

С. В. Ришук, Е. И. Кахиани, Т. А. Дудниченко

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2025

УДК 618.11-008.64: 618.11-002
ББК 57.334.151.8
Р57

Ришук, С. В.

Инфекционно-эндокринные аспекты репродуктивных нарушений у женщин : учебное пособие / С. В. Ришук, Е. И. Кахиани, Т. А. Дудниченко. — СПб. : Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, 2025. — 92 с.

ISBN 978-5-89588-724-0

В учебном пособии изложены современные данные о иерархическом принципе функционирования женской репродуктивной системы, о значении гормональной рецептивности в его реализации. Представлены данные о воспалении как универсальной реакции тканей на повреждение и её последствия для женской репродуктивной системы. Изложены диагностические подходы при инфекционно-эндокринных нарушениях в системе репродукции.

Учебное пособие предназначено для клинических ординаторов и врачей, обучающихся по дисциплинам «Акушерство и гинекология» и «Эндокринология».

УДК 618.11-008.64: 618.11-002
ББК 57.334.151.8

Утверждено в качестве учебного пособия
Методическим советом
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России,
протокол № 2 от 22 мая 2025 г.

ISBN 978-5-89588-724-0

© ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, 2025

Авторы:

Ришук Сергей Владимирович — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, доцент;

Кахиани Екатерина Инвериевна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России;

Дудниченко Татьяна Александровна — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Рецензент:

профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, д-р мед. наук **М.С. Зайнулина**.

СОДЕРЖАНИЕ

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ	8
1. ИЕРАРХИЧЕСКИЙ ПРИНЦИП И РЕЦЕПТИВНОСТЬ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ	9
2. ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК УНИВЕРСАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ ТКАНЕЙ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ И ЕЁ ПОСЛЕДСТВИЯ.....	28
3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ВОСПАЛЕНИЯ В ОРГАНАХ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И НАРУШЕНИЯ ИХ ФУНКЦИИ	40
4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПО УСТАНОВЛЕНИЮ ЭТИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННО-ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ В ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ	65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	85

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

17-ОН-ПРГ	— 17-гидроксипрогестерон
FT	— тестостерон свободный
FT3	— трийодтиронин свободный
FT4	— тироксин свободный
Ki-67	— маркёр пролиферации
real-time ПЦР	— ПЦР в реальном времени
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АМГ	— антимюллеров гормон
АМГФ	— альфа-2-микроглобулин фертильности (CD68)
БТ	— бактериальная транслокация
БТШ	— белок теплового шока
ВГИ	— вирусная герпетическая инфекция
ВДКН	— вирулизирующая дисфункция коры надпочечников
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВПГ-1	— вирус простого герпеса 1 типа
ВПГ-2	— вирус простого герпеса 2 типа
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии
ГДФ	— гуанозиндифосфат
ГК	— глюкокортикоиды
ГнИГ	— гонадотропин-ингибирующий гормон
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон
Гр(-)	— грам-отрицательные бактерии
ГСД	— гидроксидегидрогеназа
ГТФ	— гуанозинтрифосфат
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови
ДГТ	— дигидротестостерон
ДГЭА	— дегидроэпиандростерон
ДГЭА-S	— дегидроэпиандростерона сульфат

Е2	— эстрадиол
ЖПС	— жидкая питательная среда
ИА	— индекс avidности
ИГХ	— иммуногистохимия
ИЛ-1	— интерлейкин-1
ИЛ-10	— интерлейкин-10
ИФН γ	— интерферон-гамма
ИФР-1	— инсулиноподобный фактор роста-1
КТ	— компьютерная томография
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛПС	— липополисахарид
ЛЦР	— лигазная цепная реакция
МАНК	— методы амплификации нуклеиновых кислот
МНК	— минералокортикоиды
МРТ	— магнитно-резонансная томография
ПАМГ	— плацентарный $\alpha 1$ -микроглобулин
ПРГ	— прогестерон
ПРЛ	— пролактин
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
РС	— репродуктивная система
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
СТГ	— соматотропный гормон
ТАНК	— тесты амплификации нуклеиновых кислот
ТТ	— тестостерон общий
ТТЗ	— трийодтиронин общий
ТТ4	— тироксин общий
ТТГ	— тиреотропный гормон
УГ Ан	— урогенитальный анаэробиз
УГ Аэ	— урогенитальный аэробиз
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФНО α	— фактор некроза опухоли альфа
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ХЭ	— хронический эндометрит
α АМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ЦМВ	— цитомегаловирус
САМ-1 (Intercellular Adhesion Molecule)	— молекула клеточной адгезии
CD8+ Т-лимфоциты	— цитотоксические Т-лимфоциты

CMV — Cytomegalovirus
 EGF — эпидермальный фактор роста (Epidermal growth factor)
 ER α — α -эстрогеновый рецептор
 ER β — β -эстрогеновый рецептор
 FSH-R — рецептор ФСГ
 HHV-6 — вирус герпеса 6 типа (Human Herpes Virus 6)
 HSV-1 — Herpes simplex virus 1
 HSV-2 — Herpes simplex virus 2
 IFN- γ — интерферон гамма (Interferon gamma)
 IGFBP-1 — инсулиноподобный белок-связывающий фактор роста
 (insulin-like growth factor binding proteins)
 IL6 — интерлейкин 6 (Interleukin 6)
 KDO — кетодеооксиоктонат (Ketodeoxyoctonate)
 LH-R — рецептор ЛГ
 LRH-1 — гомолог рецептора печени (транскрипционный фактор) 1
 (Liver receptor homolog 1)
 NASBA — реакция транскрипционной амплификации (Nucleic Acid
 Sequence-Based Amplification)
 NK — лимфоциты — натуральные киллеры (Natural killer)
 p16ink4a — онкопротеин, ингибитор циклинзависимой киназы
 PIBF — прогестерон-индуцированный блокирующий фактор
 (progesterone induced blocking factor)
 PR-A — рецептор прогестерона изоформы А
 PR-B — рецептор прогестерона изоформы В
 SF-1 — транскрипционный фактор (Steroidogenic factor 1)
 StAR — белок, регулирующий синтез стероидных гормонов
 (Steroidogenic acute regulatory protein)
 Th2 — Т-хелперы 2 типа
 TLR — толл-подобные рецепторы
 TNF- α — фактор некроза опухоли альфа (Tumor Necrosis Factor-alpha)
 VEGF A — сосудистый эндотелиальный фактор роста А
 (Vascular endothelial growth factor A)
 MOMP Chlamydia trachomatis основной белок наружной мембраны
 хламидий (main outer membrane protein)
 PP-12 — плацентарный протеин 12 (placental protein 12)
 Chsp60 — белок теплового шока хламидий hsp60 — heat shock protein 60 kDa
 CPP32 — проапоптотический белок
 Th1 — Т-хелперы 1 типа

ВВЕДЕНИЕ

Гормональная дисфункция органов женской репродуктивной системы нередко может являться результатом инфекционного процесса с формированием воспалительных очагов с нарушениями менструальной и детородной функций. Для лучшего понимания патогенетических механизмов, связанных с воспалением, целесообразно рассмотрение основных событий, происходящих в системе гонадостата, обеспечивающей эти функции, с позиций нормальной физиологии. Очень важными являются аспекты этиологии и патогенеза эндогенной инфекции с возникновением воспалительных очагов, от понимания которых зависит в дальнейшем адекватность диагностических подходов и лечебных мероприятий. Всё это должно являться предпосылкой для восстановления поврежденного на этапе альтерации клеточного состава в органах репродуктивной системы, что, в свою очередь, должно привести к восстановлению нарушенной рецептивности к гормональным лигандам, обеспечивающей слаженность функционирования системы репродукции.

