

УДК 618.1-002.2:618.177-036:316.36

© Коллектив авторов, 2012.

## ХРОНИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ КАК ФАКТОР БЕСПЛОДИЯ В БРАКЕ

**Н. Г. Грищенко, О. В. Мерцалова, Ю. А. Котлик, Т. Е. Иванова**

*Кафедра акушерства и гинекологии №1 (зав. – профессор Н. А. Щербина), Харьковский национальный медицинский университет; Клиника репродуктивной медицины им. академика В. И. Грищенко (директор – доцент Н. Г. Грищенко), г. Харьков.*

### CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF FEMALE GENITALS AS THE STERILITY FACTOR IN MARRIAGE

**N. G. Gryshenko, O. V. Merzalova, Y. A. Kotlik, T. E. Ivanova**

#### SUMMARY

The following review targeting the currently reported data on various issues of female genital inflammatory diseases. Certain concepts of infertility caused by such conditions are discussed, and data on infertility causes due to chronic inflammatory processes is presented.

### ХРОНІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ ЯК ФАКТОР БЕЗПЛОДНОСТІ У ШЛЮБИ

**Н. Г. Грищенко, О. В. Мерцалова, Ю. А. Котлик, Т. Е. Иванова**

#### РЕЗЮМЕ

Звіт надає сучасні літературні дані щодо різноманітних аспектів проблеми запальних хвороб жіночих статевих органів. Розглянуто деякі концепції набуття непліддя за цих патологій, наведено дані щодо чинників непліддя через хронізацію запальних хвороб.

**Ключевые слова:** бесплодие, хронический эндометрит, воспалительные заболевания органов малого таза.

Одними из факторов, приводящих к нарушениям женской фертильности, являются воспалительные заболевания органов малого таза, частота которых в последние годы значительно возросла [14, 15, 16, 18]. По данным литературы, воспалительные процессы половых органов составляют 60,0–65,0% среди амбулаторных и до 30,0% среди стационарных больных [12]. Также наметилась явная тенденция к увеличению количества больных с хроническими вялотекущими формами воспалительных процессов с локализацией в области придатков матки [24]. Хронические воспалительные заболевания придатков матки чаще возникают в молодом возрасте и, с течением времени, приводят к развитию трубных и перитонеальных форм бесплодия, а также занимают преобладающее значение в возникновении эктопической беременности [2, 12, 13]. Бактериальная инвазия является пусковым механизмом развития воспаления. Воспалительные заболевания женских половых органов в настоящее время чаще всего вызываются микробными ассоциациями, то есть полиэтиологичны [11]. Проникновению инфекции в верхние половые пути способствуют внутриматочные лечебно-диагностические манипуляции, использование женщинами внутриматочных контрацептивов. Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии

приводит к выраженным изменениям в структуре ткани, препятствуя нормальной плацентации и формируя патологический ответ на беременность, а также вызывает нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации ткани [8]. В активации иммунопатологических процессов играют роль инфекционные факторы, которые, в свою очередь, являются препятствием для возникновения в предимплантационный период локальной иммуносупрессии, необходимой для предотвращения самопроизвольного аборта [1, 4, 10, 39].

На протяжении длительного времени наличие такой нозологической единицы, как хронический эндометрит, оставалось спорным. Полагали, что во время циклического отторжения поврежденный функциональный слой отслаивается и регенерирует за счет неизмененного базального слоя. Но некоторые исследования доказали, что в процесс вовлечен не только функциональный слой, но и базальный, в отдельных случаях и миометрий [9]. Существование хронического эндометрита несомненно, он выделен в самостоятельную нозологическую единицу в МКБ во время 10-го пересмотра (№71.1).

Хронический воспалительный процесс в эндометрии является одной из важных причин бесплодия, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), невынашивания беременности [3,

5]. По данным литературы, у больных с бесплодием частота хронического эндометрита составляет в среднем от 7,8% до 23,6% [7]. Среди женщин с верифицированным хроническим эндометритом в 60,4% случаев диагностируется бесплодие (24,8% – первичное и 35,6% – вторичное), неудачные попытки ЭКО и переноса эмбриона в анамнезе отмечены у 60,0% женщин, с привычным невынашиванием беременности – 73,0% женщин [25, 35]. Часто хронический эндометрит сочетается с хроническим сальпингоофоритом и спаечным процессом в малом тазу. Имеются исследования, подтверждающие, что перенесенные воспалительные заболевания и, как следствие, спаечный процесс в малом тазу – одна из причин нарушения микроциркуляции, что приводит к нарушению рецептивности эндометрия [23]. Соответственно, нарушение гемодинамики является одной из причин неэффективности программы IVF [26, 41]. Отмечено, что результативность лечения данной патологии остается весьма низкой [17, 28]. Лишь у половины пациенток отмечено полное выздоровление.

