

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С БЕСПЛОДИЕМ У ЖЕНЩИН

Проведено изучение особенностей продукции провоспалительных цитокинов у 70 женщин с хроническим эндометритом и бесплодием. Представлены данные анкетирования, лапароскопии, гистероскопии с биопсией эндометрия, исследования уровней цитокинов IL-6, IL-8, TNF- α в сыворотке крови и обследования на наличие ИППП (трихомонада, хламидия, микоплазма, уреплазма) методом ИФА. В биоптатах эндометрия у 62,8 % пациенток с наличием хронического эндометрита методом ПЦР выявлены хламидия (41,9 %), уреплазма (11,3 %), микоплазма (8,1 %), трихомониаз (1,6 %). Анализ уровня цитокинов (IL-6, IL-8 и TNF- α) у пациенток с отрицательным результатом на хламидиоз не превысил свои пороговые значения. Уровень цитокина IL-8 у пациенток с хроническим трихомониазом значительно превышал значение не имеющих этой инфекции. Выявленные изменения эндометрия у пациенток с бесплодием необходимо учитывать при проведении программы обследования и подготовке к экстракорпоральному оплодотворению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический эндометрит; цитокины; инфекции;
подготовка к экстракорпоральному оплодотворению.

Gladkaya V.S., Ageeva E.S.

Katanov Khakass State University, Abakan

THE ETIOLOGICAL FACTORS OF CHRONICLE ENDOMETRITIS ASSOCIATED WITH WOMEN INFERTI

The study of the features of production of proinflammatory cytokines in 70 women with chronic endometritis and infertility. The data of the survey are presented, laparoscopy, hysteroscopy with endometrial biopsy, the study of cytokines IL-6, IL-8, TNF- α in serum and screening for sexually transmitted infections (trichomonas, chlamydia, mycoplasma, ureplazmu) ELISA. The endometrial biopsies in 62,8 % of patients with the presence of chronic endometritis PCR revealed: chlamydia (41,9 %), ureplazmu (11,3 %), mycoplasma (8,1 %), trichomoniasis (1,6 %). Analysis of the cytokine (IL-6, IL-8 and TNF- α) in patients negative for Chlamydia not exceeded their thresholds. The level of the cytokine IL-8 in patients with chronic trichomoniasis significantly exceed the value of not having this infection. The revealed changes in the endometrium of patients with infertility should be considered in the survey program and preparation for in vitro fertilization.

KEY WORDS: chronic endometritis; cytokines; infection; preparing in vitro fertilization.

В современном обществе одним из главных условий, от которого зависит демографическая судьба нашей страны, является повышение уровня рождаемости. Высокая распространенность бесплодного брака существенно влияет на демографические показатели [1]. Согласно заключению экспертов ВОЗ, при частоте бесплодия 15 % и выше, его влияние на демографические показатели значительно превышает суммарное влияние невынашивания и перинатальных потерь [2]. В России доля бесплодных браков достигает 17,5 % и не имеет тенденции к снижению, в некоторых регионах Сибирского Федерального округа, где проводились эпидемиологические исследования с целью уточнения истинной распространенности и структуры бесплодного брака, колеблется от 16,2 % до 24,9 % [2-8].

В Республике Хакасия подобные исследования не проводились, согласно статистическим данным рас-

пространенность женского бесплодия в 2002 году составляла 405,4 на 100 тыс. женского населения. В 2014 году этот показатель увеличился в 1,8 раза (719,9 на 100 тыс. женского населения) (служба охраны здоровья матери и ребенка, 2014 год). Приведенные данные свидетельствуют, что распространенность бесплодия в Сибирском Федеральном округе существенно превышает критический уровень (15 %), установленный ВОЗ, отражают низкое качество ресурсов воспроизводства, оказывают негативное влияние на формирование демографической ситуации в России в целом.

Исследования указывают, что наиболее частой причиной формирования бесплодия у женщин являются воспалительные заболевания органов малого таза, а именно хронический эндометрит, сальпингит, оофорит с формированием тазовых перитонеальных спаек. Распространенность хронического эндометрита среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 10 % до 98 %, что обусловлено трудностями диагностики ввиду скудности клинической симптоматики [9, 10]. Отсутствие тенденции к снижению распространенности хронического эндометрита исследователи объясняют высокой частотой прерывания

Корреспонденцию адресовать:

ГЛАДКАЯ Валентина Сергеевна,
655017, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. Вяткина, д. 16, кв. 12.
Тел.: +7-913-541-35-04.
E-mail: vgladkaya@mail.ru

беременности методом кюретажа, необоснованными повторными хирургическими вмешательствами в полость матки, неполноценной реабилитацией травмированного эндометрия. Это приводит к комплексу морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, нарушению нормальной циклической трансформации и рецептивности тканей [9, 10].

