

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕСПЛОДИЯ

О.Г.ЛИТВАК

Кафедра акушерства и гинекологии РУДН.

117333, Москва, ул. Фотиевой, д. 6.

Роддом №25.

Т.С.БУДЫКИНА, О.Ф.СЕРОВА

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии.

101000, Москва, ул. Покровка, д.22-а.

Целью нашего исследования явилось изучение возможности прогнозирования исхода лапароскопической коррекции трубно-перитонеального бесплодия с помощью определения иммунореактивности естественных эмбриотропных антител, взаимодействующих с белками обм, s100, асвр 14/18 и мр-65.

Материал исследования: 70 женщин, которым была проведена коррекция трубно-перитонеального бесплодия в отделении эндоскопической хирургии мониаг.

Методы исследования: эли-п-тест, позволяющий определить содержание в сыворотке крови естественных аутоантител к белкам - регуляторам эмбриогенеза; метод полимеразной цепной реакции; лапароскопический метод.

Результаты: длительно персистирующая сочетанная генитальная инфекция приводит к снижению продукции эмбриотропных аутоантител и связанному с ним нарушению эмбриогенеза, резко уменьшающему процент положительного исхода лапароскопической коррекции трубно-перитонеального бесплодия.

Заключение: определение эмбриотропных аутоантител методом эли-п-теста позволяет прогнозировать результат коррекции трубно-перитонеального бесплодия.

Бесплодный брак является одной из актуальных проблем современной медицины, частота его за последние пять лет увеличилась с 10 до 18% и имеет тенденцию к дальнейшему росту [2].

Женское бесплодие составляет 47,5 – 53,5% в общей структуре бесплодного брака [6]. В 30-72% случаев причиной бесплодия является патология маточных труб воспалительного генеза [4,12]

Более чем у половины пациенток с воспалительными изменениями маточных труб отмечено нарушение их проходимости, у 28% сформированы гидросальпинксы, у 3,2% обнаружен нодозный сальпингит [5]. У 27% больных с трубной формой бесплодия развивается спаечный процесс малого таза [4].

Во всех странах мира отмечено повышение частоты острых воспалительных заболеваний придатков матки на 13% в общей популяции женщин репродуктивного периода и на 25% у женщин, использующих внутриматочные контрацептивы. За последние 30 лет в нашей стране и за рубежом отмечен значительный рост частоты заболеваний, передаваемых половым путем, которые являются причинами острых и хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов, и, как следствие этого, трубно-перитонеальной формы бесплодия. В дополнение к традиционным сексуально-трансмиссивным болезням (сифилис, гонорея) присоединилась вторая генерация инфекций, включающая хламидиоз, микоплазмоз, вирусные, протозойные заболевания [1]. В настоящее время воспалительные заболевания придатков матки относят к смешанным полимикробным инфекциям, важнейшими возбудителями которых, по данным Всемирной организации здравоохранения (1995), являются анаэробно-аэробные микроорганизмы (25-60%), *Neisseria gonorrhoeae* (25-50%), *Chlamidia trachomatis* (25-30%), *Mycoplasma hominis* (до 15%).

У больных с бесплодием трубно-перитонеального генеза имеются признаки резкого нарушения иммунологического гомеостаза, которые проявляются формированием как иммунодефицитного состояния, так и иммунопатологических процессов, способствующих поддержанию хронического воспаления [7].

В последние годы большой интерес вызывают сообщения о нарушениях фертильности, причинно связанных с изменениями эмбриотропных антител матери, участвующих в регуляции эмбриогенеза [8,9]. Исследователями было определено, что выход содержания аутоантител, направленных к ряду белков – антигенов, вовлеченных в механизмы развития: основному белку миеллина (ОБМ, АГ1); белку S100 (АГ2); белку ядерного

хроматина АСВР 14/18 (АГ3) и представителю семейства интегринов – белку МР-65 (АГ4) как за верхние, так и за нижние границы нормы нередко оказывался фатальным для эмбрио/фетогенеза (бесплодие; неразвивающаяся беременность; самопроизвольные выкидыши; мертворождение или рождение живых детей с серьезными пороками развития). Установлено, что уровень продукции регуляторных аутоантител значительно меняется под влиянием разного рода вредных факторов окружающей среды (химические, физические вредности, инфекции и др.). Вполне ожидаемо изменение уровня эмбриотропных антител у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, генитальная инфекция у которых рассматривается как пусковой механизм данной патологии.