С клинической точки зрения персистенция предполагает втягивание микроорганизмов в воспалительный процесс в течение длительного времени, при этом возрастает риск развития эндосальпингита и повреждения эндотелия маточных труб с последующей их окклюзией [19]. Исследования на приматах показали, что однократное инфицирование *Chlamydia trachomatis* маточных труб ограничивается незначительными повреждениями, в то время как повторные эпизоды приводят к тотальной склеротической деструкции маточных труб, обструкции дистального отдела и развитию многочисленных перитубарных сращений [32, 33]. Развитие трубно-перитонеального бесплодия в результате окклюзии маточных труб является самым частым осложнением хламидийного поражения верхних отделов генитального тракта [29]. Тем не менее, могут наступать и функциональные расстройства в деятельности маточных труб, проявляющиеся нарушением транспорта гамет [20].

Следует указать, что воспалительные заболевания органов малого таза считаются важнейшим фактором риска трубно-перитонеального бесплодия [31]. В условиях постоянного присутствия повреждающего агента в тканях не происходит заключительной фазы воспаления – регенерации, нарушается тканевой гомеостаз и формируется целый каскад вторичных повреждений. Нарушение микроциркуляции в эндометрии приводит к ишемии и гипоксии ткани, активированные макрофаги в очаге воспаления являются источником активных форм кислорода, запуская процесс перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран [22]. Наряду с морфологическими изменениями в эндометрии нарушения иммунных реакций на локальном уровне

могут явиться пусковым механизмом отторжения и гибели плодного яйца [9, 37].

Кроме этого, у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями, страдающих бесплодием, были выявлены изменения гормонального гомеостаза, обуславливающие нарушения процессов созревания фолликулов, овуляции и формирования желтого тела. У женщин, страдающих трубно-перитонеальной формой бесплодия, выявлено повреждение функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы. Гипофункция яичников обуславливается рубцово-спаечными изменениями в малом тазу, нарушением микроциркуляции и ишемией внутренних половых органов [8].

Острые воспалительные заболевания чаще, чем прежде, принимают затяжное течение, но наряду с этим возрастает и число истинно хронических воспалительных заболеваний [30]. Хроническое течение воспалительных заболеваний обусловлено различными иммунными реакциями, которые в значительной степени определяют течение и исход процесса [27]. Широкое использование антибактериальных средств, которое не всегда является обоснованным, способствует появлению вялотекущих форм заболевания, так как приводит к изменению иммунной реактивности [17]. Длительный воспалительный процесс способствует истощению иммунной системы [6]. В фазе ремиссии при депонировании инфекционного агента в рубцовой ткани полного прекращения поступления антигена в кровь не происходит [40]. Иммунная система организма отвечает постоянной реакцией на раздражитель, что создает условия, при которых могут проявляться клинические симптомы обострения заболевания [34]. Иммунная система удерживает воспалительный процесс на компенсированном уровне, но она не в состоянии полностью уничтожить чужеродное начало [21]. Под воздействием различных эндогенных и экзогенных факторов происходит снижение иммунологической реактивности организма, нарушается установившееся равновесие, и депонированные в рубцовой ткани микроорганизмы размножаются, вызывая обострение процесса. Под влиянием хронических воспалительных заболеваний в анамнезе на фоне патологических иммунных реакций в организме женщины могут образовываться аутоантитела к антигенам блестящей оболочки яйцеклетки, что также является причиной бесплодия [36, 38]. Кроме того, нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы является еще одной причиной возникновения нарушения функции маточных труб, так как для последних существенную роль играет соотношение между эстрогенами, прогестероном и андрогенами. Вместе с этим, морфологически измененные вследствие перенесенного воспалительного процесса маточные трубы неспособны адекватно реагировать на нейрогуморальные воздействия даже при сохраненной проходимости.

