, недостаток уровня прогестерона приводит к снижению концентрации ПИБФ-позитивных лимфоцитов, необходимых для развития и сохранения беременности, так как ПИБФ изменяет соотношение Т-хелперов в пользу Th2. Т-хелперы второго типа опосредованно могут прекратить превращение НК-клеток в лимфокин-активированные киллеры, подстегнув производство факторов роста плаценты и естественных иммуносупрессоров [14,15]. На уровне эндометрия прогестерон осуществляет секреторную трансформацию, подготавливая слизистую оболочку к имплантации. При сниженной продукции прогестерона в слизистой оболочке матки наблюдаются недоразвитие желез, стромы, сосудов, недостаточное накопление гликогена, белков, фактора роста и других веществ, необходимых для развития эмбриона. Все это создает неблагоприятные условия для адекватного развития трофобласта и питания зародыша, что обуславливает прерывание беременности в первом триместре [22].

Свойственная хроническому воспалению овариальная недостаточность может возникать и в результате первичного поражения яичников инфекцией. В этом случае инфекционный агент достигает своей цели гематогенным и/или восходящим путем, транзиторно пройдя через маточные трубы. Нередкой причиной возникновения первично-овариальной недостаточности является и аутоиммунный процесс в яичниках. Возникающие при этом изменения носят вышеописанный характер и также могут привести к развитию бесплодия [11].

Таким образом, бесплодие воспалительного генеза является довольно распространенной патологией среди женщин репродуктивного возраста [26, 31]. Комплекс изменений, возникающий в ответ на инфекцию, может носить обратимый характер, но никогда не исчезает бесследно и может перейти в хроническую форму [29]. А, исходя из всего вышесказанного, длительное течение воспалительного процесса значительно повышает риск развития бесплодия [27]. Поэтому воспалительные заболевания органов малого таза требуют профилактики, ранней диагностики и эффективного комплексного лечения [30, 28].

Список литературы

1. Авраменко Н.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин как ведущий фактор формирования

- ния трубно-перитонеального бесплодия // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 64
2. Есина Е.В., Логина Н.Ю., Аляутдина О.С. Роль иммунных взаимодействий в развитии бесплодия: обзор литературы // Акушерство и гинекология РМЖ. – 2013. – №1. – С.44–46.
3. Забелкина О.И. Состояние эндометрия и результат ЭКО у больных с трубно-перитонеальным бесплодием: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб, 2005 – 75 с.
4. Зайнетдинова, Л.Ф. Оценка функции яичников у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием // Вестник ЮУрГУ. – 2009. – №27. – С.97–99.
5. Зароченцева Н.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (обзор литературы) / Н.В. Зароченцева, А.К. Аршакян, Н.С. Меньшикова // Гинекология. – 2010. – Т. 15. – № 4. – С.65–69.
6. Клинышкова Т.В. Трубно-перитонеальное бесплодие на фоне восходящей хламидийной инфекции // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 35–37.
7. Колесникова Л.И. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями / Л.И. Колесникова, И.Н. Данусевич, Н.А. Курашова, Л.В. Сутурина, Л.А. Гребенкина, М.И. Долгих // Фундаментальные исследования. – 2013. – №9. – С. 830.
8. Корсак В.С. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО / В.С. Корсак, О.А. Забелкина, А.А. Исакова // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С.39–42.
9. Котиков А.Р. Хронический эндометрит и нарушения репродукции (обзор литературы) / А.Р.Котиков, В.А. Хоржевский // Сибирское медицинское обозрение. – 2005. – Т.37; №4. – С.113.
10. Литвак О.Г. Иммунологические аспекты трубно-перитонеального бесплодия // Вестник РУДН. Серия «Медицина» №3. – 2000. – №3. – С.131–134.
11. Ниаури Д.А. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции яичников / Ниаури Д.А., Джемлиханова Л.Х., Гзгзян А.М. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX. – №1. – С. 85–86.
12. Плахова К.И. Иммунные и генетические факторы нарушения репродуктивной функции, ассоциированные с урогенитальной хламидийной инфекцией у человека / К.И. Плахова, М.Р. Рахматулина, Н.В. Фриго, А.Р. Галимов, И.А. Волков, Е.Л. Васильев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – №6. – С. 39–43.
13. Петров Ю.А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – №3. – С.113–118.
14. Петров Ю.А. Специфика репродуктивного и контрацептивного поведения студентов медицинского университета // Валеология. – 2016. – №2. – С. 31–34.
15. Петров Ю.А. Аспекты микробиологической и иммунной диагностики хронического эндометрита // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №4. – С.9.
16. Петров Ю.А. Оценка адаптационного и иммунного резерва женщин с хроническим эндометритом в зависимости от объема реабилитационной терапии // Валеология. – 2016. – №2. – С.35–39.
17. Петров Ю.А. К вопросам патогенеза хронического эндометрита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина». – 2011. – №6. – С. 386–392.
18. Петров Ю.А. Микробиологические детерминанты хронического эндометрита // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия «Естественные науки». – 2011. – №6. – С.110–113.
19. Петров Ю.А. Современный взгляд на лечение хронического эндометрита в когортах с ранними репродуктивными потерями // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина». – 2011. – №6. – С. 274–281.
20. Петров Ю.А. Нюансы иммунологической перестройки при хроническом эндометрите // Валеология. – 2011. – №4. – С. 44–50.
21. Петров Ю.А. Роль иммунных нарушений в генезе хронического эндометрита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина». – 2011. – №6. – С.282–289.
22. Петров Ю.А. Хронический эндометрит: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Российский университет Дружбы народов (РУДН). – М., 2012. – 47 с.
23. Рыбалка А.Н. Хронический эндометрит: пути решения проблемы (обзор литературы) / А.Н. Рыбалка, А.Н. Сулима, Е.К. Яковчук, М.А. Дيجا // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2016. – №54–55. – С. 14–23.
24. Цаллагова Л.В. Роль хронического эндометрита в генезе бесплодия / Л.В. Цаллагова, И.В. Кабулова, И.А. Золотова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – №4 (146). – С.131–133.
25. Яковчук Е.К. Хронический эндометрит: современное состояние проблемы, основные аспекты патогенеза, влияние на репродуктивную функцию / Е.К. Яковчук, А.Н. Сулима, А.Н. Рыбалка, М.А. Дيجا, С.С. Аникин, С.А. Симачева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т.16. – № 5. – С. 37–41.
26. Beruchashvili M., Gogiashvili L., Datunashvili E. et al. Morphological peculiarities of endometrium in chronic endometritis associated with bacterial vaginosis // Georgian Med. News. – 2010. – Vol. 181. – P. 59–63.
27. Boudhraa K., Jellouli M.A., Kassaoui O. et al. Role of the hysteroscopy and laparoscopy in management of the female infertility: about 200 cases // Tunis Med. – 2009. – Vol. 87; № 1. – P.55–60.
28. Caserta L., Labriola D., Torella M. et al. The use of transvaginal ultrasound following voluntary interruption of pregnancy to reduce complications due to incomplete curettage // Minerva Ginecol. – 2008. – Vol. 60. – № 1. – P. 7–13.
29. Giordano G. Value of immunohistochemistry in uterine pathology: common and rare diagnostic dilemmas // Pathol. Res. Pract. – 2009. – Vol. 205. – № 10. – P. 663–676.
30. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J. et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 93. – № 2. – P. 437–441.
31. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 95. – №3. – P. 1156–1158.