

Роль инфекций, передаваемых половым путем, в развитии женского бесплодия: стратегия терапии и профилактики

Унанян А.Л.¹, Снарская Е.С.², Ломоносов К.М.²

¹Кафедра акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, Россия; ²Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, 119991, Москва, Россия

Частой причиной развития органической непроходимости маточных труб, приводящей к трубно-перитонеальному варианту бесплодия (ТПБ), являются инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Изложены многокомпонентные механизмы процессов формирования бесплодия у молодых женщин, на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), регистрируемых у 60–65% женщин репродуктивного возраста. Спектр генитальной инфекции, выявленной при ПЦР-диагностике отделяемого из цервикального канала и полости матки у пациенток с хроническим эндометриозом, включает: хламидиоз – у 14,9%, генитальный герпес – у 33,6%, уреаплазмоз – у 37,8%, микоплазмоз – у 11,6%, цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВ) – у 18,9% пациенток. С учетом современных особенностей течения целого ряда ИППП, отличающихся преобладанием стертых форм заболеваний, основным клиническим признаком хронического заболевания может являться нарушение репродуктивной функции у молодых женщин в виде бесплодия, включая и неэффективность многократного проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Представлен положительный опыт применения препарата лонгидаза в комплексной терапии различных вариантов бесплодия.

Ключевые слова: хламидиоз; генитальный герпес; уреаплазмоз; микоплазмоз; цитомегаловирусная инфекция; воспалительные заболевания органов малого таза; трубно-перитонеальное бесплодие; хронический эндометриоз; экстракорпоральное оплодотворение; лонгидаза в комплексной терапии и профилактике бесплодия.

ROLE OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN THE DEVELOPMENT OF FEMALE INFERTILITY: THERAPEUTIC AND PREVENTIVE STRATEGIES

Unanyan A.L., Snarskaya E.S., Lomonosov K.M.

I.M.Setchenov First Moscow Medical University, 119991, Moscow, Russia

Sexually transmitted infections (STI) often become the cause of organic obstruction of the uterine tubes. Multicomponent mechanisms of sterility formation in young women under conditions of inflammatory diseases of the pelvic organs, detected in 60--65% women of reproductive age, are described. The spectrum of genital infections, detected by PCR analysis of discharge from the cervical canal and uterine cavity from women with chronic endometritis, includes chlamydia (in 14.9% patients), genital herpes (33.6%), ureaplasmosis (37.8%), mycoplasmosis (11.6%), and cytomegalovirus infection (18.9%). Today the clinical picture of many STD is blurred, and the main clinical sign of a chronic disease in young women is often disordered reproductive function, presented by sterility, including failure of repeated extracorporeal fertilization. Addition of longidase to combined therapy for sterility of different origin led to good results.

Key words: chlamydia; genital herpes; ureaplasmosis; mycoplasmosis; cytomegalovirus infection; inflammatory diseases of pelvic organs; tuboperitoneal sterility; chronic endometritis; extracorporeal fertilization; longidase in combined therapy and prevention of sterility.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), регистрируемые у 60–65% женщин репродуктивного возраста, чрезвычайно неблагоприятно

влияют на репродуктивную функцию женщин, обуславливая у них развитие синдрома хронической тазовой боли – у 24%, бесплодия – у 40%, невынашивания беременности – у 45%, эктопической беременности – у 3% пациенток [1–3].

Наиболее частой причиной развития органической непроходимости маточных труб, приводящей к трубно-перитонеальному варианту бесплодия (ТПБ), являются инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Так, возбудитель урогенитального хламидиоза *Chlamydia trachomatis*, с одной стороны, вызывает воспалительный процесс в самих маточ-

Сведения об авторах:

Унанян Ара Леонидович, доктор мед. наук, профессор; Снарская Елена Сергеевна, доктор мед. наук, профессор (snarskaya-dok@mail.ru); Ломоносов Константин Михайлович, доктор мед. наук, профессор (lamclinic@yandex.ru).