Следовательно, при хронических воспалительных заболеваниях женских половых органов существует множество различных факторов развития бесплодия. При длительном течении хронического воспалительного заболевания в процесс вовлекаются все звенья нейроэндокринной и иммунной систем, гомеостаз, обмен веществ и заболевание приобретает полисистемный характер с нарушением специфических функций женского организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В. С. Цитогенетика эмбрионального развития человека: научно-практические аспекты / В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова. – СПб. : Н-Л., 2007. – 649 с.
2. Волосовский П. Р. Факторы развития эктопической беременности / П. Р. Волосовский // Педиатрия, акушерство и гинекология. – 2009. – Т. 71, № 3. – С. 70–73.
3. Гюльмамедова И. Д. Проблемы имплантации в программе IVF / И. Д. Гюльмамедова // Новости медицинской фармации. Гинекология. – 2008. – № 253. – С. 17–27.
4. Данилов Р. К. Общая и медицинская эмбриология: учебник для медицинских вузов / Р. К. Данилов, Т. Г. Боровая. – СПб. : СпецЛит., 2003. – 231 с.
5. Доброхотова Ю. Э. Неразвивающаяся беременность: аспекты этиологии. Возможности цитокиноterapiи в программе реабилитации в раннем послеабортном периоде / Ю. Э. Доброхотова, Г. Т. Сухих, Р. И. Озерова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 2. – С. 13–18.
6. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и алергология / Г. Н. Дранник. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2003. – 300 с.
7. Дубоссарская З. М. Хронические воспалительные процессы внутренних женских половых органов / З. М. Дубоссарская, А. И. Милянковский, В. Г. Коляденко. – Киев : Здоров'я, 1991. – 151 с.
8. Железнов Б. И. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функции яичников при хроническом эндометрите / Б. И. Железнов, Н. Е. Логинова // Акушерство и гинекология. – 1977. – № 4. – С. 3–7.
9. Замершая беременность у пациенток с привычным выкидышем – иммуноморфологические изменения в децидуальной ткани при хламидийной инфекции / П. М. Веропотвелян, М. П. Веропотвелян, П. С. Горук [и др.] // Педиатрия, акушерство и гинекология. – 2009. – Т. 71, № 6. – С. 59–62.
10. Иммунологические изменения в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности и сопутствующей урогенитальной хламидийной инфекции / А. В. Мещерякова, Е. М. Демидова, Т. А. Старостина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 3. – С. 22.
11. Краснополский В. И. Гнойная гинекология : практическое руководство / В. И. Краснополский, С. Н. Буянова, Н. А. Щукина. – Москва : МЕДпресс, 2001. – 282 с.
12. Кулаков В. И. Практическая гинекология : клинические лекции / В. И. Кулаков, В. Н. Прилепская. – Москва : МЕДпресс-информ, 2006. – 246 с.
13. Малова И. О. Особенности уреоплазменной инфекции урогенитального тракта у девочек / И. О. Малова // Вестн. дерматол. и венерол. – 1999. – № 6. – С. 77–79.
14. Маргиани Ф. А. Женское бесплодие: медицинские и социальные аспекты / Ф. А. Маргиани // Проблемы репродукции. – 2002. – № 5. – С. 28–33, 159.
15. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление / Д. Н. Маянский. – Москва : Медицина, 1991. – 272 с.
16. Михалевич С. И. Преодоление бесплодия / С. И. Михалевич. – Минск : Беларуская навука, 2002. – 188 с.
17. Опыт применения препарата «Галавит» у гинекологических больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза / С. Н. Буянова, Н. А. Щукина, Е. О. Пескова [и др.] // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2004. – Т. 4, № 6. – С. 46–50.
18. Паращук Ю. С. Бесплодие в браке / Ю. С. Паращук. – Київ : Здоров'я, 1994. – 208 с.
19. Пархоменко А. В. Реабилитация репродуктивной функции женщины после перенесенного сальпингоофорита / А. В. Пархоменко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2002. – Т. 10, № 1. – С. 36–38.
20. Плиева З. А. Особенности урогенитального хламидиоза у девочек / З. А. Плиева // Гинекология. – 2000. – № 2 (3). – С. 68–70.
21. Ройт А. Основы иммунологии / А. Ройт. – Москва : МИР, 1991. – 397 с.
22. Соболева Г. М. Семейство матриксных металлопротеаз: общая характеристика и физиологическая роль / Г. М. Соболева, Г. Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 1. – С. 5–8.
23. Современные подходы к подготовке эндометрия у пациенток с ранее безуспешными исходами программы экстракорпорального оплодотворения / К. У. Алиева, Л. Н. Кузьмичев, В. Ю. Смольникова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 39–43.
24. Стругацкий В. М. Лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза: опыт применения аппаратно-программного комплекса «Андро-Гин» / В. М. Стругацкий, Е. С. Силантьева // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 6. – С. 51–53.
25. Судома И. А. Эндометриальные натуральные киллеры у пациенток с неудачами имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения / И. А. Судома, Т. Д. Задорожная, О. А. Берестовой // Здоровье женщины. – 2004. – Т. 17, № 1. – С. 82–86.

