

© Д.Ю. Айрапетов, В.А. Аксененко, 2006
УДК 616-007.17:618.177

РОЛЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ФОРМИРОВАНИИ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Д.Ю. Айрапетов, В.А. Аксененко
Ставропольская государственная медицинская академия

Бесплодный брак - это отсутствие беременности при ведении регулярной половой жизни без предохранения в течение 12 месяцев [10]. Выделяют следующие формы бесплодия: трубно-перитонеальная, эндокринная форма, эндометриоз, иммунологическое бесплодие, аномалии половых органов. Трубно-перитонеальная форма является самой частой, самой изученной, но и наиболее трудной для коррекции формой бесплодия [8]. Бесплодие, обусловленное спаечным процессом в области органов малого таза и рентгенологически проходимыми маточными трубами, определяется как „перитонеальное“ [2,7].

Выделяют две основные формы трубного бесплодия: нарушение функции маточных труб, органическое поражение маточных труб [11]. Причинами нарушения функции маточных труб являются: изменение синтеза половых гормонов, хронический психологический стресс по поводу бесплодия. Причинами органических поражений являются воспалительные заболевания половых органов, аппендэктомия, пельвио - или общий перитонит, оперативные вмешательства на внутренних половых органах, послеродовые осложнения - воспалительные и травматические, эндометриоз маточных труб, полипы эндометрия [11].

Гормональные нарушения являются причиной женского бесплодия в 35-40% случаев [1].

Предметом настоящего обсуждения является определение роли дисплазии соединительной ткани (ДСТ), одним из проявлений которой являются малые аномалии сердца (МАС) в формировании женского бесплодия.

Синдром дисплазии соединительной ткани

(СДСТ) - нозологически самостоятельный синдром полигенно-мультифакториальной природы, проявляющийся внешними фенотипическими признаками соединительнотканной дисплазии в сочетании с диспластическими изменениями соединительной ткани и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких органов [5]. СДСТ сердца включает пролапс митрального клапана (ПМК), пролапсы трикуспидального, аортального и легочного клапанов, аномально расположенные хорды, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы [9].

Особую роль в диагностике наследственной патологии играет визуальная характеристика. Внешний вид больного зачастую позволяет распознать синдром, что называется, с первого взгляда [12]. Выявление 3-5 внешних признаков СДСТ свидетельствует о незначительном превышении порогового числа и диктует необходимость проведения диспансеризации. Уровень, составляющий 6-8 микроаномалий, характеризует выраженную соединительнотканную дисплазию сердечно-сосудистой системы [6].

Среди возможных патогенетических механизмов дисплазии соединительной ткани большое значение придается дефициту ионов магния. В условиях магниевой недостаточности нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген [4]. Магниевый дефицит выявлен, в частности, у больных с ПМК [3].

Течение ДСТ характеризуется увеличением частоты хронических рецидивирующих воспалительных процессов различной локализации. Формирование воспалительных заболеваний у данной категории больных связывают с нарушениями в иммунной системе [13].

I ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

При исследовании иммунного статуса пациентов со скелетной дисплазией выявлено снижение числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, уровня сывороточного IgA, увеличение уровня IgG. У больных ДСТ с наличием хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний содержание в периферической крови СОЗ+лимфоцитов достоверно снижалось. Фагоцитарная функция у этой категории больных была повышена [14].

В связи с этим, вызывает интерес выявление роли функциональных изменений со стороны различных органов и систем при СДСТ, в том числе влияние на репродуктивную функцию.

Цель: определить роль ДСТ в механизме формирования трубноперитонеальной формы бесплодия.

Задачами исследования являлись:

1. определение частоты встречаемости внешних признаков ДСТ у женщин с воспалительными заболеваниями придатков матки (ВЗПМ) в анамнезе, установление частоты МАС у пациентов с внешними проявлениями ДСТ методом эхокардиографии; 2. определение уровня внутриклеточного магния в эритроцитах, иммунологических нарушений; исследование гормонального профиля; с целью подтверждения формы бесплодия.

