

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЖЕНЩИН С ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ И ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В АНАМНЕЗЕ

Е.А. Сандакова¹, О.А. Осипович², А.П. Годовалов¹, Т.И. Карпунина¹,

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»,

²Клиника «Мать и дитя», г. Пермь

Сандакова Елена Анатольевна – e-mail: selen11perm@yandex.ru

Дата поступления
21.08.2017

Проведена сравнительная оценка структуры и частоты встречаемости гинекологических и экстрагенитальных воспалительных заболеваний в анамнезе женщин с различной эффективностью применения вспомогательных репродуктивных технологий. Показано, что при этом ведущее место по частоте встречаемости занимают воспалительные заболевания генитального тракта, которые зачастую регистрируются в совокупности с другими факторами бесплодия. Для женщин с неудачными попытками ЭКО характерна более выраженная ассоциированность последних с комбинацией воспалительных процессов в репродуктивных и других органах.

Ключевые слова: ЭКО, бесплодие, воспалительный процесс.

A comparative evaluation of the structure and frequency of occurrence of gynecological and extragenital inflammatory diseases in the history of women with different efficacy of assisted reproductive technologies was carried out. It was shown that in this case the leading place in the frequency of occurrence is occupied by inflammatory diseases of the genital tract, which are often recorded together with other factors of infertility. For women with unsuccessful IVF attempts, a more pronounced association of the latter with a combination of inflammatory processes in the reproductive and other organs is characteristic.

Key words: IVF, infertility, inflammatory process.

Введение

В Российской Федерации на фоне неблагоприятных демографических сдвигов проблема бесплодия приобрела весьма острый характер и требует для своего решения привлечения масштабных медико-социальных ресурсов. При стабильной частоте традиционных вариантов бесплодия – эндокринного, трубно-перитонеального, маточного – в последнее десятилетие существенно возросла роль его сочетанных форм, мужского фактора, так называемого идиопатического бесплодия, при этом причинно-следственные связи в их развитии раскрыты не до конца и многие вопросы остаются дискуссионными [1, 2]. Поиск истинных причин бесплодного брака требует изучения причастности к снижению фертильности соматических заболеваний, хронических инфекций и дисбиозов генитального тракта [3–5]. Научно-практический интерес представляет вовлеченность в патогенез различных форм бесплодия иммунных нарушений. Как бы то ни было, современная клиническая репродуктология испытывает острую потребность в более эффективных маркерах, характеризующих состояние пациентов и обеспечивающих качественный прогноз результативности лечения женщин со сниженной фертильностью при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Достигнутые показатели эффективности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) из года в год остаются стабильными, при этом частота наступления беременности варьирует от 30 до 35%, а имплантации – лишь 15–20% [6]. Примерно у 30% супружеских пар наблюдаются повторные неудачные попытки ЭКО [7, 8]. Общеизвестно, что ведущая роль среди причин, способствующих формированию бесплодия, принадлежит воспалительным заболеваниям органов малого таза [9], встречаемость которых увеличивается, достигая 60–65% среди амбулаторных и до 30% среди стационарных больных [2]. Показан рост

числа пациенток с хроническими вялотекущими формами воспалительных процессов придатков матки [2, 5]. Сосредоточенность специалистов на патологических процессах в генитальном тракте нередко приводит к недооценке общего состояния здоровья пациенток, хотя предрасположенность к экстрагенитальным инфекционно-воспалительным заболеваниям при использовании ВРТ требует особого внимания как дополнительный фактор, не способствующий их эффективности.

Цель исследования: сравнительная оценка структуры и частоты встречаемости гинекологических и экстрагенитальных воспалительных заболеваний в анамнезе женщин с различной эффективностью применения программ ВРТ.

Материал и методы

В ходе выполнения работы был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 55 женщин, которые по результативности лечения были разделены на две группы: 1-ю группу составили 22 пациентки с наступившей беременностью, а 2-ю – 33 пациентки с неудачной попыткой ЭКО. Анализируя истории болезни и анамнез жизни, обращали внимание на следующие показатели: возраст, продолжительность бесплодия, перенесенные гинекологические заболевания, в том числе инфекционно-воспалительные и требующие хирургического вмешательства, беременности и репродуктивные потери, а также перенесенные воспалительные заболевания дыхательной, пищеварительной и мочевыделительной систем. При проведении статистического анализа данных использовали χ^2 критерий. Для оценки влияния качественных признаков на вероятность наступления родов после ЭКО рассчитывали показатель OR (odds ratio – отношение шансов). Значимость показателя уточняли на основании оценки границ 95% доверительных интервалов (CI – confidence interval).