Исследование цитокинов в эндометрии, возможно, позволит выявить новые аспекты иммунной регуляции ранних этапов формирования воспалительного процесса с целью прогноза эффективности лечения хронического эндометрита.

Цель работы — изучить особенности продукции провоспалительных цитокинов у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием, обусловленным наличием хронической персистирующей инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 70 женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия, проходивших лечение в гинекологическом отделении ГБУЗ РХ «Республиканский клинический родильный дом» в 2014 году, в соответствии с требованиями к проведению клинических исследований с соблюдением принципов добровольности, прав и свобод личности.

Средний возраст обследованных женщин составил 30,29 (4,28) лет [95% ДИ: 29,27 — 31,31], средний возраст менархе — 13,51 (1,59) лет [95% ДИ: 13,12 — 13,91], сексуальный дебют — в 17,61 (1,91) лет [95% ДИ: 17,14 — 18,08]. Критериями включения в исследование являлись: возраст женщин от 19 до 40 лет, наличие первичного или вторичного бесплодия сроком более 1 года, подтвержденный при лапароскопии трубно-перитонеальный фактор бесплодия (наличие спаечного процесса, непроходимости маточных труб, гидросальпинксов). Критерии исключения: мужской фактор бесплодия, наличие эндокринных заболеваний, являющихся причиной бесплодия, острые и обострение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

Обследование включало в себя: анкетирование, общий и гинекологический осмотр, гистероскопию, лапароскопию с биопсией эндометрия, исследование биологических образцов эндометрия методом ПЦР и исследование венозной крови методом ИФА.

Оценку уровня цитокинов IL-6, IL-8, TNF- α в сыворотке крови определяли с помощью коммерчес-

ких иммуноферментных тест-систем «Протеиновый контур». Обследование на наличие ИППП (трихомонада, хламидия, микоплазма, уреоплазма) проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на базе кафедры фундаментальной медицины и гигиены Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова.

Статистическая обработка материала исследования выполнена методами вариационной статистики с помощью прикладных программ «STATISTICA v. 7.0 © STATSOFT, USA». Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с использованием критерия Шапиро-Уилка. Распределение сравниваемых выборок соответствовало нормальному закону, в связи с чем величины представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения: $M (CO)$. Для сравнения данных между группами использовали критерий Стьюдента (t). Различия результатов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность бесплодия у обследованных женщин составила 6,5 (2,1) лет (min 2 — max 16). По данным анамнеза, у 60,2 % женщин в прошлом имелись беременности (от 1 до 4-х), а у 39,8 % пациенток — первичное бесплодие. Среди перенесенных гинекологических заболеваний встречались вагинит (50 %), аднексит (58 %), эрозия шейки матки (41 %), миома матки (21 %), эндометриоз (8 %). Хронические экстрагенитальные заболевания выявлены у 11,7 % обследованных женщин: хронический пиелонефрит (19,2 %), бронхит (6 %), заболевания желудочно-кишечного тракта (5,7 %).

Для оценки анатомо-функционального состояния органов малого таза проведены диагностические и лечебные мероприятия (гистероскопия, лапароскопия). У 40 % пациенток обнаружен спаечный процесс органов малого таза, согласно классификации J. Hulka: I-я степень выраженности спаечного процесса наблюдалась в 40,7 % случаев, II-я — в 40,7 %, III-я — в 7,5 %, IV-я — в 11,1 % случаев.

Наличие гидросальпинксов в виде мешотчатых образований с серозным содержимым и облитерацией фимбрий обнаружено у трети женщин (31 %), при этом у половины из них имелись двухсторонние необратимые процессы, что явилось поводом для проведения тубэктомии.