В настоящее время большую значимость в области репродуктивной хирургии (бесплодие, невынашивание беременности) приобрели лапароскопические операции [6]. К сожалению, по данным целого ряда авторов, результативность операций при анатомически обусловленном женском бесплодии не превышает 10-33%, составляя в среднем 20%, в то время как восстановление анатомической проходимости маточных труб достигает 90-97% [2,11]. Одной из причин безуспешности зачатия после реконструктивного вмешательства является недостаточная оценка значимости иммунных патогенетических механизмов бесплодия, в частности, связанных с продукцией эмбриотропных аутоантител, которые играют важнейшую роль в процессе оплодотворения и дальнейшего развития эмбриона и плода.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности прогнозирования исхода лапароскопической коррекции трубно-перитонеального бесплодия с помощью определения иммунореактивности естественных эмбриотропных антител, взаимодействующих с белками ОБМ, S100, АСВР 14/18 и МР-65. Под иммунореактивностью изучаемых антител подразумевается их содержание в крови и аффинность (т.е. характеристика прочности связи между антигеном и антителом). Было проведено комплексное обследование 70 пациенток в возрасте от 20 до 40 лет, оперированных в отделении эндоскопической хирургии МОНИИАГ.

Иммунореактивность эмбриотропных антител в сыворотках крови пациенток определялась методом “ЭЛИ-П-Тест” (ELISA-detected Probably of pathology). В работе использовались следующие оценочные критерии. Если интенсивность реакции исследуемой сыворотки с любым из изучаемых белков-антигенов составляла 5-40% от интенсивности реакции сыворотки-эталона, она считалась нормальной (первая группа – 13, или 18,5%, женщин). При интенсивности реакции исследуемой сыворотки с любым из белков, составлявшей 41% и более от интенсивности реакции сыворотки-эталона, сыворотку относили к группе гиперреактивных отклонений (вторая группа – 14, или 20%, женщин). Если интенсивность реакции исследуемой сыворотки с любым из изучаемых белков была ниже значений нормы реакции, ее относили к группе гипореактивных (третья группа – 43, или 61,5%, женщин). Большинство женщин с трубно-перитонеальным бесплодием принадлежали группе гипореактивных.

Параллельно с оценкой иммунореактивности эмбриотропных аутоантител всем пациенткам были проведены: общеклиническое обследование; выявление возбудителей, передаваемых половым путем методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); определение ряда гормонов периферической крови методом радиоиммунологического анализа (РИА); с целью верификации диагноза и эндоскопической коррекции патологии органов малого таза проводилась лапароскопия с помощью комплекса аппаратуры фирм “Wisap” и “Storz” по общепринятой методике. Полученные данные обработаны на компьютере Pentium с использованием программы STATISTICA, версия 5.0., для определения достоверности данных были использованы: критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) для двупольной таблицы и величины доверительных интервалов (Р) при степени свободы, $v=1$; различия между показателями считались достоверными при $P<0,05$.

Основной жалобой всех 70 пациенток было отсутствие беременности. Первичным бесплодием страдали 22 (31,4%) женщин, вторичным – 48 (68,6%). Средняя продолжительность бесплодия составила $5,1 \pm 3,6$ года. Пациентки группы гипореактивных достоверно чаще ($P<0,05$) по сравнению с пациентками групп нормо- и гиперреактивных сре-

ди прочих предъявляли жалобы, свойственные наличию хронического воспалительного процесса (периодические тянущие боли внизу живота, межменструальные кровяные выделения, обильные бели).

33 (47,1%) женщины, фактически каждая вторая из числа обследованных, имели в прошлом оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза. Всего произведено 46 лапаротомических и лапароскопических операций. Распределение оперированных женщин по группам иммунореактивности следующее: 1 группа – 6 (46,1%) женщин, 2 группа – 6 (43%), 3 группа – 22 (51,2%) женщин.

40 (93%) женщин с пониженной иммунореактивностью имели в анамнезе воспалительные заболевания придатков матки, у 88,3% из них к моменту операции стоял диагноз “Хронический сальпингоофорит”, что достоверно ($P<0,05$) больше по сравнению с 1 и 2 группами.

Медицинские аборт были в анамнезе у 28 (40%) пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, у 13 (18,5%) в анамнезе было 2 и более аборта, у 12 (17,1%) пациенток медицинский аборт осложнился острыми эндометритом, сальпингоофоритом. 11 (25,6%) пациенток с пониженной иммунореактивностью имели в анамнезе 2 и более медицинских аборта (достоверно больше, чем в группе нормореактивных ($P<0,05$)), у такого же количества пациенток этой группы послеабортный период осложнился острыми воспалительными процессами эндометрия и придатков матки (достоверно больше, чем в 1 группе ($P<0,05$)).

Трубную беременность имели в анамнезе 19 (27,1%) пациенток, распределение их по группам следующее: 1 группа – три (23%) женщины, 2 группа – четыре (28,5%), 3 группа – 12 (28%) женщин.