ТАБЛИЦА 1.

Структура воспалительных заболеваний репродуктивных органов инфертильных женщин (%)

Воспалительные заболевания	Факторы бесплодия				
	трубно-перитонеальный (n=31)	трубный (n=13)	маточный (n=44)	снижение овариального резерва (n=16)	ановуляции (n=8)
хронический аднексит	93,5	15,4	61,4	43,7	25,0
хронический офорит	29,0	76,9	31,8	68,7	25,0
хронический эндометрит	74,2	76,9	86,4	87,5	62,5
хронический цервицит	12,9	30,8	9,1	12,5	0,0
спаечный процесс малого таза	16,0	30,8	15,9	37,5	12,5

ТАБЛИЦА 2.

Структура сопутствующих экстрагенитальных воспалительных заболеваний инфертильных женщин (%)

Воспалительные заболевания	Факторы бесплодия					
	аднексит (n=40)	эндометрит (n=29)	функциональные кисты яичников (n=8)	эрозия шейки матки (n=27)	синдром поликистозных яичников (n=6)	аденомиоз (n=4)
цистит	32,5	34,5	62,5	25,9	33,3	0
пиелонефрит	17,5	20,7	25	25,9	0	25
ангина	5	3,5	12,5	3,7	0	0
бронхит	10	3,5	12,5	7,4	0	0
пневмония	10	6,9	0	3,7	0	50
гастрит	15	13,8	12,5	18,5	0	25
холецистит	5	0	25	3,7	0	0
моче-/желче-каменная болезнь	5	3,5	0	3,7	0	0
нейродермит, псориаз	5	6,9	0	7,4	0	0

Результаты и их обсуждение

Согласно данным гинекологического анамнеза, более чем у половины обследованных женщин (59,1% в 1-й и 69,7% во 2-й группе; $p > 0,05$) в прошлом беременности наступали, однако родами закончились только 23,1% и 34,8% соответственно ($p > 0,05$). Среди репродуктивных потерь выкидыши в 1-й группе женщин регистрировались в 20%, а во 2-й – в 13% случаев ($p > 0,05$), внематочная беременность отмечалась в 60% и 67% ($p > 0,05$), замершая беременность – в 10% и 13% случаев соответственно ($p > 0,05$). Аборты встретились в анамнезе у 40% женщин 1-й группы и у 47% женщин 2-й ($p > 0,05$). При расчете отношения шансов не выявлено значимых зависимостей с имеющимися в анамнезе репродуктивными потерями и неудачными результатами ЭКО в настоящее время.

Установлена следующая структура факторов бесплодия: маточный – 68,2% в 1-й и 87,9% во 2-й группе ($p > 0,05$), трубно-перитонеальный – 54,5% и 63,6% соответственно ($p > 0,05$), абсолютный трубный – 18,2% и 27,3% ($p > 0,05$), мужской – по 27,3% в каждой группе, ановуляции – 4,5% и 15,1% соответственно ($p > 0,05$), эндометриоз – 13,6% и 15,1% ($p > 0,05$). Статистический анализ свидетельствует, что во 2-й группе женщины с маточным фактором бесплодия встречаются в 3,38 раза чаще (95% CI 1,01–13,42). В подавляющем большинстве случаев наблюдали комбинацию нескольких причин бесплодия. Так, только один фактор выявлен в 17,5%, два – в 47,4%, три – в 26,3% и четыре – в 5,3% случаев. При неудачных ЭКО в 2,6 раз чаще наблюдается сочетание маточного и трубно-перитонеального факторов (95% CI 1,01–8,28). Кроме этого, в этой же группе пациенток в 2,5 раза чаще выявляется снижение овариального резерва (95% CI 1,01–8,40).

Ранее было показано, что такие заболевания репродуктивной сферы, как эндометриоз, хронический эндометрит, а также сниженный овариальный резерв, сами по себе не относятся к противопоказаниям для проведения процедур ВРТ, однако являются факторами, снижающими прогноз на успех в лечении [6]. По нашим наблюдениям в подавляющем большинстве случаев бесплодие сопровождалось воспалительными заболеваниями генитального тракта, а также развитием воспаления в смежных органах (таблица 1).