Статистическую обработку данных осуществляли в пакете анализа STATISTICA, версия 6,0. Для определения достоверности разности средних величин использовался критерий Стьюдента (t). Для оценки достоверности различия сравниваемых групп использовался критерий соответствия χ^2 .

Материал и методы. На первом этапе был проведен анализ клинических данных у 157 женщин с ВЗПМ в анамнезе, проходивших профилактическое обследование в поликлинике краевой клинической больницы г. Ставрополя за период с 2004 по 2006 гг. Обследование включало изучение гинекологического анамнеза, жалоб, особенностей менструальной и репродуктивной функции, определение внешних проявлений СДСТ.

Предварительно на основании выявления и количественного анализа фенотипических признаков СДСТ (астенический тип телосложения, плоскостопие, варикозное расширение вен нижних конечностей, повышенная эластичность кожи, умение свернуть язык в трубочку, гипермобильность суставов, миопия, арахнодактилия, воронкообразная или килевидная грудная клетка, сколиоз, крыловидные лопатки, оттопыренные уши, неправильный рост зубов, диастема центральная, сандалевидная щель стопы, искривление носовой перегородки и др.) все обследованные были разделены на две группы: 1-я группа - 84 пациентки с внешними проявлениями ДСТ в количестве 5 и более; 2-я группа

- 73 пациентки, у которых выявлено не более 3-х внешних признаков ДСТ.

Возраст больных варьировал в пределах 18 - 30 лет.

На основании собранного анамнеза и жалоб установлено, что в 1-й группе бесплодием страдают 49 (58,3%), что достоверно больше чем во 2-й группе, в которой бесплодием страдает 18 (24,7%) женщин ($p < 0,05$).

Менструальная функция у пациенток в обеих группах в большинстве случаев была не нарушена.

На втором этапе обследования всем пациенткам выполнена ЭхоКГ для выявления МАС; у 48 из них определен уровень внутриклеточного магния в эритроцитах: у 24-х пациенток 1-й группы и у 24-х 2-й группы; выполнено УЗИ органов малого таза, исследование гормонов крови для определения формы бесплодия. На третьем этапе было проведено иммунологическое обследование 60 пациенткам. На четвертом этапе пациенткам с бесплодием выполнялась диагностическая лапароскопия.

Результаты и обсуждение. По данным эхокардиографического исследования, у пациенток 1-й группы в 96,4% случаев обнаружен ПМК, у пациенток 2-й группы МАС не выявлены.

Уровень внутриклеточного магния при наличии МАС в 83,3% случаев оказался ниже нормы, что достоверно отличается от содержания внутриклеточного магния у пациенток без МАС, которое было ниже нормы в 37,5% случаев ($p < 0,05$).

УЗИ органов малого таза выполнялось всем пациенткам с бесплодием в середине менструального цикла (13-15 день) для определения размеров доминантного фолликула и на 16-18 день менструального цикла для определения овуляции. По нашим данным, овуляция произошла у пациенток с МАС в 98,5% случаев, а без МАС - в 94,4% случаев. Овуляция не произошла у пациенток, которые по данным УЗИ органов малого таза имели признаки поликистозных яичников наряду с анамnestическими указаниями на ВЗПМ.

У всех пациенток с бесплодием определялись уровни гормонов в крови. Выявлены незначительные гормональные нарушения, чаще укорочение II фазы менструального цикла у 7,4% с МАС и у 17,6% пациенток, не имеющих МАС. Учитывая полученные данные, можно предположить, что основной причиной бесплодия у данной категории больных является трубно-перитонеальный фактор.

У 60 пациенток, имеющих в анамнезе ВЗПМ, при проведении иммунологического обследования оценивали популяционный состав иммунокомпетентных клеток периферической крови, уровень сывороточных иммуноглобулинов. В качестве конт-

роля исследовали показатели иммунитета у 15 практически здоровых женщин без признаков СДСТ.

Из 60 обследованных женщин диагноз СДСТ был установлен у 30, у остальных 30 женщин признаков СДСТ выявлено не было. В зависимости от наличия трубно-перитонеального бесплодия все пациентки были разделены на дополнительные группы по 15 человек.

