

УДК 616.98: 618.177

ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ПРИЧИНА ТРУБНОГО БЕСПЛОДИЯ**Ю.А. Лызикова****Гомельский государственный медицинский университет**

По данным литературных источников изучались вопросы этиологии и патогенеза трубного бесплодия. В настоящее время хламидийная инфекция рассматривается как наиболее значимая причина бесплодия. Клинические проявления хламидийной инфекции зависят от реакции иммунной системы организма на структурный белок клеточной стенки хламидий HSP. Диагностика данной инфекции возможна путем выявления антихламидийных антител, величина титра антител также отражает степень поражения маточных труб.

Ключевые слова: бесплодие, генитальная хламидийная инфекция, иммунный ответ.

CHLAMIDIA INFECTION AS A TUBE INFERTILITY CAUSE**Y.A. Lyzikova**

Aspects of ethiology and pathogenesis of tube infertility were studied by literature data. Chlamidia infection is considered to be as most prominent origin of tube infertility. Clinical manifestation of chlamidia infection depend on organism immune system response on structural protein of Chlamidia HSP cell wall. Diagnostics of the infection is possible by antichlamidia antibodies revealing, antibodies titre reflects degree of uterine tube injury as well.

Key words: infertility, genital chlamidia infection, immune response.

Трубно-перитонеальный фактор играет основную роль в развитии женского бесплодия. Главными причинами его формирования следует признать воспалительные заболевания гениталий и оперативные вмешательства на органах малого таза и брюшной полости. Воспалительные заболевания органов малого таза обуславливают 40—63,9% случаев бесплодия у женщин [6, 14]. Генитальная инфекция рассматривается как наиболее значимая причина инфертильности [10]. Возбудителями воспалительного процесса в органах малого таза, способного приводить к окклюзии маточных труб, обычно являются хламидии, гонококки, микоплазмы. Обсуждается роль внутриматочной контрацепции как фактора риска развития трубного бесплодия. В исследованиях убедительно доказано отсутствие связи между использованием внутриматочных контрацепций и сужением маточных труб среди инфертильных пациенток, в то

время как для хламидийной инфекции эта взаимосвязь прослеживается [16].

Частота выявления хламидиоза, как причины бесплодия, зависит не только от используемого метода диагностики, но и от локализации очага воспаления и, соответственно, от исследуемого материала. Так, при бесплодии трубно-перитонеального генеза *Chlamidia trachomatis* обнаружены в цервикальном канале у 6,9% женщин, в биоптатах эндометрия у 14%, в брюшной полости у 34,3% женщин [2].

При первичном инфицировании маточных труб повреждается, главным образом, слизистая оболочка. Сращения, возникающие после первичного поражения трубы, обычно выглядят как тонкие, достаточно рыхлые мембраны, уже на этом этапе нарушающие механизм захвата и транспорта яйцеклетки. После рецидивов хронического сальпингита возникают значительно более плотные спайки, деформирующие трубу и грубо нарушающие ее функцию. Параллельно

отмечается повышение активности фибробластов в серозной оболочке трубы и часто развивается перитубарный спаечный процесс. Воспалительный процесс в ампулярных отделах маточных труб нередко сопровождается слипанием фимбрий в местах гибели реснитчатого эпителия и грубыми анатомическими изменениями маточных труб по типу гидросальпинксов [4]. При лапароскопическом исследовании выявлено, что маточные трубы у пациенток, страдающих хламидиозом, непроходимы в 71% случаев в интерстициальном отделе, в отличие от женщин с банальным воспалительным процессом, у которых в 53% случаев трубы непроходимы в ампулярных отделах [5]. Поражения маточных труб проявляются не только в виде их окклюзии. Менее глубокие нарушения могут не сопровождаться закрытием просвета труб, однако при этом в них отмечаются расстройства согласованных механизмов цилиарной, секреторной и мышечной деятельности, в результате чего нарушается продвижение сперматозоидов, захват яйцеклетки и ее транспорт после оплодотворения в матку [7, 8].

Обращает на себя внимание тот факт, что частота выделения хламидий из маточных труб и перитонеальной жидкости у женщин с бесплодием значительно превышает частоту их выделения из цервикального канала, что затрудняет диагностику восходящей инфекции и своевременность этиотропной терапии [9]. Решение этого вопроса возможно частично и при серологическом обследовании для выявления антихламидийных антител. Сывороточные антихламидийные антитела выявляют у 53—75% инфертильных женщин.

Серологическое обследование больных с трубным бесплодием имеет диагностическое значение не только для выявления антихламидийных антител, но и для установления величины их титра. Достоверно доказана взаимосвязь величины титра антихламидийных антител и вероятности поражения маточных труб. У пациенток с титром антител, превышающим 1:32, поражение маточных труб, верифицированное лапароскопически, отмечается в 25,5—

35% случаев, при более низком титре поражение отмечается в 7 раз реже [1].