У пациенток 2-й группы встречаемость хронического эндометрита в 2,94 раза выше, чем в 1-й группе (95% CI 1,2–13,86). Значение отношения шансов для хронического аднексита было 1,69, однако оно не имело статистической значимости (95% CI 0,46–6,13). Более выраженную связь с неудачными результатами ЭКО имеет хронический офорит (OR=4,12 при 95% CI 1,03–16,75). Известно, что хронические воспалительные заболевания придатков матки с течением времени приводят к развитию трубных и перитонеальных форм бесплодия, возникновению эктопической беременности [2, 5]. Одной из возможных причин этого может быть тот факт, что перенесенные воспалительные заболевания и, как следствие, спаечный процесс в малом тазу вызывают изменения в микроциркуляторном русле, что приводит к снижению рецептивности эндометрия. Спаечный процесс у женщин 2-й группы отмечался в 5 раз чаще, чем у таковых в 1-й группе (95% CI 1,24–25,36). Соответственно, воспаление с последующим развитием спаечного процесса могут являться одной из причин неэффективности программы ВРТ.

Воспалительные заболевания репродуктивной сферы в моноварианте наблюдались у трети пациенток 1-й группы, а во 2-й – только у 9% ($p < 0,05$). Так, в 1-й группе у пациенток зачастую встречался только хронический эндометрит или менее часто – хронический аднексит. Во 2-й группе у 52% женщин отмечены и хронический аднексит, и хронический эндометрит одновременно, еще у половины пациенток отмечено присоединение хронического оофорита.

Установлено, что в 1-й группе хронические аднексит и эндометрит чаще сочетались с функциональными кистами яичников, а во 2-й – с развитием спаечного процесса в малом тазу. Зачастую воспалительные заболевания репродуктивной сферы установлены у женщин, имеющих трубный и/или трубно-перитонеальный и маточный факторы бесплодия. Комбинация хронического аднексита и эндометрита отмечена у таких женщин в 34,7% случаев в 1-й группе и в 68% – во 2-й ($p < 0,05$). В этих же случаях присоединение спаечного процесса характерно для 4,3% женщин 1-й группы и 20% женщин 2-й группы ($p < 0,05$). У пациенток 2-й группы при комбинации этих факторов бесплодия со снижением овариального резерва, как правило, регистрировали формирование хронического оофорита.

При изучении анамнестических данных установлено, что 45,6% женщин перенесли воспалительные заболевания мочевыводящей системы (цистит, пиелонефрит), 31,6% – воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, холецистит), 21% – болезни органов дыхания (ангины, бронхит, пневмония) (таблица 2). 17,5% пациенток отмечали проявления лабиальной формы герпесвирусной инфекции.

Как видно из таблицы 2, наиболее часто наблюдается сочетание воспалительных заболеваний генитального тракта и мочевыводящих путей, что может быть обусловлено анатомо-физиологическими особенностями. С другой стороны, следует обратить внимание на ассоциированность воспалительного процесса в дыхательных путях и генитальном тракте. Известно, что воспаление в одном органе опосредованно может влиять на формирование симптомов воспаления в другом [10]. А в экспериментах *in vivo* на модели фарингита у мышей показано, что при повторных инфицированиях *Streptococcus pyogenes* наблюдается миграция специфических ИЛ-17А-продуцирующих Th17-клеток в ткань мозга, что повышает риск развития аутоиммунных неврологических нарушений, ассоциированных со стрептококками [11]. Подобных исследований относительно роли таких Th17-лимфоцитов в урогенитальном тракте в настоящее время недостаточно [12]. С другой стороны, экстрагенитальные заболевания женщин остаются одной из важнейших причин перинатальной патологии.

Экстрагенитальные воспалительные заболевания у женщин 2-й группы встречались чаще (69,7% против 35,4% в 1-й группе; $p < 0,05$). Установленный диагноз пиелонефрита имели 20% пациенток 2-й группы (в 1-й – 4%), гастрита – 16% (в 1-й – 5%), холецистита – 16% (в 1-й – 8,7%) и панкреатита – 8% (в 1-й – 4%). При изучении отношения шансов пиелонефрит встречался в 2,69 раза (95% CI 1,05-14,39), холецистит – в 4,67 раза (95% CI 1,01-41,80), а пневмония – в 3,75 раза чаще (95% CI 1,03-34,50), чем в 1-й группе.