Данные гинекологического исследования пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием следующие: количество пациенток с эктопиями вокруг наружного зева в 3 группе (9 (20,9%) пациенток) достоверно больше таковых во 2 (1 (7,1%) пациентка) ($P<0,05$), в 1 группе больных с эктопиями не встретилось. Вероятно, подобные изменения эктоцервикса имеют воспалительный характер. Число пациенток с данными гинекологического исследования, свойственными наличию спаечного процесса в малом тазу (тяжистость и чувствительность придатков при пальпации), достоверно больше в третьей группе по сравнению с первой ($P<0,05$).

Результаты микробиологического исследования пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием следующие: достоверно количество пациенток, инфицированных дрожжеподобными грибами рода *Candida*, выше в 3 группе (17 (40%) женщин) по сравнению с 1 (одна женщина) ($P<0,05$), во 2 группе таких пациенток не было. Примечательно, что более половины пациенток группы гипореактивных (24 женщины - 55,8%) инфицированы хламидиями, что достоверно больше таковых в группе нормореактивных (3 женщины - 23%) ($P<0,05$). Достоверной разницы в инфицированности микоплазмами по группам иммунореактивности выявлено не было. 8 (57%) женщин группы резко гиперреактивных были инфицированы ВПГ 2 типа, что достоверно больше таковых в 1 и 3 группах (одна (7,7%) и шесть (13,9%) женщин соответственно) ($P<0,05$).

Из числа обследованных пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием не выявлено ни одного инфекта всего у 10 (14,2%), большинство таких женщин достоверно принадлежали первой группе по сравнению со второй и третьей ($P<0,05$). Следует отметить, что треть женщин 23 (33%) были инфицированы одним инфектом (четыре из первой группы; 8 (57,1%) – из 2; 9 (21%) – из 3), тогда как более половины 39 (55,7%) – двумя и более инфектами. Достоверно большинство таких пациенток принадлежало группе гипореактивных по сравнению с группами нормо- и гиперреактивных ($P<0,05$).

В ходе лапароскопического исследования у 67 (95,7%) пациенток был диагностирован хронический сальпингоофорит, у 56 (80%) – хронический пельвиоперитонит. Количество таких пациенток достоверно выше в группе гипореактивных по сравнению с группами нормо- и гиперреактивных ($P<0,05$). Яичники были вовлечены в спаечный процесс у 55 (78,5%), то есть у подавляющего большинства исследуемых пациенток, распределение по группам было следующим: 1 группа – 7 (53,8%) больных; 2 – 10

(71,4%); 3 – 36 (83,7%) женщин. Большее число таких больных принадлежали группе гипореактивных (достоверно по сравнению с группой нормореактивных ($P < 0,05$)). Лишь у 8 (11,4%) пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием отсутствовал спаечный процесс в малом тазу. I степень выраженности спаечного процесса была у двух (2,8%) человек, II степень – у пяти (7,1%), III степень – у 12 (17,1%), IV – у 43 (61,4%), у большинства обследованных имелся спаечный процесс IV степени.

Изменения маточных труб по типу гидросальпинксов были у 35 (50%) пациенток. Частота встречаемости пациенток с гидросальпинксами в группах иммунореактивности следующая: 1 группа – 5 (38,4%) пациенток, 2 группа – 6 (42,8%) пациенток, 3 – 24 (55,8%), количество пациенток с крайней степенью проявления воспалительного процесса в группе гипореактивных было достоверно больше по сравнению с группой нормореактивных ($P < 0,05$).

С целью коррекции выявленных патологических изменений в ходе лапароскопии проведены следующие оперативные вмешательства: адгезиолизис – 56 (80%) пациенткам, сальпингоовариолизис – 46 (65,7%), сальпинголизис – 15 (21,4%), овариолизис – 15 (21,4%), сальпингостомия – 25 (35,7%), фимбриолизис – 18 (26%), фимбриопластика – 37 (53%) больным. Сальпингоовариолизис достоверно чаще выполнялся пациенткам 3 группы по сравнению с 1 и 2 группами ($P < 0,05$), а сальпинголизис и сальпингостомия достоверно чаще – пациенткам 3 группы по сравнению с пациентками 1 группы ($P < 0,05$). По выполнению перечисленных манипуляций всем больным была произведена контрольная хромогидротубация. Проходимость маточных труб осталось не восстановленной лишь у двух пациенток (по одной из 2 и 3 групп), у которых изначально имелась непроходимость маточных труб в интрамуральном отделе.

В послеоперационном периоде больные получали антибактериальную, антипротозойную, противомикотическую терапию с целью профилактики послеоперационных осложнений. В комплекс реабилитационных мероприятий у всех оперированных входило назначение эстроген-гестагенных, гестагенов, агонистов рилизинг-гормонов. Всем пациенткам назначались противовоспалительные средства и лазеротерапия на область придатков.