Corresponding author:

Snarskaya Elena, MD, PhD, DSc, prof. (snarskaya-dok@mail.ru).

ных трубах, что приводит к их окклюзии вследствие деструкции фимбрий и формирования гидросальпинкса, а с другой – способствует развитию воспалительной реакции вокруг труб, что сопровождается уменьшением их подвижности, препятствующим нормальному захвату и продвижению яйцеклетки [4, 5]. Опасность хламидиоза как причины бесплодия заключается в его бессимптомном течении у 2/3 бесплодных супружеских пар, что указывает лишь на временное равновесие между *Chlamydia trachomatis* и хозяином в условиях, ограничивающих, но не препятствующих размножению патогенного внутриклеточного микроорганизма. Возбудитель гонореи *Neisseria gonorrhoeae* вызывает развитие слипчивого процесса и способствует формированию спаек в малом тазу. Влияние микоплазменной и уреоплазменной инфекции на проходимость маточных труб связано с их способностью адсорбироваться на сперматозоидах и достигать с их помощью верхних отделов репродуктивного тракта женщин. Прикрепляясь к клеткам мерцательного эпителия маточных труб, эти микроорганизмы оказывают на него токсическое действие и вызывают сужение или полную облитерацию труб, вследствие чего значительно нарушается продвижение яйцеклетки в полость матки и возникают предпосылки к развитию внематочной беременности. Кроме того, адсорбируясь на сперматозоидах, микоплазмы и уреоплазмы уменьшают их подвижность и ингибируют их способность к пентрации в яйцеклетку [3, 4]. Роль вирусной инфекции в развитии ТПБ вторична и опосредована через ослабление местного иммунитета с последующей активацией интеркуррентной бактериальной инфекции [1]. По некоторым данным [1–4, 6], наиболее разнообразная оппортунистическая бактериальная и вирусная микрофлора при ТПБ выявляется в цервикальном канале, в меньшей степени – в эндометрии и перитонеальной жидкости, а вирусная и бактериальная моноинфекции преобладают при преимущественном поражении яичников.

Перитонеальное бесплодие характеризуется наличием морфологических изменений стенок маточных труб, из которых наибольшее диагностическое значение имеют чередование участков склероза с очагами диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрации, разобщение хода мышечных волокон, редукция капилляров и варикозное расширение венул в сочетании с васкулитом и артериосклерозом остальных сосудов, дистрофия нервных волокон, деформация просвета трубы за счет образования микрокист и дивертикулов с их обызвествлением в эндосальпинксе. Важно отметить, что у женщин с ТПБ, помимо нарушения проходимости маточных труб и наличия спаечного процесса в малом тазу, определенную роль в развитии инфертильности играют часто выявляемое у них снижение гормональной функции яичников и овариального резерва, а также нарушение рецептивности эндометрия вследствие формирования у таких пациенток хронического эндометрита (ХЭ) [3, 6]. По данным разных авторов [5, 8], частота ХЭ у женщин с бесплодием колеблется от 12,3 до 60,4%, являясь единственной причиной бесплодия в 18,8% случа-

ев [3, 5, 6]. Кроме того, в 47,3% случаев бесплодия ассоциированного с ХЭ, выявляется и трубно-перитонеальный фактор бесплодия [3]. По данным В.И. Краснопольского [1], спектр генитальной инфекции, выявленной при ПЦР-диагностике отделяемого из цервикального канала и полости матки у пациенток с ХЭ, включает: хламидиоз – у 14,9%, генитальный герпес – у 33,6%, уреоплазмоз – у 37,8%, микоплазмоз – у 11,6%, цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВ) – у 18,9% больных. Учитывая современные особенности течения ХЭ с преобладанием стертых форм заболевания, в последнее время все чаще основным клиническим признаком ХЭ считают нарушение репродуктивной функции в виде бесплодия, включая неэффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [4, 6].