Известно, что длительная и бессимптомная персистенция микроорганизмов в репродуктивном тракте может

способствовать изменениям в структуре ткани, препятствуя плацентации, а также нарушая пролиферацию и циклическую трансформацию клеток эндометрия [13]. Кроме этого, микроорганизмы играют роль в активации иммунных процессов, которые являются препятствием для возникновения в предимплантационный период локальной иммуносупрессии, необходимой для предотвращения самопроизвольного аборта [5]. С другой стороны, как для острых, так и для хронических воспалительных процессов характерно развитие эндогенной интоксикации. При хронических воспалительных заболеваниях гениталий наличие эндогенной интоксикации обуславливает угнетение функции системы тканевых макрофагов, снижает активность фагоцитов и системы комплемента, а также других факторов врожденного иммунитета, нарушает микроциркуляцию в органах и тканях [14].

В ряде исследований описан «cross-organ»-эффект для органов малого таза, когда воспалительные изменения в них могут быть индуцированы острым или хроническим воспалением в близлежащих или отдаленных органах, и такая клиническая ситуация выявляется довольно часто [10, 15]. «Cross-organ»-эффект реализуется как за счет активности вегетативной нервной системы [10], так и при участии различных медиаторов, в т. ч. цитокинов [15].

В настоящем исследовании показано, что среди разнообразных факторов женского бесплодия одно из ведущих мест занимают воспалительные заболевания генитального тракта, которые зачастую регистрируются в совокупности с другими причинами снижения фертильности. Для женщин с неудачными попытками ЭКО характерна более выраженная ассоциированность факторов бесплодия с комбинацией, как воспалительных заболеваний репродуктивной сферы, так и экстрагенитальными воспалительными процессами, что при развитии воспаления может быть связано как с эндогенной интоксикацией системного характера, так и изменением цитокинового профиля.

Заключение

В целом, при планировании проведения для лечения бесплодия ЭКО целесообразен мониторинг воспалительных заболеваний не только генитального тракта, но и других систем организма. Успешная санация очагов воспаления любой локализации, в свою очередь, должна обеспечить повышение эффективности использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и администрации Пермского края в рамках научного проекта «р_а 16-44-590429».

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов Ю.А., Карпунина Т.И., Зуева Т.В. К вопросу о распространенности мужского бесплодия. Медицина и образование Сибири. 2013. № 5. http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1135.
2. Богданов Ю.А., Карпунина Т.И., Зуева Т.В. К вопросу о распространенности мужского бесплодия. Медицина и образование Сибири. 2013. № 5. http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1135.
3. Осипович О.А., Годвалов А.П. К вопросу о роли воспалительных заболеваний в развитии бесплодия у женщин. Медицинский альманах. 2016. № 5 (45). С. 85-87.
4. Осипович О.А., Годвалов А.П. К вопросу о роли воспалительных заболеваний в развитии бесплодия у женщин. Медицинский альманах. 2016. № 5 (45). С. 85-87.

3. Van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28 (7). P. 1809-1815.

4. Годовалов А.П. Комплексная оценка микрофлоры кишечника, влагалища и гормонального фона у женщин с вторичным бесплодием. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 3 (127). С. 58-59.

Godovalov A.P. Kompleksnaja ocenka mikroflory kishhechnika, vlagalishha i gormonal'nogo fona u zhenshhin s vtorichnym besplodiem. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2016. № 3 (127). S. 58-59.

5. Годовалов А.П., Карпунина Н.С., Карпунина Т.И. Микробиота кишечника и влагалища женщин со вторичным бесплодием и заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 6 (130). С. 109-113.

Godovalov A.P., Karpunina N.S., Karpunina T.I. Mikrobiota kishhechnika i vlagalishha zhenshhin so vtorichnym besplodiem i zabolevanijami zheludochno-kishhechnogo trakta. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2016. № 6 (130). S. 109-113.

6. Корсак В.С. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2009 г. Пробл. репрод. 2012. № 1. С. 7-9.

Korsak V.S. Registr centrov VRT v Rossii. Otchet za 2009 g. Probl. reprod. 2012. № 1. S. 7-9.

7. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А. Повторные неудачные программы ЭКО: роль тромбофилий с позиций доказательной медицины. Пробл. репрод. 2012. № 4. С. 45-50.

Podzolkova N.M., Koloda Ju.A. Povtornye neudachnye programmy JeKO: rol' trombofilij s pozicij dokazatel'noj mediciny. Probl. reprod. 2012. № 4. S. 45-50.