Окончательным результатом операции считали наступление беременности. Всего забеременело 13 женщин, что составило 18,6% оперированных. Частота наступления беременности по группам иммунореактивности: 1 группа – 6 (46,1%) пациенток, 2 – 3 (21,4%), 3 – 4 (9,3%), то есть наибольшее число беременностей наступило в группе нормореактивных женщин, а наименьшее – в группе гипореактивных (достоверно при сравнении 1 и 3 групп). Следует отметить, что данные результаты не являются окончательными, так как со времени операции у части женщин еще не прошло 12 месяцев.

Таким образом, длительно персистирующая сочетанная генитальная инфекция приводит не только к грубым анатомическим изменениям маточных труб, но и к изменениям в иммунной системе женщины, важным следствием которых является снижение продукции эмбриотропных аутоантител и связанное с ним нарушение эмбриогенеза, резко снижающего процент положительного исхода лапароскопической коррекции трубно-перитонеального бесплодия. Вирусная инфекция вызывает гиперпродукцию эмбриотропных аутоантител, что в меньшей степени сказывается на проценте наступления беременности, но, очевидно, имеет большую значимость в плане перинатальных осложнений.

Полученные данные свидетельствуют о том, что анализ состояния естественных эмбриотропных антител является важным тестом для определения степени и характера нарушений в репродуктивной системе женщины, а так же для контроля за эффективностью проводимого лечения и прогноза наступления беременности.

Литература:

1. Адашкевич В.П. Заболевания, передаваемые половым путем. – Витебск. - 1997. – 309с.
2. Бежнгарь В.Ф., Максимов А.С. Трубно-перитонеальное бесплодие. проблемы и перспективы // Журн. акуш. и женск. б-ней – 1999. - №3. – с 48-55.

3. Гаспаров А.С., Волков Н.И., Гатаулина Р.Г., Меликян А.Г. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин // Проблемы репродукции. – 1999. - №2. –с.43-44.
4. Занько С.Н., Косинец А.Н., Супрун Л.Я. Хронические воспалительные заболевания придатков матки. – Витебск. - 1998. – 168с.
5. Зорина И.В. Диагностика, патогенез и принципы лечения женского бесплодия при урогенитальном хламидиозе: Дис. ... канд. мед. наук. – Саратов - 1997. –288с.
6. Кулаков В.И., Овсянникова Т.В. Значение лапароскопии в клинике бесплодия: структура и частота патологии; эффективность лечения // Проблемы репродукции. – 1996. - №2. –с.35-37.
7. Медведев Г.И., Астахова Т.В., Теплова С.Н., Канаева Е.Ю., Узлова Т.В. Особенности иммунологического гомеостаза у женщин с бесплодием трубно-перитонеального и смешанного генеза // Акуш. и гин. – 1994. - №2 –с.28-32.
8. Полетаев А.Б., Вабищевич Н.К. Состояние естественного аутоиммунитета у женщин фертильного возраста и риск нарушений развития эмбриона и плода // Вест. росс. асс. акуш. - гин. – 1997. - №4. –с.21-24.
9. Серова О.Ф., Федорова М.В., Полетаев А.Б. Иммунологические аспекты невынашивания беременности // Вест. росс. асс. акуш. - гин. – 1999. - №3. –с.25-29.
10. Aboulgar A.M., Mansoun T.R., Sserour G., Amin Y. Management of long-standing unexplained infertility: a prospective study. //Am.J. Obst. and Gyn – 1999. - №2 – p.371-376.
11. Forti G., Krausz C. Clinical reviews 100: evaluation and treatment of the infertile couple. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. - №83(12) – p. 4177-88.
12. Honore L.H. Pathology of female infertility. // Curr.Opin. Obstet.Gynecol. – 1997. - №9(1) – p. 37-43.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF TUBO-PERITONEAL INFERTILITY

O.G. LITVAK

Department of Obstetrics and Gynecology RFU. 117333. Moscow. *Fotyeva St 6.*
Maternity hospital №25.

T.S. BOUDIKINA, O.F. SEROVA

Scientific Research Center in Obstetrics and Gynecology for Moscow's region.
101000. Moscow. Pokrovka St 22a

Purpose: studying possibility of making prognosis the results of endoscopic correction of tubo-peritoneal infertility by the definition of embriotropic autoantibody to proteins OBM, S100, ASBP 14/18, MP-65.

Subjects: 70 patients, subject to operative laparoscopy for tubo-peritoneal infertility.

Methods: the method eli-p-test, which can determine the level of autoantibody to proteins – regulators of embryogenesis; pcr; laparoscopic.

Results: chronicle genital infection leads to the reduction of the embriotropic autoantibody production and to the violation of embryogenesis that reduces the probability of good results of endoscopic correction of tubo-peritoneal infertility

Conclusion: the definition of embriotropic autoantibody by the method ELI-P-test allows making prognosis the results of endoscopic correction of tubo-peritoneal infertility.