1. ИЕРАРХИЧЕСКИЙ ПРИНЦИП И РЕЦЕПТИВНОСТЬ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Функционирование женской репродуктивной системы происходит по иерархическому принципу. Точно скоординированное взаимодействие гипоталамуса, гипофиза, яичников и эндометрия определяет регулярность менструаций, что, в свою очередь, позволяет судить о сохраненных овуляции и фертильности. Необходимым условием регулярной овуляции также является отсутствие отклонений в функционировании щитовидной железы и надпочечников.

Наиболее важная функция гипоталамуса — «пульсирующая» секреция гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). В ответ на активность ГнРГ клетки передней доли гипофиза секретируют фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ). В целом фолликулярная фаза характеризуется высокой частотой (каждые 60–90 мин) и низкой амплитудой, а лютеиновая — низкой частотой (каждые 2–4 ч) и высокой амплитудой импульсов ГнРГ.

Нейротрансмиттеры и нейромодуляторы экстрагипоталамических отделов головного мозга реализуют прямое действие ЦНС на гипофизотропную область гипоталамуса, однако в регуляции функций последнего не меньшую роль играют обратные связи. Так, огромное значение имеет длинная петля обратной связи, т. е. изменение функции гипоталамуса в связи с изменением уровня циркулирующих стероидов. Исследования с использованием гормонов, меченных радиоактивным веществом, позволили обнаружить в гипоталамусе места связывания для эстрогенов (в паравентрикулярной области), андрогенов и прогестерона. Ткань некоторых экстрагипоталамических областей связывает глюкокортикоиды. Считается доказанным подавляющее действие высокой концентрации гонадолиберина в гипоталамусе на собственный синтез (ультракороткая петля обратной связи).

Исследования начала 2000-х годов позволили доказать, что пульсирующая секреция ГнРГ модулируется субпопуляцией нейронов аркуатного ядра, экспрессирующих α -эстрогеновый рецептор (ER α), рецептор к нейрокинину-3, кисспептин, нейрокинин В и динарфин — так называемые KNDy-нейроны. Нейрокинин вместе с кисспептином оказывает стимулирующее действие на секрецию ГнРГ. Динарфин — эндогенный опиоидный пептид, являющийся медиатором в отрицательной обратной связи между эстрогенами и ГнРГ. Kiss1-нейроны аркуатного ядра инфундибулярной области (группа KNDy-нейронов) участвуют в отрицательной обратной связи между половыми стероидами и гонадотропинами, обеспечивая тоническую секрецию ГнРГ, с участием динарфина (супрессора синтеза ГнРГ) и нейрокинаина В (стимулятора синтеза ГнРГ). Они формируют аутоинаптическую петлю обратной связи и модулируют пульсативную секрецию ГнРГ и соответственно синтез ЛГ и ФСГ. Kiss1-нейроны роstralной части поля III желудочка играют ключевую роль в передаче положительной обратной связи эстрадиола на гонадотропины, в первую очередь, регулируя пульсативную активность гонадолиберина, в присутствии активированных рецепторов прогестерона, что инициирует преовуляторный пик ГнРГ (рис. 1).

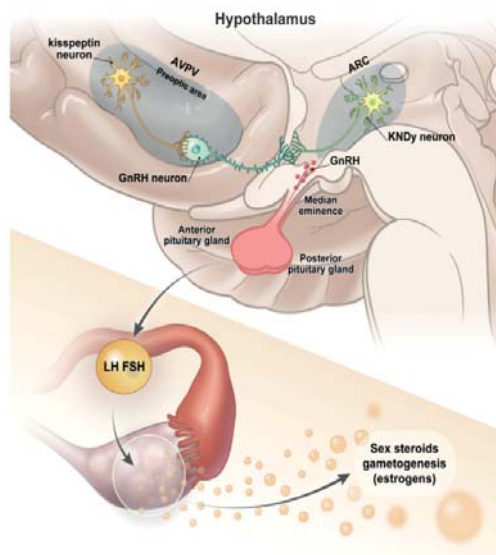


Рис. 1. KNDy-нейроны и кисспептин как регуляторы ГнРГ

Существенная роль в регуляции секреции ГнРГ принадлежит белку кисспептину, который был открыт сравнительно недавно. Этот белок является продуктом гена Kiss1. Такое привлекательное название он получил от шоколада с одноименным названием, который производится в г. Hershey, штат Пенсильвания, США, где и был выделен ген Kiss1. Кисспептин образуется в нейронах, расположенных в аркуатном и передне-вентрально-перивентрикулярных ядрах гипоталамуса. Эти нейроны имеют эстрогеновые и андрогеновые рецепторы. Кисспептин является основным стимулятором синтеза гонадолиберина, его секреция также носит пульсативный характер и четко коррелирует с импульсами секреции ГнРГ/ЛГ: после каждого пульса секреции кисспептина происходит пульс секреции гонадолиберина. Значительное повышение содержания половых стероидов в крови в преовуляторном периоде способствует активации нейронов передне-вентрально-перивентрикулярных ядер гипоталамуса и увеличивает образование в них кисспептина. Кисспептин доставляется к нейронам, продуцирующим ГнРГ и после взаимодействия кисспептина с соответствующим рецептором увеличивается образование ГнРГ.

Одним из ярких открытий XXI века в области нейроэндокринологии было доказательство участия кисспептина и его рецептора в инициации пубертата и поддержании репродуктивной функции. Двухтысячный год ознаменовался знаковым событием в области нейроэндокринологии — открыт гонадотропинингибирующий гормон (ГНИГ). У млекопитающих тела ГНИГ-синтезирующих нейронов располагаются в дорсомедиальной области гипоталамуса, а их аксоны подходят к срединному возвышению и к ГнРГ-нейронам в преоптическом ядре. Гонадоингибин тормозит синтез и высвобождение гонадотропинов за счет прямого действия на гонадотрофы гипофиза и вызывает ингибирование активности ГнРГ-нейронов через свой рецептор, а также нарушает пульсативную секрецию ГнРГ в гипоталамусе. Кроме того, аксоны ГНИГ-нейронов подходят к кисснейронам и снижают их активность.

Таким образом, уровень и пульсативный ритм секреции гонадолиберина, ФСГ, ЛГ зависят от периодичности воздействия кисспептина и гонадоингибина. По данным современных исследований, деятельность ГНИГ нейронов модулируется как факторами внешней среды, так и внутренними факторами.

Стероиды (эстрадиол и прогестерон) и пептиды (ингибин) яичникового происхождения, а также активин и фоллистатин гипофизарного происхождения влияют на секрецию ЛГ и ФСГ. При этом ЛГ сти-

мулирует продукцию андростендиона в тека-клетках яичника, тогда как ФСГ регулирует продукцию эстрадиола и ингибина В гранулезными клетками, а также рост фолликулов. Высвобождение ооцита из зрелого фолликула зависит от повышения уровня ЛГ в середине цикла. После овуляции фолликул трансформируется в желтое тело, которое секретирует вместе эстрадиол и прогестерон под контролем ФСГ и ЛГ. ЛГ также стимулирует секрецию лютеинизированными гранулезными клетками желтого тела ингибина.

Эндокринные эффекты ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, ингибина А, ингибина В в связи с изменениями уровня гормонов в сыворотке крови в течение менструального цикла показаны на рис. 2.