Сведения об авторах:

ГЛАДКАЯ Валентина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии, акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВПО ХГУ им. Н.Ф. Катанова, Республика Хакасия, г. Абакан. E-mail: vgladkaya@mail.ru

АГЕЕВА Елизавета Сергеевна, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой фундаментальной медицины и гигиены, ФГБОУ ВПО ХГУ им. Н.Ф. Катанова, г. Абакан. E-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Information about authors:

GLADKAYA Valentina Sergeevna, candidate of medical sciences, docent, the chair of pediatrics, obstetrics and gynecology, Katanov Khakass State University, Abakan, Republic of Khakassia, Russia. E-mail: vgladkaya@mail.ru

AGEEVA Elizaveta Sergeevna, doctor of medical sciences, docent, head of the chair for fundamental medicine and hygiene, Katanov Khakass State University, Abakan, Republic of Khakassia, Russia. E-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Гистероскопическое исследование выявило у 70 % пациенток наличие хронического эндометрита, в 10 % случаев — железистую гиперплазию эндометрия, что подтверждено гистологическим исследованием биоптатов эндометрия. У 20 % женщин патология эндометрия не выявлена.

Все пациентки накануне операции обследовались на наличие передаваемых половым путем инфекций методом ПЦР. Несмотря на то, что инфекционные агенты рассматриваются в качестве основного этиологического и «пускового» фактора хронического эндометрита, по различным оценкам, только в 39-76 % случаев удается выявить возбудитель инфекционного процесса. Механизм развития воспаления связан с антигеном персистирующей инфекции, который «запускает» иммунный ответ и далее реализуется как реакция гиперчувствительности замедленного типа [1, 11].

Положительные результаты на наличие микроорганизмов в биоптатах эндометрия получены в 62,8 % случаев. У обследованных методом ПЦР женщин выявлены: *C. trachomatis* — у 41,9 %, *Ureaplasma spp.* — у 11,3 %, *Mycoplasma spp.* — у 8,1 %, трихомониаз — у 1,6 %. При этом только у 31,4 % обследованных пациенток в анамнезе имелись указания на перенесенные инфекционные заболевания органов малого таза, что указывает на высокую частоту «бессимптомного» течения инфекционных заболеваний, приводящих к бесплодию.

Мы изучили цитокиновый профиль пациенток с хроническим эндометритом, обусловленным инфекционным процессом, вызванным *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis*, разделили женщин на 2 группы: в основную группу вошли обследуемые с подтвержденным методом ПЦР инфекционным процессом. Группа сравнения представлена пациентками с отрицательным результатом (табл. 1, 2).

Анализ цитокинового профиля выполнен с учетом разделения пациенток на две группы: положительный и отрицательный результат ПЦР на наличие хламидий. Результат показал, что на фоне хронического воспалительного процесса, независимо от персистенции микроорганизма в эндометрии, уровни рассматриваемых цитокинов (IL-6, IL-8 и TNF- α) не превысили свои пороговые значения, статистически значимых различий не выявлено (табл. 1). Возможно, полученные результаты связаны с особенностями иммунопатологических механизмов взаимодействия микро- и макроорганизма. Хламидийная инфекция носит хронический характер, опосредованный влиянием цитокинового воспаления и регуляторных цитокинов иммунного ответа. Учитывая это можно предположить, что длительная персистенция *Chlamydia trachomatis* в эндометрии, способствующая длительной стимуляции иммунного ответа, в конечном итоге не приводит к выраженной цитокиновой активации.

Анализ цитокинового профиля у пациенток с выявленной инфекцией, вызванной *Trichomonas vaginalis*, показал, что на фоне хронического воспалительного процесса у пациенток с хроническим трихомо-

Таблица 1
Цитокиновый профиль пациенток с хроническим эндометритом, обусловленным *Chlamydia trachomatis*

Показатель (цитокин)	<i>Chlamydia trachomatis</i> "+" ¹ (n = 32)	<i>Chlamydia trachomatis</i> "-" ² (n = 38)	p*
IL-6, пкг/мл	5,15 (4,59)	4,18 (2,9)	0,3037
TNF- α , пкг/мл	1,83 (1,64)	1,86 (2,07)	0,9481
IL-8, пкг/мл	4,86 (5,96)	5,89 (6,64)	0,5265

Примечание: p* - уровень статистической значимости различий.

Таблица 2
Цитокиновый профиль пациенток с хроническим эндометритом, обусловленным *Trichomonas vaginalis*

Показатель (цитокин)	<i>Trichomonas vaginalis</i> "+" ¹ (n = 1)	<i>Trichomonas vaginalis</i> "-" ² (n = 63)	p*
IL-6, пкг/мл	1,22	4,62 (3,69)	0,3636
TNF- α , пкг/мл	1,36	1,85 (1,91)	0,7967
IL-8, пкг/мл	20,15	5,24 (6,11)	0,0185

Примечание: p* - уровень статистической значимости различий.