Общеизвестно, что *C. trachomatis* обладает способностью персистировать в клетках цилиндрического эпителия. Поражение эпителия маточных труб, вызванное *C. trachomatis*, отличается от характера поражения при гонококковой инфекции. При хламидийной инфекции происходит поражение лишь эпителиальных клеток, содержащих хламидии, что сопровождается потерей ресничек эпителиальными клетками и нарушением межклеточных контактов. Выраженность функциональных нарушений цилиндрического эпителия маточных труб связана как с долей мерцательных эпителиоцитов, так и со снижением частоты биения ресничек, дискоординацией их активности, неадекватным кровоснабжением эндосальпинкса. При хламидийном поражении маточных труб отмечается снижение частоты биения ресничек эпителия в 3 раза. Применение электронной микроскопии и лазерной световой спектроскопии показывает, что в биоптатах дистальных отделов маточных труб больных с трубно-перитонеальным бесплодием частота биения ресничек в тканях с отеком и гиперемией значительно ниже, чем в отсутствие этих признаков. Не исключается также влияние разновидности хламидийных серотипов на частоту биения ресничек эпителиоцитов маточных труб [13]. В ранней стадии хламидийной инфекции возникают функциональные нарушения цилиндрического эпителия маточных труб. Хламидии связываются с клеточными рецепторами и проникают в эпителиальную клетку путем эндоцитоза. Внутри клетки хламидии находятся в эндосомах, которые сливаются с образованием цитоплазматической вакуоли. Присутствующие в вакуолях хламидии защищены от действия ферментов лизосом. Элементарные тельца хламидий используют клеточный материал и превращаются в ретикулярные. Бинарное деление ретикулярных телец, их созревание и обратная трансформация в элементарные тельца в итоге приводят к гибели эпителиальной клетки. Инфицированные *C. trachomatis* клетки вырабатывают проапоптотические факторы, индуцирующие апоптоз в рядом расположенных

неинфицированных клетках. Гибнущие эпителиальные клетки выделяют цитокины, что приводит к усилению кровотока, повышению проницаемости базальной мембраны. Цитокины, вырабатываемые при воспалительном ответе, могут модулировать уровень апоптоза [15]. В то же время подавление выработки противовоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли, являющегося триггером апоптоза, приводило к снижению уровня апоптоза в верхнем отделе генитального тракта.

Осложненная первичная хламидийная инфекция может явиться не только причиной трубной окклюзии, но и перитонеальным компонентом развития бесплодия. У больных с хламидийным сальпингитом (по данным лапароскопического исследования) чаще, чем при сальпингитах другой этиологии, наблюдается вязкий экссудат в прямокишечном-маточном углублении, признаки перигепатита, а также синдром Фитца-Хью-Куртиса, представляющего собой острый перитонит, перигепатит в сочетании с асцитом [2]. По современным данным, ведущая роль в патогенезе хронической хламидийной инфекции принадлежит структурному белку клеточной стенки хламидий — белку теплового шока, heat shock protein (HSP). В течение последнего десятилетия работы многих исследователей направлены на выяснение взаимосвязи хламидийного белка теплового шока (CHSP), особенно из семейства с молекулярной массой 60кДа (CHSP60), и реализации иммунного ответа.

С хламидийным HSP60 связывают иммунопатологию воспалительных заболеваний органов малого таза, возникновение трубного бесплодия, внематочной беременности, самопроизвольных выкидышей в ранние сроки беременности [12]. Иммунный ответ на CHSP60 *S. trachomatis* может вызвать аутоиммунную реакцию на собственный белок HSP60. По-видимому, существуют определенные генетические факторы, определяющие восприимчивость и антительный ответ на CHSP60. Так, наличие гена HLA B27 связывают с синдромом Рейтера, а аллель HLA A31 класса 1 — с хламидийными воспалительными заболеваниями органов малого таза. Трубный фактор бесплодия,

обусловленный *S. trachomatis*, связывают с аллелями DQ HLA 11 класса [11]. Таким образом, локус DQ HLA является ответственным за риск развития трубного бесплодия, если женщина инфицируется *S. trachomatis*.

Получены доказательства корреляции иммунного ответа на CHSP60 и наличия бесплодия. Так, оценивалась связь между иммунитетом к CHSP60, аутоиммунитетом к HSP60 клеток человека и бесплодием как у женщин, так и у мужчин. Каждая вторая инфертильная пациентка, имеющая антитела к HSP60 человека, была позитивной по антителам к хламидийному HSP 60. Изучая распространение сывороточных IgG и IgA к CHSP60, выявили достоверное повышение уровня IgA у больных с билатеральной окклюзией маточных труб по сравнению с инфертильными пациентками без окклюзии труб. В то же время, по мнению La Verda, гуморальный иммунный ответ на CHSP10 в большей степени коррелирует с трубным бесплодием, чем иммунный ответ на CHSP60 [3].