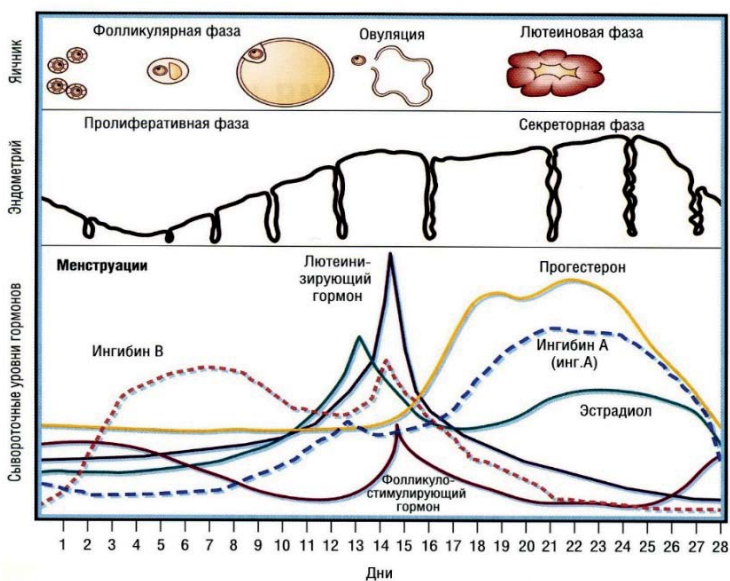


Рис. 2. Изменения в фолликуле яичника, толщине эндометрия, а также уровне гормонов в сыворотке в течение 28-дневного менструального цикла

Любые гормональные эффекты реализуются благодаря взаимодействию гормонов со своими специфическими клеточными рецепторами. Рецепция к ФСГ и ЛГ реализуется через аденилатциклазную систему клеток, включающую (рис. 3): 1) рецептор гормона; 2) G-белок (ГТФ-связывающий белок) — универсальный посредник при передаче сигналов от рецепторов к ферментам клеточной мембраны, катализи-

рующим образование вторичных посредников гормонального сигнала. G-белки — олигомеры, состоящие из α -, β - и γ -субъединиц. Каждая α -субъединица в составе G-белка имеет специфические центры: связывания ГТФ или ГДФ, а также с β - и γ -субъединицами; взаимодействия с рецептором и ферментом аденилатциклазой; 3) аденилатциклаза, участвующая в образовании цАМФ — вторичного мессенджера; 4) цАМФ-зависимая протеинкиназа (протеинкиназа А), которая катализирует фосфорилирование внутриклеточных белков, изменяя их активность; 5) фосфодиэстераза, обеспечивающая распад цАМФ до АМФ.

Имеет место определенная динамика рецептивности к ФСГ и ЛГ в яичниках. Рецептор к ФСГ экспрессируется исключительно гранулезными клетками фолликулов всех размеров и стадий (начиная с первичного), отвечая за их рост и дифференцировку. Однако развитие примордиальных фолликулов, а также их рост на ранних стадиях не зависит от уровня ФСГ, который способен увеличивать количество собственных рецепторов в гранулезных клетках.

Эстрогены преантральных фолликулов усиливают их ответ на стимуляцию ФСГ через регуляцию рецепторов к ФСГ, расположенных на поверхности гранулезных клеток; в то же время эстрадиол сам по себе не может влиять на распределение, количество или сродство рецепторов гранулезных клеток к ФСГ. Набор когорты антральных фолликулов и селекция доминантного фолликула строго зависимы от действия ФСГ.

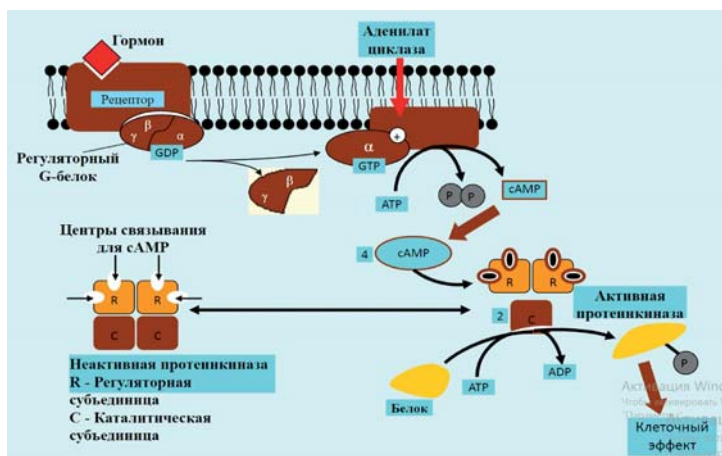


Рис. 3. Аденилатцикласный механизм передачи гормонального сигнала

Рецепторы к ЛГ/ХГЧ первично экспрессируются тека-интерстициальными клетками всех фолликулов и гранулезными клетками крупных преовуляторных фолликулов. Гранулезные клетки у более зрелых третичных фолликулов со сформированной полостью способны связывать как ЛГ, так и ФСГ. Всё это согласуется с концепцией появления рецепторов к ЛГ на гранулезных клетках под влиянием ФСГ.

В процессе фолликулогенеза происходит селекция доминантного фолликула, которым становится фолликул наибольшего диаметра с наибольшим количеством клеток гранулезы и рецепторов к ФСГ на их поверхности, обладающий наибольшей полостью и возможностью воздействия максимальной концентрации гонадотропных гормонов. Доминантный фолликул сохраняет способность к дальнейшему росту и синтезу эстрогенов и при снижении уровня ФСГ. Это переключение ФСГ-зависимого роста на ЛГ-зависимый рост фолликулов называется девиацией. В оставшихся же фолликулах, с незначительным количеством рецепторов к ФСГ и ЛГ на поверхности, низким локальным содержанием этих гормонов, рост остается зависимым только от ФСГ. Эти фолликулы при низком уровне ФСГ подвергаются атрезии, что обеспечивает окончательное созревание только одного доминантного фолликула и моноовуляцию.

Таким образом, эстрогены или ЛГ не являются основными в развитии фолликулов, по крайней мере, до третичной стадии; однако ФСГ сам по себе недостаточен для достижения нормального развития фолликулов и овуляции. Так, у женщин с недостаточной стимуляцией ЛГ или недостаточным биосинтезом эстрогенов были зафиксированы рост и развитие фолликулов до антральной стадии, но без последующей овуляции. У женщин с мутациями β - субъединицы ФСГ или рецептора к ФСГ определяются только примордиальные фолликулы в яичниках.

Согласно подтвержденной молекулярными исследованиями классической двухклеточной теории, стероидогенез в яичнике в преовуляторном фолликуле регулируется через ЛГ-рецепторы на тека-клетках и ФСГ-рецепторы (плюс, возможно, ЛГ) — на гранулезных клетках (рис. 4).

Производство циклической АМФ-кислоты и увеличенное связывание SF-1 с множеством стероидогенных промоторов опосредуют активность ЛГ в тека-клетках. В частности, StAR является первичным регулятором производства андростендиона, который впоследствии диффундирует в гранулезные клетки и служит, в свою очередь, предшественником эстрогенов. В тека-клетках преовуляторного фолликула холестерин возникает из циркулирующих липопротеидов путем биосинтеза *de novo*. ФСГ отвечает за рост фолликулов, а также формиро-

вание эстрогенов. ФСГ индуцирует формирование цАМФ, увеличенную активность связывания LRH-1 и/или SF-1, а также экспрессию P450arom в преовуляторных гранулезных клетках, чтобы впоследствии способствовать первичной ароматизации андростендиона в эстрадиол. Роль SF-1 и LRH-1 в клетках яичниковой гранулезы до овуляции неизвестна. Анализ данных, полученных в ходе исследований в отношении грызунов, позволяют предположить, что LRH-1 может быть первичным регулятором.