26. Судома І. О. Патогенетичні варіанти порушень фертильності та методи лікування безплідності у хворих на аденоміоз та зовнішньо-внутрішній ендометріоз: дис. ... доктора мед. наук : 14.01.01 / Судома Ірина Олександрівна ; Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. – К., 2005. – 326 арк. – Бібліогр.: арк. 265–326.
27. Трохимович О. В. Особенности эндокринного статуса женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, которые перенесли аборт / О. В. Трохимович, О. О. Ревенко // Педиатрия, акушерство и гинекология. – 2010. – Т. 72, № 1. – С. 78–81.
28. Частота та структура імунних зрушень та місце імунотерапії внутрішньовенним введенням імуноглобуліну у пацієнок із загрозою переривання вагітності та безпліддям в анамнезі / І. О. Судома, В. П. Чернишов, О. М. Мозгова [и др.] // Здоровье женщины. – 2005. – Т. 24, № 4. – С. 107–112.
29. Vavouil P. A soluble 60 kilodalton antigen of *Chlamydia ssp.* is a homologue of *Escherichia coli*. Gro EI. / P. Vavouil, R. Stephens, S. Falkou // *Microbiol.* – 1996. – № 4. – P. 461–469.
30. Beatty W. Repeated and persistent infection information and disease / W. Beatty, G. Byzrne, R. Morrison // *Trends Microbiol.* – 1994. – № 2. – P. 94–98.
31. Cates W. Pelvic inflammatory disease and tubal infertility: the preventable conditions / W. Cates, J. Wasserheit, P. Marchbanks // *Ann NY Acad.Sci.* – 1994. – Vol. 709. – P. 179–195.
32. HLA DQ alleles and interleukin-10 polymorphism associated with *Chlamydia trachomatis*-related tubal factor infertility: a case-control study / A. Kinnunen, H. Surcel, M. Lehinен [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2002. – № 17 (8). – P. 2073–2078.
33. Human leucocyte antigen class PQ alleles associated with *Chlamydia trachomatis* tubal infertility / C. Cohen, S. Sinei, E. Bukusi [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2000. – № 95. – P. 72–77.
34. Infection of human monocyte-derived macrophages a potential mechanism for persistent infection / M. Jendro, T. Deutsch, B. Korber [et al.] // *Infect. Immun.* – 2000. – № 68 (12). – P. 6704–6711.
35. Lejeune V. Early recurrent spontaneous abortion; how to care in 2006? / V. Lejeune // *Gynecologie Obstetrique Fertilité.* – 2006. – Vol. 34, № 10. – P. 927–937.
36. Lymphoid cells normal early pregnancy / L. Mincheva-Nilsson, V. Baranov, M. Yeung [et al.] // *J. Immunol.* – 1994. – № 152. – P. 2020–2032.
37. Markers of endometrial function in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a comparison between morphologically normal and retarded endometrium / E. Tuckerman, S. M. Laird, R. Stewart [et al.] // *Gynecologie Obstetrique Fertilité.* – 2004. – Vol. 34, № 12. – P. 1023–1026.
38. The presence of serum antibody to the chlamydial heat-shock protein (CHSSP60) as a diagnostic test for tubal factor infertility / P. Claman, L. Honey, R. Peeling [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1997. – № 67. – P. 501–504.
39. Wegmann T. G. Fetal protection against abortion: is it immuno suppression or immuno stimulation? / T. G. Wegmann // *Ann. Immunol. Inst. Pasteur.* – 1984. – Vol. 135, № 3. – P. 309–311.
40. Witkin S. Immune pathogenesis of asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infections in the female genital tract / S. Witkin // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 1995. – № 3. – P. 169–174.
41. Witkin S. Unsuspected *Chlamydia trachomatis* infection in the female genital tract and in vitro fertilization outcome / S. Witkin, K. Sultan, G. Neal // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1994. – № 171. – P. 1208–1214.