Итак, у женщин превалирует иммунный ответ на хламидийный HSP, он связан с инфекцией верхнего отдела генитального тракта. Особенности иммунного ответа на CHSP доказывает наличие аутоиммунного компонента в механизме развития бесплодия у больных хламидийной инфекцией. Иммунный антительный ответ на CHSP60 можно рассматривать в качестве информативного иммунологического маркера персистенции хламидийной инфекции в маточных трубах и, как следствие, — бесплодия и невынашивания беременности.

Результаты изучения иммунного ответа при хронической хламидийной инфекции продолжают оставаться предметом дискуссий. Иммунный ответ на *S. trachomatis* представлен продукцией иммуноглобулинов (Ig A, M, G) к антигенным детерминантам хламидий. При наличии В-клеточного дефицита у инфицированных происходит прекращение выработки как сывороточных, так и секреторных антихламидийных антител. Под действием хронической инфекции в организме происходят не только

количественные, но и качественные изменения гуморального иммунитета. Иммунопатологические состояния сохраняются в организме при латентном бессимптомном течении инфекции или после элиминации возбудителя инфекции из организма под действием этиотропной терапии [1].

В последние годы продемонстрировано значение клеточного иммунного ответа в защите от хламидийной инфекции. В свете современных представлений о протективном иммунитете при хламидийной инфекции ведущая роль принадлежит реакциям Т-системы иммунитета и цитокинам, определяющим тип иммунного ответа. Цитокины продуцируются и секретируются клетками иммунной системы и выполняют роль ее медиаторов. Th1-лимфоциты являются источником секреции таких цитокинов, как ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО- α , γ -интерферон (γ -ИФН), Th2-лимфоциты — ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10. При хламидийной инфекции важную роль играют Th1-лимфоциты, продуцирующие γ -ИФН, что является наиболее эффективной защитой в отношении внутриклеточных патогенов. Источником γ -ИФН могут быть и естественные киллеры (ЕК), для которых характерен транзиторный синтез γ -ИФН, предназначенный для контроля развития ранней стадии инфекции. Индуктором секреции γ -ИФН CD4+ Т-клетками и ЕК является продуцируемый макрофагами ИЛ-12. К цитокинам, регулирующим дифференцировку Т-хелперов в направлении Th1, относятся ИЛ-12 и ИЛ-18. Изменение концентрации γ -ИФН может приводить к персистенции хламидийной инфекции. Механизм персистенции может быть рассмотрен с позиции апоптоза. Доказано, что макрофаги, инфицированные *S. Trachomatis*, индуцируют Т-клеточный апоптоз. Известно, что иммунный ответ подчиняется гормональной регуляции, 17β -эстрадиол ингибирует как продукцию ИЛ-2, так и экспрессию рецепторов ИЛ-2 на активированных Т-клетках периферической крови, может приводить к супрессии продукции γ -ИФН и в то же время — к экспрессии рецепторов ИЛ-4 и

ИЛ-10, что обуславливает девиацию иммунного ответа с типа Th1 на Th2 [3].

Таким образом, из литературных источников следует, что в развитии женского бесплодия основную роль играет трубно-перитонеальный фактор, основной причиной формирования которого являются воспалительные заболевания органов малого таза. Хламидийная генитальная инфекция рассматривается как одна из наиболее значимых причин трубного бесплодия, приводя не только к анатомическим, но и функциональным изменениям в маточных трубах. При хламидийном поражении маточных труб происходит снижение числа мерцательных эпителиоцитов, дискоординация биения ресничек, изменение кровоснабжения эндосальпинкса, в результате чего нарушается продвижение сперматозоидов, захват яйцеклетки и ее транспорт в матку. Хламидийная инфекция является также перитонеальным фактором развития бесплодия.

Ведущая роль в патогенезе хронической инфекции принадлежит структурному белку клеточной стенки хламидий, особенно CHSP60 и CHSP 10, определяющему иммунопатологию трубного бесплодия. Иммунный ответ макроорганизма на *Chlamidia trachomatis* зависит от генетических факторов, гормонального фона.