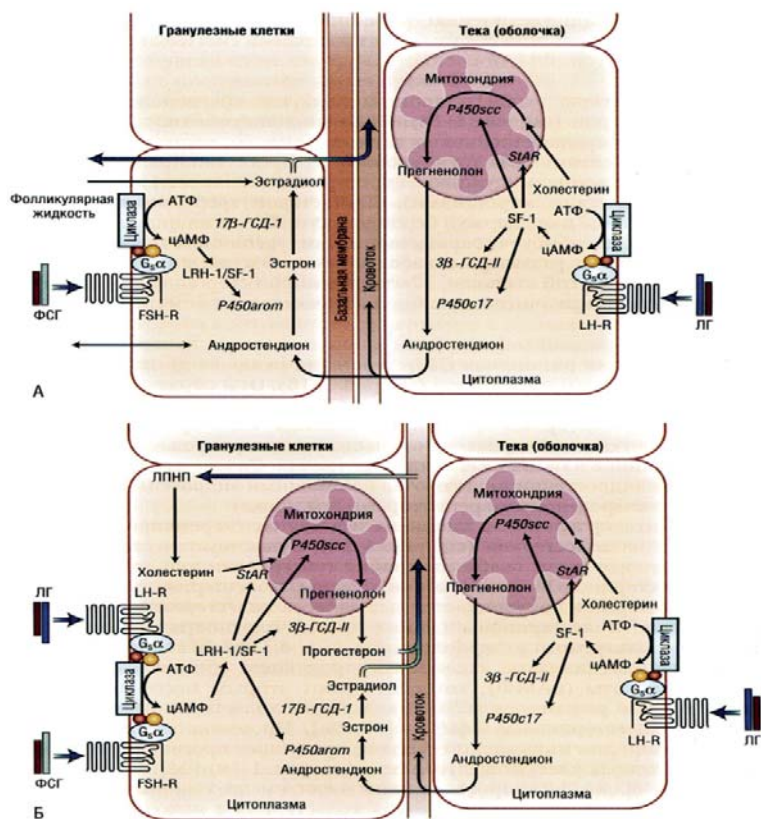


Рис. 4. Двуклеточная теория яичникового стероидогенеза: А — преовуляторный фолликул; Б — желтое тело. АТФ — аденозинтрифосфат; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; FSH-R — рецептор ФСГ; ГСД — гидроксидегидрогеназа; LH-R — рецептор ЛГ

Большие запасы холестерина в желтом теле создаются из циркулирующих липопротеинов для поддержки продукции сверхвысоких концентраций прогестерона. Другие ключевые события в формировании желтого тела — разрушение базальной мембраны между гранулезными и тека-клетками и интенсивная васкуляризация лютеинизированных гранулезных клеток. Тека-лютеиновые клетки имеют рецепторы к ЛГ и образуют андростендион. Циклическая АМФ, SF-1 и StAR, индуцированные ЛГ, требуются как ключевые регуляторы для биосинтеза андростендиона в тека-клетках, который, в свою очередь, является предшественником синтеза эстрогенов в соседних лютеинизированных гранулезных клетках (см. рис. 4).

Лютеинизированные гранулезные клетки желтого тела и анатомически, и функционально отличаются от эквивалента в преовуляторном фолликуле. Во-первых, эти клетки лютеинизированы, хорошо васкуляризованы и содержат большое количество холестерина. Во-вторых, лютеинизированные гранулезные клетки содержат большое количество рецепторов к ЛГ в дополнение к ФСГ-рецепторам. В-третьих, они образуют большие количества прогестерона и первично регулируются ЛГ и StAR. Лютеинизированные гранулезные клетки также ароматизируют андростендион текального происхождения и в итоге способствуют продукции эстрадиола через стимуляцию ФСГ и P450arom. Хорошо известные медиаторы ЛГ и ФСГ в человеческих лютеинизированных гранулезных клетках — увеличенные уровни цАМФ и LRH-1. Роли LRH-1 и SF-1 для продукции прогестерона и эстрадиола в лютеинизированных гранулезных клетках до конца не ясны. Специфические функции двух гонадотропинов (то есть дифференцировка, рост и формирование прогестерона в отличие от формирования эстрадиола), вероятно, определяются пока еще не изученными модифицирующими факторами.

Овуляция инициируется за счет участия многих факторов (рис. 5). Однако основным является быстрый подъем содержания эстрадиола. Положительная обратная связь на уровне переднего гипофиза и, возможно, гипоталамуса приводит к выбросу ЛГ, который необходим для выхода яйцеклетки в середине цикла и формирования желтого тела.

После овуляции происходит подъем уровня прогестерона в течение 14 дней лютеиновой фазы, сопровождающийся вторым подъемом эстрадиола, а также низким уровнем ФСГ и ЛГ. Гибель желтого тела вместе с падением уровня гормонов (прогестерона, эстрадиола и ингибина А) позволяет ФСГ вновь увеличить концентрацию до конца лютеиновой фазы, таким образом инициируя последующий цикл. Если возникает беремен-

ность и происходит имплантация бластоцисты, как правило, структурная целостность и функция (продукция прогестерона и эстрадиола) желтого тела поддерживается ХГЧ, который секретируется из трофобласта. ХГЧ действует по отношению к желтому телу как суррогат ЛГ.

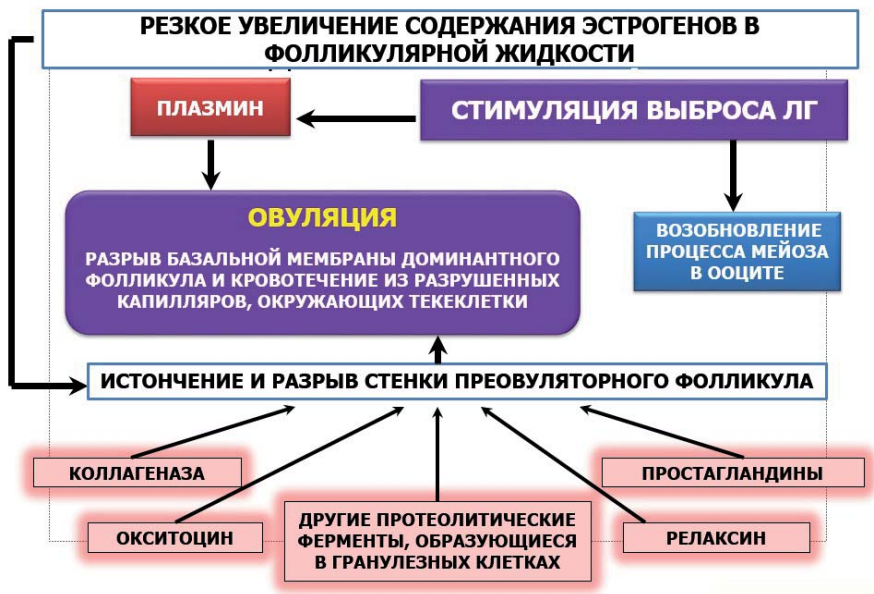


Рис. 5. Факторы, влияющие на процесс овуляции (обобщенные данные)

Циклическая секреция гормонов в яичнике определяет циклические изменения в слизистой оболочке матки (эндометрии). Биологической особенностью эндометрия является то, что эта гормонально-зависимая ткань очень динамична, обладает способностью к циклическому обновлению почти всего клеточного состава и чутко реагирует на изменения гормонального фона.

Эндометрий состоит из двух слоев: базального и функционального (рис. 6). Базальный слой непосредственно примыкает к миометрию и практически не претерпевает существенных изменений в течение менструального цикла в отличие от функционального слоя, в железистом эпителии, строме и сосудах которого под действием гормонов яичников происходят структурные и морфофункциональные превращения.