Таким образом, в процессе иммунологического обследования было сформировано 5 групп: 1 группа - практически здоровые женщины, без признаков СДСТ; 2 группа - женщины без признаков СДСТ, перенесшие ВЗПМ без последующего трубно-перитонеального бесплодия; 3 группа - женщины без признаков СДСТ, перенесшие ВЗПМ с последующим трубно-перитонеальным бесплодием; 4 группа - женщины с признаками СДСТ, перенесшие ВЗПМ без последующего трубно-перитонеального бесплодия; 5 группа - женщины с признаками СДСТ, перенесшие ВЗПМ с последующим трубно-перитонеальным бесплодием.

Анализируя полученные данные (табл. 1-4), можно констатировать, что у женщин без СДСТ, имеющих в анамнезе ВЗПМ без развившегося впоследствии бесплодия, основные показатели клеточного и гуморального иммунитета не отличаются от нормы, что может указывать на ведущую роль иммунитета в предотвращении трубно-перитонеального бесплодия на фоне перенесенных ВЗПМ. При возникновении трубно-перитонеального бесплодия на фоне перенесенного ВЗПМ вне зависимости от наличия СДСТ наблюдается вы-

раженная иммунологическая дисфункция в виде снижения количества общих лимфоцитов за счет CD3, CD4, СЭ25-лимфоцитов, снижения уровня IgA и IgM. Обращает внимание, что при возникновении бесплодия после ВЗПМ на фоне СДСТ снижение количества CD4 и СБ25-лимфоцитов носит более выраженный характер, чем в случаях без СДСТ. Кроме того, сниженное количество CD3, CD4 и СВ25-лимфоцитов после ВЗПМ при СДСТ без последующего бесплодия может указывать на неблагоприятный иммунологический фон у больных СДСТ, предшествующий возникновению бесплодия.

После иммунологического обследования всем пациенткам с бесплодием выполнялась лапароскопия. Во всех случаях подтверждена трубно-перитонеальная форма бесплодия.

Заключение. Таким образом, частота фенотипических признаков СДСТ у женщин с бесплодием высока. При наличии МАС трубно-перитонеальная форма бесплодия после перенесенных ВЗПМ возникает чаще, чем у женщин без МАС. У пациенток, имеющих 5 и более внешних признаков ДСТ, в 96,4% случаев эхокардиографически выявляются МАС. Наиболее частым проявлением ДСТ сердца оказался ПМК. Низкий уровень внутриклеточного магния более, чем у половины пациенток с МАС подтверждает его значение в формировании ДСТ. СДСТ является причиной неблагоприятного иммунологического фона, запускающего иммунную дисфункцию, как фактор формирования трубно-перитонеального бесплодия.

Таблица 1

Показатели СйЗ-лимфоцитов периферической крови больных ВЗПМ в зависимости от наличия бесплодия и СДСТ

Показатель	Здоровые женщины (n=15)	Больные женщины			
		без СДСТ		с СДСТ	
		нет бесплодия (n=15)	есть бесплодие (n=15)	нет бесплодия (n=15)	есть бесплодие (n=15)
№ группы	1	2	3	4	5
CD 3 (%)	55,27±2,02 N	54,35±2,19 N	38,47±3,45 ↓↓↓	46,48±1,28 ↓↓↓	35,47±2,38 ↓↓↓
CD 3 (x10 ⁹ /л)	1,32±0,11 N	1,24±0,09 N	0,74±0,08 ↓↓↓	0,98±0,07 ↓	0,67±0,07 ↓↓↓

Примечание: достоверных отличий в иммунологических показателях между группами 1-2 не выявлено. Достоверные отличия определены между группами 1-3, 1-4, 1-5 (p<0,001).