На сегодняшний день установлено, что длительность персистенции повреждающего микробного агента в эндометрии является основным фактором, определяющим степень повреждения ткани и выраженность функциональных нарушений эндометрия. Нарушение механизмов локальной резистентности способствует персистенции микробных агентов в эндометрии, инициируя хроническое течение воспалительного процесса.

Таким образом, причинами хронического течения воспалительного процесса в эндометрии являются:

- отсутствие своевременной диагностики и лечения;
- длительная персистенция инфекционного агента;
- длительная стимуляция иммунных клеток;
- незавершенность заключительной фазы воспаления;
- эволюция микробных факторов с преобладанием доли вирусной и условно-патогенной микрофлоры;
- хронический эндоцервицит;
- нарушения тканевого гомеостаза;
- повышенная регенерация ткани.

Важно подчеркнуть, что около 33% случаев ХЭ у пациенток с ТПБ имеют хламидийную природу [1, 4, 5], тогда как при хроническом воспалении в эндометрии преобладают представители условно-патогенной микрофлоры – мико- и уреоплазмы, стрепто- и энтерококки, энтеро- и коринебактерии и их сочетания [2, 6]. Важной особенностью течения ХЭ в современных условиях является устойчивая тенденция процесса к стертому и малосимптомному течению, в связи с чем эта патология остается недиагностированной длительное время, что способствует распространению воспалительного процесса на маточные трубы [1–4]. Развитие хронического сальпингофорита сопровождается замещением слизистой оболочки маточных труб, а иногда и их мышечного слоя, соединительной тканью, что вызывает стенозирование определенных участков труб с формированием мешотчатых образований (гидросальпинксов) и необратимому нарушению их функции [3]. Кроме того, длительные морфологические и функциональные изменения слизистых оболочек матки и маточных труб обуславливают наличие патологической афферентации в структуры центральной нервной системы, регулирующие деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичникового комплекса. В результате

изменений в этой системе наблюдается вторичное снижение эндокринной функции яичников, что, как по замкнутому кругу, ведет к нарушению процесса овуляции и бесплодию [6]. Терапевтические маршруты пациентов с ТПБ могут осуществляться консервативными и оперативными путями, каждый из которых включает в себя несколько этапов, проводимых последовательно или в сочетании друг с другом.

Консервативное лечение ТПБ предусматривает проведение комплексного лечения, включающего противовоспалительную, антибактериальную, иммуномодулирующую, антифиброзирующую терапию [4–7].

Противовоспалительную комплексную терапию проводят при обнаружении ИППП и/или морфологически верифицированном диагнозе ХЭ с целью полной элиминации выявленных возбудителей. Применение протеолитических ферментов в условиях хронического воспаления при ТПБ облегчает проникновение антибактериальных препаратов в ткань и активирует их действие в очаге воспаления, а также подавляет патологический рост соединительной ткани [7]. Совершенно очевидно, что для лечения патологических состояний, сопровождающихся ростом соединительной ткани, целесообразно комплексное воздействие как на сформировавшийся фиброзный процесс с целью его рассасывания, так и на воспалительные реакции, стимулирующие его формирование. Оптимизация методов терапии подобной патологии, направленная как на предупреждение формирования патологического рубцевания, так и на своевременную коррекцию процессов метаболизма соединительной ткани на высоте развития патологического процесса, является актуальной и выполнимой задачей [7, 8].

В клинической практике до настоящего времени отсутствовали достаточно эффективные патогенетические средства воздействия на гранулематозно-фиброзные, рубцовые, спаечные и анкилозирующие процессы.