Циклические изменения, происходящие в эндометрии, — так называемый эндометриальный цикл, можно разделить на 3 фазы: пролиферативную, секреторную и менструальную. Проллиферативная и секреторная подразделяется на раннюю и позднюю (рис. 7)

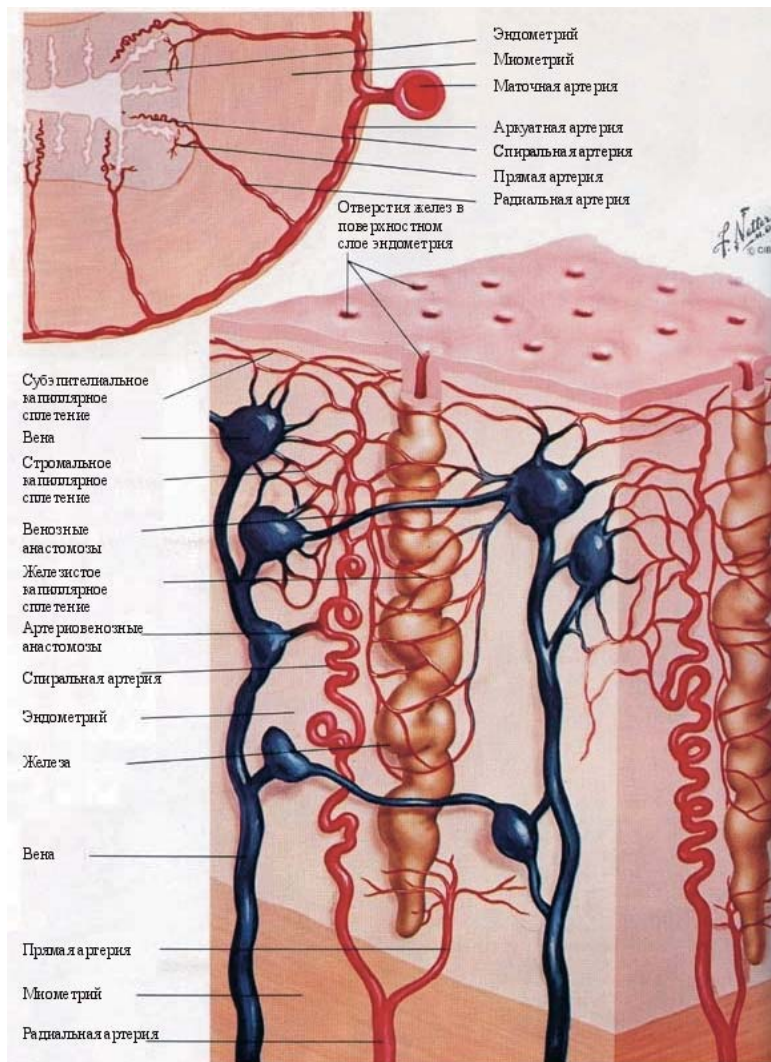


Рис. 6. Структура эндометрия

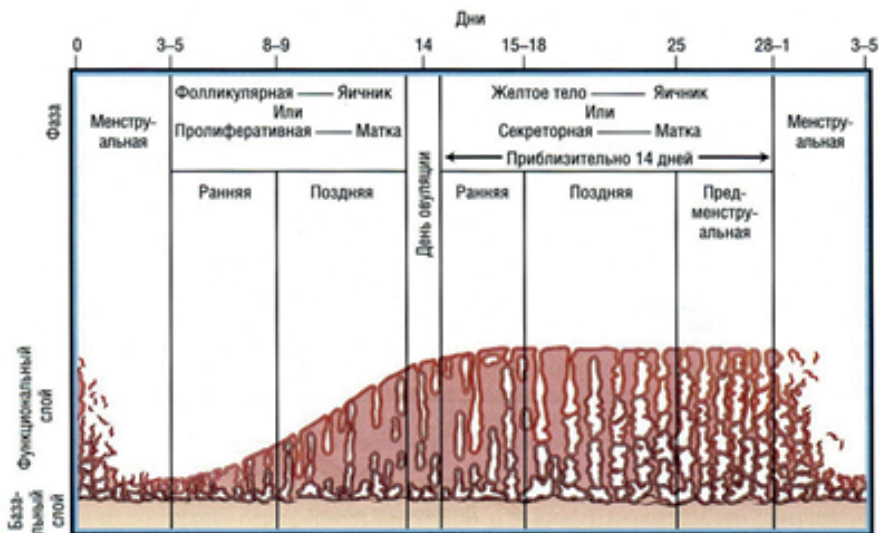


Рис. 7. Циклические изменения в эндометрии в овариальном цикле

Проллиферативная фаза. Эта фаза соответствует фолликулиновой фазе в яичнике и происходит под воздействием эстрадиола. Сразу после менструации эндометрий представляет собой тонкий слой, состоящий из желез и стромы. К 4–5-му дню 28-дневного менструального цикла раневая поверхность эндометрия уже эпителизирована. С этого момента начинается развитие функционального слоя (ранняя стадия пролиферации), причем в его росте принимают участие все компоненты эндометрия. Несмотря на идентичную структуру клеток, циклические изменения в большей степени выражены в эпителии маточных желез, чем в покровном эпителии слизистой оболочки тела матки. По мере увеличения секреции эстрадиола растущими фолликулами яичников эндометрий претерпевает пролиферативные изменения: происходит увеличение количества клеток базального слоя, образуется новый поверхностный рыхлый слой с вытянутыми трубчатыми железами. Этот слой быстро утолщается в 4–5 раз. Трубчатые железы, выстланные цилиндрическим эпителием, удлиняются.

К 8–10-му дню (средняя стадия пролиферации) слизистая оболочка становится относительно толстой, с отеком стромы, нарастает число митозов. С 11–14-го дня цикла (поздняя стадия пролиферации) функциональный слой эндометрия достигает толщины 4–6 мм, имеет

извитые железы с расширенным просветом, в которых наблюдается максимальная митотическая активность. Отек стромы спадает.

Секреторная фаза. Физиологическая секреторная фаза наступает после овуляции, длительность ее обусловлена продолжительностью действия желтого тела и является стабильной, составляя 14 ± 2 дня. В лютеиновую фазу яичникового цикла под влиянием прогестерона и эстрадиола в эндометрии происходит быстрый рост желез с пролиферацией эпителия, увеличивается их извилистость, а просвет постепенно расширяется. Клетки стромы, увеличиваясь в объеме, приближаются друг к другу. Секреторная активность желез усиливается. В просвете желез находят обильное количество секрета. В эпителии желез появляются включения гликогена, строма становится отечной из-за отложения ацидофильного слизистого вещества между клетками.

В ранней стадии секреции (15–18-й день 28-дневного менструального цикла) строма становится более рыхлой, в цитоплазме эпителия большинства желез появляются вакуоли, содержащие гликоген, митотическая активность снижается. В средней стадии секреции (19–23-й день) в расширенном просвете резко извитых желез отмечается секрет, содержащий гликоген, появляется отек стромы, спиральные артериолы образуют характерные клубки. К концу этой стадии наблюдается отчетливое разделение функционального слоя на компактный (25%) и спонгиозный (75%) слои. Начиная с 24-го дня (поздняя стадия секреции) строма функционального слоя эндометрия претерпевает децидуоподобную реакцию. Высота слизистой оболочки снижается, в связи с чем увеличивается извитость спиральных артериол, развиваются тканевая гипоксия и дистрофические изменения в клетках.

В последнее время в отечественной и зарубежной литературе стало широко применяться понятие «рецептивность эндометрия». Термин «рецептивность» происходит от английского слова *receptivity* (в переводе — восприимчивость, чувствительность).