Таблица 2

**Показатели CD4-лимфоцитов периферической крови больных ВЗПМ
в зависимости от наличия бесплодия и СДСТ**

Показатель	Здоровые женщины (n=15)	Больные женщины			
		без СДСТ		с СДСТ	
		нет бесплодия (n=15)	есть бесплодие (n=15)	нет бесплодия (n=15)	есть бесплодие (n=15)
№ группы	1	2	3	4	5
CD 4 (%)	35,40±1,55 N	35,60±1,77 N	30,47±1,23 ↓↓↓	29,60±0,96 ↓↓↓	25,13±1,77 ↓↓↓
CD 4 (x10 ⁹ /л)	0,84±0,07 N	0,81±0,06 N	0,59±0,05 ↓↓↓	0,63±0,05 ↓	0,45±0,04 ↓↓↓

Примечание: достоверных отличий в иммунологических показателях между группами 1-2 не выявлено. Достоверные отличия определены между группами 1-3, 1-4 (p<0,05), 1-5 (p<0,001).

Таблица 3

**Показатели CD25-лимфоцитов периферической крови больных ВЗПМ
в зависимости от наличия бесплодия и СДСТ**

Показатель	Здоровые женщины (n=15)	Больные женщины			
		без СДСТ		с СДСТ	
		нет бесплодия (n=15)	есть бесплодие (n=15)	нет бесплодия (n=15)	есть бесплодие (n=15)
№ группы	1	2	3	4	5
CD 25 (%)	17,37±1,40 N	18,00±1,28 N	13,47±0,62 ↓	13,80±0,56 ↓	11,20±0,56 ↓↓↓
CD 25 (x10 ⁹ /л)	0,44±0,05 N	0,41±0,04 N	0,27±0,02 ↓↓	0,30±0,02 ↓	0,21±0,02 ↓↓↓

Примечание: достоверных отличий в иммунологических показателях между группами 1-2 не выявлено. Достоверные отличия определены между группами 1-3, 1-4 (p<0,05), 1-5 (p<0,001).

Таблица 4

**Уровень иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови больных ВЗПМ
в зависимости от наличия бесплодия и СДСТ**

Показатель	Здоровые женщины (n=15)	Больные женщины			
		без СДСТ		с СДСТ	
		нет бесплодия (n=15)	есть бесплодие (n=15)	нет бесплодия (n=15)	есть бесплодие (n=15)
№ группы	1	2	3	4	5
IgA (г/л)	1,49±0,13 N	1,38±0,09 N	1,12±0,08 ↓	1,10±0,07 ↓	1,05±0,09 ↓↓
IgG (г/л)	17,19±0,51 N	17,05±0,52 N	22,10±0,41 ↑↑↑	17,07±0,39 N	20,23±0,32 ↑↑↑
IgM (г/л)	1,90±0,17 N	1,85±0,18 N	1,22±0,13 ↓↓	2,04±0,07 N	1,45±0,09 ↓

Примечание: достоверных отличий в иммунологических показателях между группами 1-2 не выявлено. У больных СДСТ без бесплодия наблюдалось достоверное снижение уровня IgA (p<0,05) и нормальный уровень IgG и IgM. У женщин с бесплодием вне зависимости от наличия либо отсутствия СДСТ обнаружено достоверное снижение уровня IgA (p<0,05), увеличение уровня IgG (p<0,001), снижение уровня IgM (p<0,05).