Гиалуроновая кислота оказывает универсальное воздействие на гранулематозно-фиброзные процессы, в частности на стабилизацию фермента гиалуронидазы и подавление синтеза макрофагами фибробластстимулирующих факторов (монокинов) при высоком их содержании в организме. Создание инновационного препарата Лонгидаза, обладающего высокой гиалуронидазной (протеолитической) активностью пролонгированного действия, а также, хелатирующим, антиоксидантным и противовоспалительным свойствами, значительно расширило границы терапевтических мероприятий в этой области. Лонгидаза – комплексный фармакологический препарат (разработан «Петровакс Фарм», Россия), пролонгированное действие которого достигается ковалентным связыванием фермента с физиологически активным высокомолекулярным носителем (аналогом полиоксидония). Конъюгация (ковалентное связывание) гиалуронидазы с полимерным носителем препятствует разворачиванию глобулы фермента, значительно увеличивает устойчивость фермента к денатурации и к действию ингибиторов, способству-

ет сохранению нативной структуры и активности фермента и тем самым приводит к пролонгированному действию фермента в организме. Лонгидаза обладает способностью не только деполимеризовать матрикс соединительной ткани в фиброзно-гранулематозных образованиях, но и подавлять обратную (регуляторную) реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани. Лонгидаза ослабляет течение острой фазы воспаления, регулирует синтез медиаторов воспаления (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α), повышает резистентность организма к инфекции и гуморальный иммунный ответ. Кроме того, Лонгидаза легко комбинируется с антибиотиками, антигистаминными, глюкокортикостероидными, цитостатическими, противовирусными и противогрибковыми препаратами, повышает биодоступность лекарственных средств. Лонгидаза в терапевтических дозах останавливает рост соединительной ткани, вызывает регресс патологической, измененной по составу и структуре фиброзной ткани, не повреждая нормальную соединительную ткань [7, 8].

С целью повышения эффективности противовоспалительной терапии ТПБ и профилактики формирования рубцовых изменений эндометрия, приводящих к формированию вторичного бесплодия и неэффективности программ по ЭКО, представляется целесообразным включение препарата лонгидаза в комплексную терапию данной патологии [7]. Специфический механизм действия Лонгидазы заключается в адресном воздействии на вторичные внутриматочные соединительнотканые изменения, формирующиеся вследствие длительной персистенции инфекционного агента с последующей активацией процессов фиброобразования и нарушением кровоснабжения ткани на фоне снижения параметров общего и местного иммунитета.

Ранее мы продемонстрировали [8] высокую эффективность комплексной терапии кожных форм саркоидоза, ограниченных вариантов склеродермии и склероатрофических поражений кожи с применением Лонгидазы. Комплексное лечение 27 больных с ТПБ включало применение Лонгидазы в дозе 3000 МЕ (в 2 мл 0,5% раствора новокаина) в инъекциях внутримышечно, от 5 до 10 введений на курс (в зависимости от тяжести заболевания) с интервалом между ними 2–3 дня или в суппозиториях по 3000 МЕ (вагинально или ректально), от 10 до 20 введений на курс с перерывами в 2–3 дня. Побочных эффектов на фоне применения препарата по указанным схемам и дозировкам не отмечено.

После первого курса комплексной терапии отмечались устойчивая положительная динамика, выражающаяся в значительном уменьшении пальпируемой плотности трубных тканей, отсутствие новых участков уплотнений, уменьшение болезненности и тянущих резких болей при пальпации и при физических нагрузках. Терапевтическая эффективность составила 93,3%.

Комплексная терапия ТПБ методом фонофореза и ультрафонофореза с Лонгидазой 3000 МЕ (при разведении в 2–5 мл геля для ультразвуковой

терапии) также высоко эффективна. Воздействие осуществляли малым ультразвуковым излучателем (1 см²) с частотой ультразвука 1 МГц, интенсивностью 0,2–0,4 Вт см², в непрерывном режиме, время воздействия 5–7 мин, курс 10–12 процедур ежедневно или через день.

Параллельно с терапией ТПБ проводили лечение выявленной сопутствующей гинекологической патологии – миомы матки, эндометриоза, поликистозных яичников – согласно установленным стандартам.