ниазом уровень цитокина IL-6 превышает в 3,8 раза, но статистически значимых различий не выявлено. Уровень цитокина TNF- α в обследованных группах не различался. Уровень цитокина IL-8 у женщины с хроническим трихомониазом значительно превышал значение у женщин, не имеющих этой инфекции (p = 0,0185). Возможно, полученные результаты связаны с тем, что инфекция, вызванная *Trichomonas vaginalis*, приводит к выраженной цитокиновой активации (табл. 2).

ВЫВОДЫ

Распространенность бесплодия среди женщин репродуктивного возраста в Республике Хакасия находится на высоком уровне и в 2 раза превышает аналогичный показатель по России. У 40 % пациенток обнаружен спаечный процесс органов малого таза различной степени выраженности: I-я — в 40,7 % случаев, II-я — в 40,7 %, III-я — в 7,5 % и IV-я — в 11,1 % случаев. Гистологическое исследование эндометрия в 70 % случаев подтвердило наличие хронического эндометрита. Наличие микроорганизмов в биоптатах эндометрия методом ПЦР выявлено у 62,8 % обследованных, из них: хламидия — у 41,9 %, уреаплазма — у 11,3 %, микоплазма — у 8,1 %, трихомониаз — у 1,6 % пациенток с хроническим эндометритом. Анализ цитокинового профиля показал, что уровни рассматриваемых цитокинов (IL-6, IL-8 и TNF- α) обследованных пациенток с отрицательным результатом на хламидиоз не превысили свои пороговые значения.

Уровень цитокина IL-8 у пациенток с хронической трихомонадной инфекцией значительно превышал значение не имеющих этой инфекции, p = 0,0185.

Выявленные изменения эндометрия у пациенток с бесплодием необходимо учитывать при проведении программы обследования, лечения, реабилитации и подготовке к экстракорпоральному оплодотворению.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бурменцкая, О.В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы: Автореф. дис. ... канд. биол. наук /Бурменцкая О.В. – М., 2014. – 32 с.
2. Руководство ВОЗ по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар /пер. с англ. Р.А. Нерсеяна; 4-е изд. – М.: МедПресс, 1997. – 91 с.
3. Кузьменко, Е.Т. Клинико-эпидемиологические аспекты женского бесплодия (на примере Иркутской области): Автореф. дис. ... канд. мед. наук /Кузьменко Е.Т. – Иркутск, 2008. – 20 с.
4. Эпидемиология женского бесплодия городского населения республики Бурятия /М.П. Ринчиндоржиева, С.И. Колесников, Л.В. Су-турина, А.В. Лабыгина и др. //Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4(80), Ч. 2. – С. 295-298.
5. Бесплодие в Кемеровской области /Т.А. Устинова, Н.В. Артымук, В.В. Власова, А.Я. Пыжов //Мать и дитя в Кузбассе. – 2010. – № 1. – С. 37-39.
6. Филипов, О.С. Бесплодный брак в Западной Сибири: Автореф. дис. ... докт. мед. наук /Филипов О.С. – М., 1999. – 31 с.
7. Распространенность и характеристика бесплодия у женщин молодого фертильного возраста, проживающих в Забайкальском крае /Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Л.И. Анохова, Н.В. Кадалова, О.В. Луговская, Ю.В. Якимова и др. //Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – № 4(98). – С. 54-58.
8. Шестакова, Ж.А. Частота, структура и повреждающие факторы бесплодного брака в сельской и городской популяции Алтайского края: Автореф. дис. ... канд. мед. наук /Шестакова Ж.А. – Омск, 2009. – 19 с.
9. Хронический эндометрит: скрытая угроза репродукции /М.И. Базина, А.Т. Егорова, Н.А. Ходорович, С.А. Сыромятникова, А.К. Кириченко, В.А. Хоржевский //Гинекология. Эндокринология. – 2015. – № 14(115). – С. 20-27.
10. Гомболевская, Н.А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита (обзор литературы) /Н.А. Гомболевская, Л.А. Марченко //Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 42-46.
11. Айзикович, Б.И. Иммунологические аспекты регуляции ранних этапов репродуктивного процесса /Б.И. Айзикович и соавт. //Проблемы репродукции. – 2005. – № 6. – С. 5-9.

* * *