8. Годовалов А.П., Карпунина Т.И. Микробиота эякулята мужчин с бесплодием в условиях крупного промышленного города. Известия Самарского

научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. 2015. Т. 17. № 5 (2). С. 338-343.

Godovalov A.P., Karpunina T.I. Mikrobiota ejakuljata muzhchin s besplodiem v uslovijah krupnogo promyshlennogo goroda. Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk. Social'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki. 2015. T. 17. № 5 (2). S. 338-343.

9. Маргиани Ф.А. Женское бесплодие: медицинские и социальные аспекты. Проблемы репродукции. 2002. № 5. С. 28-33.

Margiani F.A. Zhenskoe besplodie: medicinskie i social'nye aspekty. Problemy reprodukcii. 2002. № 5. S. 28-33.

10. Winnard K.P., Dmitrieva N., Berkley K.J. Cross-organ interactions between reproductive, gastrointestinal, and urinary tracts: modulation by estrous stage and involvement of the hypogastric nerve. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006. Vol. 291 (6). P. 1592-1601.

11. Dileepan T., Smith E.D., Knowland D., Hsu M., Platt M. et al. Group A Streptococcus intranasal infection promotes CNS infiltration by streptococcal-specific Th17 cells. *J. Clin. Invest.* 2016. Vol. 126 (1). P. 303-317.

12. Carey A.J., Weinberg J.B., Dawid S.R., Venturini C., Lam A.K. et al. Interleukin-17A contributes to the control of Streptococcus pyogenes colonization and inflammation of the female genital tract. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. 26836 p.

13. Sheldon I.M., Owens S.E., Turner M.L. Innate immunity and the sensing of infection, damage and danger in the female genital tract. *J. Reprod. Immunol.* 2016. pii: S0165-0378(16)30027-4.

14. Гомберг М.А. Ведение пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Гинекология. 2013. Т. 15. № 6. С. 46-49.

Gomberg M.A. Vedenie pacientok s vospalitel'nymi zabolevanijami organov malogo taza. Ginekologija. 2013. T. 15. № 6. S. 46-49.

15. Marshall J.C. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit. Care. Med.* 2001. Vol. 29. P. 99-106.



КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ПОВТОРНЫМИ НЕУДАЧАМИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Н.А. Илизарова, Р.А. Дзамуков, В.Л. Сабирова, Д.И. Файзулина, С.И. Сафиуллина,

Казанский государственный медицинский университет

В структуре нарушений репродуктивной функции воспалительные заболевания внутренних половых органов занимают ведущее место, вызывая значительные медицинские, социальные и экономические проблемы. Частота бесплодия у супружеских пар детородного возраста колеблется от 10 до 20%.

Успешная имплантация, при условии отсутствия грубой патологии, зависит от качества эмбриона, состояния эндометрия и системы гемостаза. Активно влиять на качество эмбрионов мы не можем, только селекционировать в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с помощью предимплантационной генетической диагностики, а улучшить состояние «спровоцированного» эндометрия и перфузию матки, при наличии тромбофилии, за счет изменения реологических свойств крови считается возможным для медицинского сообщества. Это три серьезные задачи, которые необходимо решать сообща. Единого мнения на этот счет нет, именно поэтому исследованию, изучающему вопросы нарушения имплантации, все чаще и активнее попадают в фокус научного интереса разных специалистов.

Сосредоточимся на эндометрии и матке как плодотворности. В структуре женского бесплодия маточная форма составляет 62%. Причина неполноценной имплантации эмбриона ассоциирована с 70% репродуктивных неудач в программах ВРТ. Основная причина маточной формы бесплодия – хронический эндометрит, финальными проявлениями которого считают «тонкий эндометрий», гипотрофию и атрофию эндометрия, синдром регенераторно-пластической дисфункции на фоне ослабления процессов ангиогенеза.

До настоящего времени не вполне ясной остается клинкоморфологическая дефиниция диагноза «хронический эндометрит».

Частота хронического эндометрита в исследованиях с ранними репродуктивными потерями в анамнезе составляет: при самопроизвольном выкидыше – 90%, с неразвивающейся беременностью – 92%, с неудачными попытками ЭКО – 83%. Некоторые авторы определяют наличие хронического эндометрита у женщин с бесплодием в пределах 6–10%, другие же выявляют эту патологию не менее чем у 95% больных, часть морфологов считают термин