Литература

1. Боярский, Н. Ю. Овариальная стимуляция и фолликулогенез в конце 90-х годов: на пороге будущего / Н. Ю. Боярский // Проблемы репродукции. - 1997. - №4. - С. 61-68.
2. Гаспаров, А. Трубно-перитонеальное бесплодие / А. Гаспаров, Н. Волков, И. Корнеева // Проблемы репродукции. - 1999. - №5. - С. 43-44.
3. Городецкий, В.В. Дефицит магния в организме / В.В. Городецкий, О.Б. Талибов // Препараты магния в медицинской практике. - М., 2005. - С. 14-16.
4. Донская, АА. Гемодинамика и показатели углеводного обмена у мужчин молодого возраста с дисплазией соединительной ткани и артериальной гипертензией / АА. Донская // Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Новосибирск, 1996. — 21 с.
5. Земцовский, Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э.В. Земцовский // Спб., - 2000. - 115 с.
6. Клеменов, А.В. Фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани у больных первичным пролапсом митрального клапана / А.В. Клеменов // Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. - М., 2005. - С. 53-56.
7. Кузнецова, Т. Диагностика и лечение бесплодного брака / Т. Кузнецова, Г. Туйчиева, Г. Быков // Под редакцией проф. Т. Пшеничниковой. М., 1988. - С. 53-59.
8. Кулаков, В.И. Трубно-перитонеальное бесплодие / В.И. Кулаков // Бесплодный брак. - М., 2005. - 94 с.
9. Мутафьян, О.А. Классификация и распространенность малых аномалий сердца / О.А. Мутафьян // Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков. - Санкт-Петербург, 2005. - С. 75-76.
10. Сметник, В.П. Бесплодный брак / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович // Неоперативная гинекология. - М., 2000. - С. 435.
11. Сметник, В.П. Бесплодный брак / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович // Неоперативная гинекология. - М., 2000. - С. 446-447.
12. Ягода, А.В. Внешние и висцеральные стигмы дисморфогенеза у пациентов с малыми аномалиями сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких // Малые аномалии сердца. - Ставрополь, 2005. - С. 68-73.
13. Яковлев, В. Клинико-генеалогическая и структурно-функциональная характеристика синдромов дисплазии соединительной ткани и состояний, ассоциированных с ними / В. Яковлев, А. Глотов, А. Ягода // Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. - Ставрополь, 2005. - С. 29-32.

**РОЛЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ В ФОРМИРОВАНИИ ЖЕНСКОГО
БЕСПЛОДИЯ**

Д.Ю. АЙРАПЕТОВ, В.А. АКСЕНЕНКО

Цель. Определить наличие и выраженность ДСТ, иммунологические нарушения и их влияние на репродуктивную функцию женщин, имеющих в анамнезе воспалительные заболевания придатков матки (ВЗПМ).

Материал и методы. Изучались у 157 женщин с ВЗПМ в анамнезе особенности менструальной и репродуктивной функции, наличие и выраженность у этих пациенток ДСТ, иммунологические нарушения у 60 пациенток, гормонов крови у бесплодных женщин.

Результаты. ЭхоКГ - у пациенток 1-ой группы выявлены МАС в 96,4% случаев, у пациенток 2-ой группы МАС не выявлены. По данным гормонального исследования, лапароскопии подтверждена трубно-перитонеальная форма бесплодия; выявлены более выраженные нарушения иммунитета у пациенток с ДСТ, чем без нее.

Заключение. У женщин с МАС трубно-перитонеальная форма бесплодия после перенесенных ВЗПМ возникает чаще, чем без МАС. СДСТ является причиной неблагоприятного иммунологического фона, лежащего в основе формирования трубно-перитонеального бесплодия.

Ключевые слова: бесплодие, синдром дисплазии соединительной ткани, малые аномалии сердца

**ROLE OF CONNECTIVE TISSUE
DYSPLASIA IN
THE FEMALE STERILITY**

AJRAPETOV D.J., AKSYONENKO V.A.

The purpose was to determine presence, severity and influence of connective tissue dysplasia (CTD) and immune dysfunction on the reproductive function of women with a history of inflammatory diseases of uterus appendages (IDUA).

Material and methods. Menstrual and reproductive function, presence and severity of CTD were studied in 157 women with the history of IDUA, immune dysfunction - in 60 patients, hormones in blood - in infertile women. Results. Minor heart anomalies (MHA) in 96,4 % of cases in the 1-st group were revealed due to echocardiography. MHA defaulted among the patients of the 2-nd group. Laparoscopy and hormonal test confirmed salpingo-peritoneal form of sterility. More considerable immunity dysfunctions were observed in patients with CTD.

Conclusion. Salpingo-peritoneal form of sterility occurred more often after IDUA in women with MHA than without it. CTD could be the reason for adverse immune background of salpingo-peritoneal sterility.

Key words: sterility, connective tissue dysplasia syndrome, minor heart anomalies