Проведение полного комплекса мероприятий по профилактике развития и рецидива спаечного процесса у женщин с ТПБ способствует анатомическому восстановлению проходимости маточных труб и нормализует взаимоотношения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, нарушенные под влиянием воспалительного процесса в органах малого таза, что приводит к нормализации циклической продукции гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) с восстановлением фаз менструального цикла и последующему наступлению беременности в течение 3–5 мес после завершения всех этапов ранней реабилитационной программы.

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что ТПБ является одной из самых трудных патологий в плане восстановления генеративной функции у женщин, в связи с чем требует как ранней диагностики, так и поэтапной продолжительной реабилитации. Лучшим способом сохранения репродуктивной функции является профилактика развития ТПБ, заключающаяся в предупреждении и эффективном комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза с применением высокоэффективной антифиброзирующей терапии препаратом Лонгидаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Туманова В.А. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2004; 5: 26–9.
2. Медведев Б.И., Зайнетдинова Л.Ф. Нарушение иммунологической защиты у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием на фоне герпетической инфекции. В сб.: Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. Москва, 30 сентября – 2 октября, 2008. http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/md08.pdf

3. Корсак В.С., Забелкина О.А., Исакова А.А. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО. *Проблемы репродукции*. 2005; 2: 39–42.
4. Клинышкова Т.В. Трубно-перитонеальное бесплодие на фоне восходящей хламидийной инфекции. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007; 2: 35–7.
5. Зайнетдинова Л.Ф. Оценка функции яичников у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. 2009; 2: 97–100.
6. Забелкина О.И. *Состояние эндометрия и результат ЭКО у больных с трубно-перитонеальным бесплодием*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2005.
7. Орехова Э.М., Кончугова Т.В., Лукьянова Т.В., Змазова В.Г., Коновалова Т.А., Стенько А.Г. и др. *Применение препарата Лонгидаза 3000МЕ, при заболеваниях, сопровождающихся патологией соединительной ткани*. Пособие для врачей. М.: ИПО «У Никитских ворот»; 2008: 18–20.
8. Снарская Е.С. Саркоидоз кожи: клиника, диагностика, лечение. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2011; 3: 36–44.

Поступила 23.09.14

REFERENCES

1. Krasnopol'skiy V.I., Serova O.F., Tumanova V.A. Effect of infections on the reproductive system of women. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2004; 5: 26–9. (in Russian)
2. Medvedev B.I., Zaynetdinova L.F. Report immunological protection in women with tubal-peritoneal infertility on the background of herpes infection. In: Proceedings of the IV Congress of obstetricians and gynecologists Russia. Moscow, 30 Sept – 2 Oct, 2008. http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/md08.pdf. (in Russian)
3. Korsak V.S., Zabelkina O.A., Isakova A.A. Research endometrium in patients with tubal-peritoneal infertility in preparation for IVF. *Problemy reproduksii*. 2005; 2: 39–42. (in Russian)
4. Klinyshkova T.V. Tuboperitoneal infertility on the background of the rising chlamydia infection. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2007; 2: 35–7. (in Russian)
5. Zaynetdinova L.F. Evaluation of ovarian function in women with tubal-peritoneal infertility. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta*. 2009; 2: 97–100. (in Russian)
6. Zabelkina O.I. *Endometrial and IVF outcome in patients with tubal-peritoneal infertility*. Dis. St Peterburg; 2005. (in Russian)
7. Orekhova E.M., Konchugova T.V., Luk'yanova T.V., Zmazova V.G., Konovalova T.A., Sten'ko A.G., et al. *Use of the drug Longidaza 3000ME in diseases involving disorders of connective tissu*. Manual for doctors. Moscow: IPO "U Nikitskikh vorot"; 2008: 18–20. (in Russian)
8. Snarskaya E.S. Sarcoidosis of the skin: clinical features, diagnosis, treatment. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2011; 3: 36–44. (in Russian)

Received 23.09.14