Рецепторы к половым стероидным гормонам — это класс белков, функционирующих на ядерном уровне (внутриклеточные рецепторы) и участвующих в регуляции транскрипции специфических генов (рис. 8).

Концентрация свободных стероидных гормонов в крови является регулирующим фактором экспрессии ядерных рецепторов в клетках-мишенях. Так, эстрадиол усиливает синтез эстрогеновых рецепторов, а также прогестероновых рецепторов и рецепторов к андрогенам в слизистой тела матки. Прогестерон, напротив, подавляет производство как собственных рецепторов, так и эстрогеновых рецепторов.

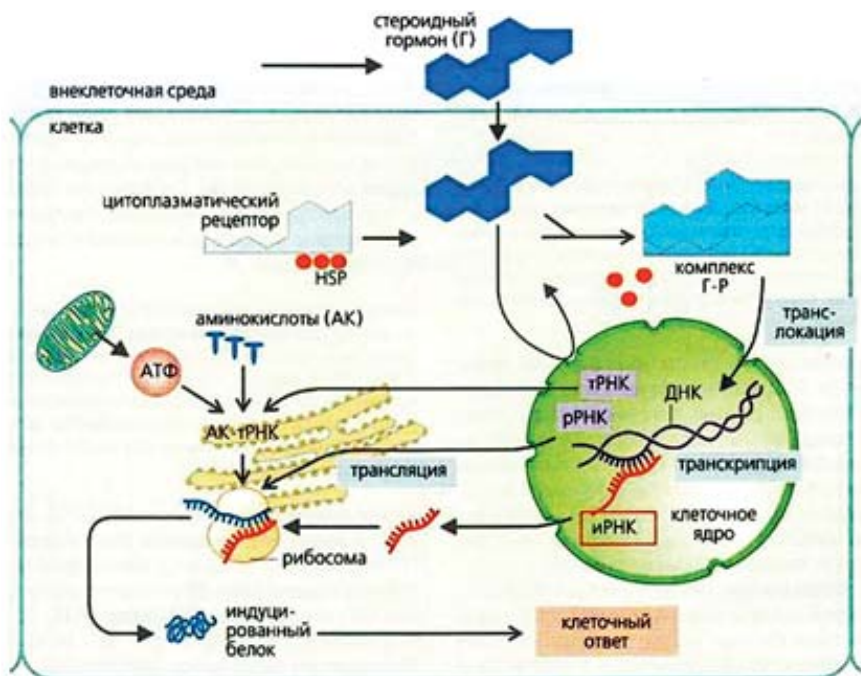


Рис. 8. Цитозольная передача сигнала половых стероидов

Рецепторы к эстрогенам представлены α - ($ER\alpha$) и β -типами ($ER\beta$). $ER\beta$ обнаруживаются в эпителиальных клетках эндометрия в преовуляторном периоде, а также в стромальных клетках и эндотелиоцитах в среднюю секреторную фазу, $ER\alpha$ максимально представлены в перiovуляторный период менструального цикла. Прогестероновые рецепторы представлены двумя субъединицами А и В в соотношении 1:1. Прогестероновое влияние на эндометрий в секреторную фазу менструального цикла и в ранние сроки беременности осуществляется, главным образом, посредством его воздействия на собственные рецепторы подтипа А, расположенные в клетках стромы слизистой тела матки. Определено, что содержание рецепторов прогестерона А- и В-изоформ ($PR-A$ и $PR-B$) в различной степени регулируется в эндометрии в течение репродуктивного цикла. Прогестерон значительно увеличивает уровень рецепторов А-изоформы ($PR-A$), преобладающей в децидуальных стромальных клетках. По данным литера-

туры, снижение экспрессии рецепторов прогестерона двух изоформ в эпителиальных клетках эндометрия отмечено у женщин с бесплодием в анамнезе. Содержание рецепторов к прогестерону сохраняется максимальным до середины лютеиновой фазы овариального цикла. Общим результатом действия прогестерона в секреторную фазу менструального цикла являются прогрессирующая дифференцировка клеток слизистой тела матки и завершение ее подготовки к приему бластоцисты. В преимплантационный период в эндометрии повышается концентрация эстрогеновых рецепторов. Эстрогены в этот период могут оказывать лишь модулирующее влияние на экспрессию генов, обусловленную прогестероном. В норме наиболее высокую концентрацию рецепторов, обладающих сродством к стероидным гормонам, отмечают в эндометрии в области дна матки и трубных углов. Важно выделить, что снижение $ER\alpha$ в слизистой оболочке тела матки запускает активизацию генов, отвечающих за обеспечение эндометриальной рецептивности. Гиперэкспрессия $ER\alpha$ в лютеиновую фазу менструального цикла приводит к нарушению экспрессии биологических маркеров имплантации, в том числе, интегрин $\alpha\beta3$. Возможными причинами отсутствия физиологического снижения концентрации $ER\alpha$ могут быть не соответствующий дню цикла уровень прогестерона в крови, чрезмерно высокая экспрессия ароматаз, провоспалительные цитокины (IL6, EGF), нарушение экспрессии $ER\beta$. Установлено, что существенным маркером рецептивности эндометрия является соотношение PR и $ER\alpha$ в среднюю секреторную фазу менструального цикла, при этом определяющим прогностическим фактором является соотношение PR/ $ER\alpha$ в клетках стромы эндометрия. Лучший прогноз для успешной имплантации соответствует соотношению PR/ $ER\alpha$ в стромальных клетках эндометрия в интервале от 2 до 3.

Эндометрий — ключевая структура в процессе имплантации, который представляет собой интеграцию и взаимный обмен сигналами между плодным яйцом и клетками эндометрия. Именно эта способность эндометрия к «диалогу» с эмбрионом и называется рецептивностью.

Рецептивность эндометрия к бластоцисте максимальна в «окно имплантации», которое «открывается» в четко определенный период времени и характеризуется максимальной восприимчивостью эндометрия к сигналам. Продолжительность «окна имплантации» у разных видов животных значительно варьируется: у грызунов составляет менее 24 ч, у приматов — до 3 сут, у человека этот период длится в

среднем 4 дня — с 6-го по 8–10-й день после пика секреции ЛГ или в диапазоне с 20 по 24-й день цикла (при 28-дневном цикле).

Полноценная трансформация эндометрия с соответствующим соотношением и распределением экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в период предполагаемого «окна имплантации» является одним из главных условий для успешной имплантации и последующей плацентации (рис. 9).

Имплантация ассоциирована также с влиянием других факторов (табл. 1), которые пока недостаточно описаны, включающие (кроме рецепторов стероидных гормонов) структурные протеины, факторы роста, цитокины, рецепторы и пиноподии и др. Рецепторы половых гормонов определяют чувствительность эндометрия и децидуальной ткани к этим гормонам и опосредуют их влияние на клетки.

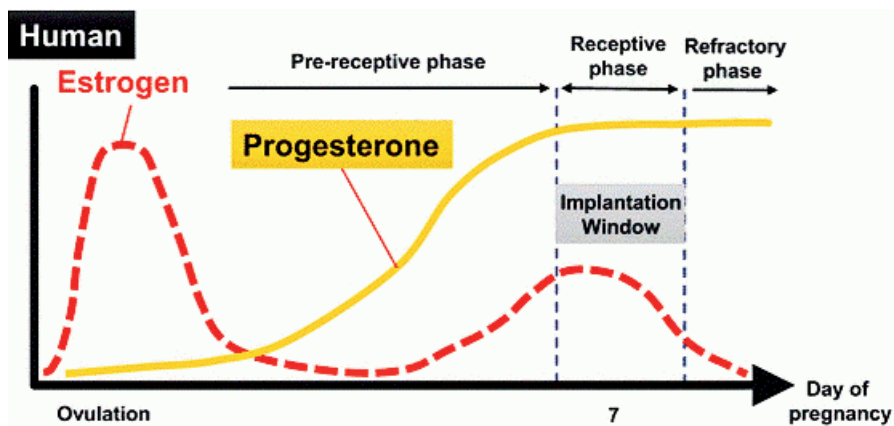


Рис. 9. Участие половых стероидов в формировании «окна имплантации»

Основные факторы, участвующие в функционировании «окна имплантации»

Факторы

- Пиноподии.
- Эстрогеновые рецепторы α и β ($ER\alpha$ и $ER\beta$).
- Прогестероновые рецепторы α ($PR\alpha$) и β ($PR\beta$).
- Лейкемия ингибирующий фактор (leukemia inhibitory factor — LIF).