Серологическое обследование у больных с трубным бесплодием имеет значение для определения антихламидийных антител и величины их титра, который взаимосвязан с поражением маточных труб.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барановская Е.И., Жаворонок С.В. К патогенезу хламидийной инфекции // «Здравоохранение», 2003. — № 6. — С. 32—35.
2. Барановская Е.И., Жаворонок С.В., Мельникова Л.Н. Хламидийная инфекция и репродуктивная функция женщин. — Мозырь: ООО ИД «Белый Ветер», 2002. — 128 с.
3. Клинышкова Т.В. Роль генитальной хламидийной инфекции в генезе трубного бесплодия // Рос.вестн. акуш.-гинеколог. — 2002. — № 5. — С. 31—34.
4. Краснополянская К.В., Штыров С.В., Бугеренко А.Е., Чеченова Ф.К. Хирургическое лечение трубного бесплодия (обзор литературы) // «Проблемы репродукции». — 2000. — № 4. — С. 31—35.
5. Кудрявцева Л.В., Мисгорина О.Ю., Генерозов Э.В. и др. Клиника, диагностика и

лечение хламидийной инфекции: пособие для врачей. / Российская медицинская академия последипломного образования. — М., 2001.

6. Кулаков В.И., Маргиани Ф.А., Назаренко Т.А. и др. Структура женского бесплодия и прогноз восстановления репродуктивной функции при использовании современных эндоскопических методов. // «Акушерство и гинекология». — 2001. — № 3. — С. 33—36.

7. Селезнева Н.Д. Хирургическое лечение трубного бесплодия и стерилизация // Оперативная гинекология. Под ред. В.И. Кулакова. — М., «Медицина», 1998. — С. 336—342.

8. Серов В.Н., Шахтмейстер И.Я., Чеботарев В.В. и др. Значение генитальной инфекции в формировании распространенных гинекологических заболеваний и их современное лечение: информационное письмо для врачей-гинекологов и венерологов / «Хехст Мэрион Руссель». — М., 1997. — 20 с.

9. Узлова Т.В., Теплова С.Н., Медведев Б.И. Роль различных микроорганизмов в генезе трубно-перитонеального бесплодия и иммунитета // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии — 2000. — № 2. — С. 95—98.

10. Cohen C.R., Brunham R.C. Pathogenesis of chlamidia induced pelvic inflammatory disease // Sexual Transmission Infections. — 1999. — № 75 (1). — P. 21—24.

11. Cohen C.R., Sinei S.S., Bukusi E.A. et al. Human leukocyte antigen class II DQ alleles associated with Chlamidia trachomatis tubal infertility. / Obstetrics and Gynecology. — 2000 — № 95 (1). — P. 72—74.

12. Kinnunen A., Paavonen J., Surcel H.M. Heat shock protein 60 specific T-cell response in chlamidial infections // Journal of Immunology. — 2001. — № 12. — P. 76—81.

13. Leng Z., Moore D., Mueller B. et al. Characterization of ciliary activity in distal Fallopian tube biopsies of women with obstructive tubal infertility // Hum. Reprod. — 1998. — № 13 (11). — P. 3132—3127.

14. Pavletic A.J., Wolner-Hanssen P., Paavonen J. et al. Infertility following pelvic inflammatory disease // Infectious Diseases of Obstetrics and Gynecology. — 1997. — № 3. — P. 145—152.

15. Perfettini J., Darville T., Gachelin G. et al. Effect of Chlamidia trachomatis infection and subsequent tumor necrosis factor alpha secretion on apoptosis in the murine genital tract. // Infection Immunology. — 2000. — № 68 (4). — P. 2237—2244.

16. Rezacova J., Masata J., Sodja I.J. Chlamidia trachomatis and its role in female infertility // Ceska. Gynec. — 1998. — № 63 (4). — P. 276—279.

17. Thomas K., Coughlin L., Mannion P.T., Haddad N.G. The value of Chlamidia trachomatis antibody testing as part of routine infertility investigations / Hum. Reprod. — 2000. — № 15 (5). — P. 1079—1082.

УДК 616.36-06-008.64-08-039.57

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ЖЕНСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ С УЧЕТОМ ВНЕДРЕННОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО МОНИТОРИНГА

Н.В. Шаргаева

Гомельский государственный медицинский университет

Обследовано 365 беременных, которые наблюдались в женской консультации по разработанному алгоритму с ультразвуковым скринингом. Изучен соматический, акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности, родов, раннего неонатального периода. Обоснованы скрининговые сроки для проведения ультразвукового исследования, использование кардиотокографии и доплерометрии для диагностики угрожаемых состояний плода, различные виды лечения хронической внутриматочной гипоксии плода. Показано, что новый методический подход по ведению беременных в условиях женской консультации обеспечивает лучшие перинатальные исходы.

Ключевые слова: беременность, плацентарная недостаточность, хроническая внутриматочная гипоксия плода, ультразвуковой скрининг, кардиотокография, доплерометрия, новорожденные.

PREGNANT WOMEN FOLLOW-UP IN THE OUT-PATIENT DEPARTMENT CONSIDERING THE INTRODUCING ALGORITHM OF PRENATAL MONITORING

N.V. Sharhaeva

365 pregnant women who had been followed-up in the out-patient department by the developed algorithm with ultrasound screening, were examined. Somatic and obstetrical-gynecological anamnesis, the outcome