- Интегрины ($\alpha 1\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha v\beta 3$).
- L-селектин.
- NOXA10 — фактор транскрипции, который регулирует образование пиноподий.
- Глутаредоксин.
- Гликоделин.
- Матриксные металлопротеиназы (MMP): MMP-2 и MMP-9.
- Оксид азота (NO).

Факторы роста:

- Гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста (HB-EGF).
- Инсулиноподобный фактор роста связывающий протеин-1 (IGFBP-1).
- Эпидермальный фактор роста (Epidermal Growth Factor — EGF).
- Трансформирующий фактор роста (Transforming growth factor beta — TGF-beta).
- Фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor — VEGF).
- Факторы роста фибробластов (Fibroblast growth factors — FGFs).

В период имплантации митотическая активность желез эндометрия увеличивается, что коррелирует с возрастающей концентрацией эстрадиола. Секреторная активность железистых клеток достигает максимальных значений. К характерным морфологическим изменениям эндометриальных желез, наблюдающимся только в секреторную фазу, относят отложение гликогена, образование гигантских митохондрий, формирование систем ядерных каналов. Слизистая тела матки первой контактирует с бластоцистой посредством микровыпячиваний (пиноподий) на апикальной поверхности. Их обнаруживают в середине секреторной фазы менструального цикла в течение 48–72 ч.

Пиноподии — это микроскопические выпячивания на апикальной поверхности эпителиальных клеток эндометрия, образующиеся на месте микроворсинок в «окно имплантации» и выступающие в полость матки. Их размер составляет всего лишь несколько микрон. Хотя роль пиноподий остается не до конца ясной, установлено, что именно в месте их образования происходят сигнальные взаимодействия между эндометрием и эмбрионом.

Появление пиноподий стимулируется прогестероном и ингибируется эстрогенами. Период образования микровыпячиваний соответствует по времени началу «окна имплантации», которое возникает

во время максимальной эндометриальной рецептивности. Истинные пиноподии полностью исчезают к 10-му дню после пика лютеинизирующего гормона, а те образования, которые ряд исследователей наблюдали в позднюю секреторную фазу цикла, являются увеличенными в размерах клетками поверхностного эпителия эндометрия, подготавливающимися к отторжению во время менструации.

Первая фаза имплантации контролируется эстрадиолом и прогестероном и отличается изменениями в покровных и железистых эпителиальных клетках слизистой тела матки; завершением этого является подготовка к аппозиции, адгезии и имплантации бластоцисты. Успешность гормонального влияния на слизистую оболочку тела матки зависит от наличия ядерных рецепторов к половым стероидным гормонам. Увеличение концентрации рецепторов наблюдается в направлении от функционального слоя к базальному, что коррелирует с установлением наибольшей рецептивности эндометрия, достаточной для успешной имплантации.

В конце фазы секреции происходит увеличение стромы и в ней происходят процессы прецидуализации, увеличивается число извитых артерий и инфильтрация стромы лимфоцитами. Перед менструацией в строме эндометрия появляются лейкоциты, признаки нарушения кровообращения, мелкие очаговые кровоизлияния.

В фазу менструации происходит отторжение функционального слоя эндометрия. Эндокринной основой начала менструации является выраженное снижение уровней содержания прогестерона и эстрадиола вследствие регресса желтого тела. Перед менструацией происходят структурные регрессивные изменения в эндометрии, сопряженные с накоплением гидролитических ферментов.

В осуществлении менструации важную роль играют изменения со стороны спиральных артериол. Следствием уменьшения толщины эндометрия являются нарушение венозного оттока и снижение кровотока в спиралевидных артериях. В результате регрессии эндометрия закручивание спиральных артериол становится еще более выраженным, с приближением времени менструации циркуляция крови в них замедляется. В просвете сосудов эндометрия формируются первичные тромбы, усугубляющие кислородное голодание. В те же сроки отмечаются проникновение эритроцитов и лейкоцитов через сосудистую стенку и пропитывание ими стромы. Недостаточность кровоснабжения рассматривается в качестве фактора, ведущего к дезинтеграции эндометрия и некробиозу ткани. Железы спадаются, их просвет при

обретает звездчатую конфигурацию. Распаду предшествуют резкое нарушение кровообращения и изменение проницаемости стенок сосудов: застойные явления, отек, тромбоз, мелкие, а затем обширные кровоизлияния в эндометрии. По мере прогрессирования ишемии и дезорганизации ткани кровь из межклеточного пространства проникает в полость матки, а затем кровотечение усиливается с началом массивного отторжения функционального слоя. В конечном итоге, возникают разрывы кровеносных сосудов, отторжение некротически и некробиотически измененной ткани функционального слоя эндометрия — наступает менструальное кровотечение.

Полная десквамация заканчивается обычно к 3-му дню менструации. После завершения десквамации эндометрия начинается его регенерация. Эпителизация происходит, как правило, за счет уплотненных эпителиальных клеток базальных отделов желез.

Гормоны яичников участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия, действуя на ткань как прямо, так и опосредованно, влияя на экспрессию рецепторов, локальные факторы роста, процессы апоптоза, внеклеточный матрикс и межклеточное взаимодействие. Эстрогены оказывают митогенное действие на эндометрий, способствуя его росту и пролиферации, а прогестерон — антипролиферативное, которое осуществляется вследствие уменьшения экспрессии эстрогенных рецепторов, времени нахождения эстрадиола в ядре клетки, стимуляции синтеза 17β -гидроксистероид дегидрогеназы, способствующей образованию из эстрадиола менее активного метаболита эстрона.

Полноценность секреторной трансформации обуславливается достаточным уровнем содержания эстрогенов в фазу пролиферации и достаточной концентрацией прогестерона в фазу секреции. Для полноценной пролиферации и клеточного метаболизма необходимо воздействие эстрадиола в концентрациях не менее 200–300 пг/мл при содержании прогестерона, не превышающем 4 нг/мл. Для развития секреторных преобразований в нормально пролиферирующем эндометрии необходимо циклическое возрастание концентрации прогестерона и сохранение уровня содержания эстрадиола не менее 100 пг/мл.

Чувствительность к изменениям гормонального фона организма определяется наличием в эндометрии рецепторов стероидных гормонов. На плазматических мембранах клеток существуют рецепторы, ответственные за специфическое узнавание и связывание тропного гормона и преобразование сигнала на уровне мембраны. На следующем этапе происходит образование комплекса гормона с рецептором, так

называемая активация гормон-рецепторного комплекса. Затем гормон-рецепторные комплексы проникают в ядро и, связываясь с акцепторными зонами хроматина, избирательно стимулируют процесс транскрипции специфических мРНК, модифицируют посттранскрипционные белки. Цикл завершается выведением комплекса из ядра.

Количество рецепторов в тканях-мишенях зависит как от содержания соответствующего гормона, так и от концентрации стероидов других классов. Так, эстрадиол увеличивает синтез собственных рецепторов, рецепторов прогестерона, андрогенов, а прогестерон — снижает. Помимо этого, прогестерон ингибирует связывание эстрадиола с рецепторами, реализуя таким образом свое антиэстрогенное действие. Рецепторы в эндометрии распределены неравномерно: наибольшая их концентрация наблюдается в области дна матки и трубных углов.

Фаза десквамации проявляется выделением крови (менструация) вместе с отторгнутым функциональным слоем эндометрия и содержимым маточных желез. Эта фаза совпадает с началом лютеолиза в яичнике.

Возникновение менструального кровотечения обуславливается несколькими причинами:

- 1) падением уровня гормонов (прогестерона и эстрогенов);
- 2) нарушением и застоем кровообращения и деструктивными изменениями в функциональном эндометрии;
- 3) сосудистыми изменениями — расширение, а затем спазм, повышение проницаемости стенок сосудов;
- 4) лейкоцитарной инфильтрацией стромы компактного слоя;
- 5) образованием некрозов и очаговых гематом эндометрия;
- 6) повышением содержания протеолитических и фибринолитических ферментов эндометрия.

Фаза регенерации эндометрия протекает почти одновременно с фазой десквамации. Под влиянием эстрогенов, выделяемых зреющим фолликулом, эпителизация происходит за счет того, что уплотняются эпителиальные клетки базальных отделов желез, в физиологических условиях она заканчивается к 4–5-му дню от начала менструации.

Если беременность не наступает, отсутствие ХГЧ приводит к вазомоторным изменениям, связанным с прекращением эстроген-прогестеронной стимуляции, и к менструальной десквамации. Иницируется программа восстановления эндометрия; повреждения во внеклеточном матриксе, инфильтрации лейкоцитами приводят к гипоксическому повреждению тканей и отслоению функционального слоя эндометрия с последующей активацией гемостатического и ре-

генеративного процессов. Основные гистологические критерии предменструальной фазы — деградация ретикулярной стромальной сети, стромальная инфильтрация полиморфонуклеарными и мононуклеарными лейкоцитами, а также секреторное истощение желез эндометрия, чьи эпителиальные клетки имеют базальные ядра. Эндометрий уменьшается перед менструацией в результате уменьшения секреторной активности и катаболизма внеклеточного матрикса.

Наиболее значимый эффект прекращения стимуляции эстрогенами и прогестероном — менструация. Ишемия, вызванная вазоконстрикцией артериол и спиральных артерий, предшествует менструации от 4 до 24 ч. Кровотечение, возникающее после расслабления артериол и артерий, происходит из-за гипоксически-реперфузионной травмы. Поверхностные слои эндометрия, разрыхленные образованием гематом и щелей, приводят к отделению фрагментов тканей. Происходят лизис и фрагментация клеток. Менструальные выделения состоят из фрагментов эндометрия, крови и фибринолизированных фрагментов крови. Могут быть сгустки различных размеров в случае значительного кровотечения.

Таким образом, факторами, обуславливающими возникновение менструального кровотечения, являются:

- 1) падение уровня гормонов (прогестерона и эстрогенов);
- 2) нарушение и застой кровообращения и деструктивные изменения в функциональном слое эндометрия;
- 3) сосудистые изменения: расширение, а затем спазм, повышение проницаемости стенок сосудов;
- 4) лейкоцитарная инфильтрация стромы компактного слоя;
- 5) образование некрозов и очаговых гематом эндометрия;
- 6) повышение содержания протеолитических и фибринолитических ферментов эндометрия.

2. ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК УНИВЕРСАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ ТКАНЕЙ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ И ЕЁ ПОСЛЕДСТВИЯ

После воздействия повреждающих факторов возникают воспалительные очаги в органах репродуктивной системы. К повреждающим клетки факторам относят:

- 1) экзогенные (действуют на клетку извне);
- 2) эндогенные (образуются и действуют внутри клетки).

По характеру воздействия выделяют:

- 1) биологические факторы (бактерии, вирусы, простейшие, грибы, аутоантитела и цитотоксические иммунные глобулины, экзо- и эндотоксины и т.д.);
- 2) физические факторы (ионизирующее излучение, высокие и низкие температуры, электрический ток, электромагнитные волны и т.д.);
- 3) механические факторы (травма, сдавление, удар, растяжение и т.п.);
- 4) химические факторы (органические и неорганические токсические вещества, некоторые лекарства, гипоксия, реоксигенация и т.п.);
- 5) психогенные факторы (душевные травмы, бытовые проблемы, отрицательные эмоции и т.д.).

Наиболее часто встречающимися являются биологические, в результате воздействия которых возникает защитная реакция в виде воспаления с характерными местными проявлениями: краснотой (*rubor*), припухлостью (*tumor*), повышением температуры, или жаром (*calor*), болезненностью, или болью (*dolor*) и нарушением функции (*functio laesa*).

Воспаление — это сформировавшаяся в процессе эволюции сложная комплексная реакция живых тканей на повреждение, состоящая из поэтапных изменений микроциркуляторного русла, системы крови, соединительной ткани, направленная на устранение (изоляцию) повреждающего агента и восстановление ткани.

Любое воспаление включает три основных компонента:

- 1) альтерацию — повреждение клеток и тканей;
- 2) расстройство микроциркуляции с экссудацией и эмиграцией;
- 3) пролиферацию — размножение клеток и восстановление целостности ткани.

Соответственно различают: альтеративное, экссудативное и пролиферативное (продуктивное) воспаление; как его отдельный вариант — гранулематозное воспаление. По течению выделяют острое, подострое и хроническое. Общая схема патогенеза воспаления представлена на рис. 10.

Альтерация (*alteratio*, от лат. *alterare* — изменять) — повреждение ткани, нарушение в ней питания (трофики) и обмена веществ, ее структуры и функции. Различают первичную и вторичную альтерацию.

1. Первичная альтерация является результатом повреждающего воздействия самого воспалительного агента, поэтому ее выражен-

ность при прочих равных условиях (реактивность организма, локализация) зависит от свойств флогогена. Строго говоря, первичная альтерация не является компонентом воспаления, так как воспаление есть реакция на повреждение, вызванное флогогеном, т.е. на первичную альтерацию. В то же время практически первичные и вторичные альтеративные явления трудно отделимы друг от друга.

2. Вторичная альтерация является следствием воздействия на соединительную ткань, микрососуды и кровь высвободившихся внеклеточно лизосомальных ферментов и активных метаболитов кислорода. Их источником служат активированные иммигрировавшие и циркулирующие фагоциты, отчасти — резидентные клетки. При воспалении у животных с предварительно вызванной лейкопенией альтерация выражена слабо. Определенную роль в альтерации может играть также литический комплекс C5b-C9, образующийся при активации комплемента плазмы и тканевой жидкости.

Вторичная альтерация не зависит от воспалительного агента. Для ее развития не обязательно дальнейшее присутствие флогогена в очаге. Она является реакцией организма на уже вызванное вредным началом повреждение. Это целесообразный и необходимый компонент воспаления как защитно-приспособительной реакции, направленный на скорейшее отграничение (локализацию) флогогена и (или) поврежденной под его воздействием ткани от остального организма. Ценой повреждения достигаются и другие важные защитные явления: более выраженный микробицидный и литический эффект лизосомальных ферментов и активных метаболитов кислорода, поскольку он реализуется не только в фагоцитах, но и внеклеточно; вовлечение других медиаторов воспаления и клеток, усиленная экссудация, эмиграция и фагоцитоз. В результате воспалительный процесс завершается быстрее. Однако альтерация целесообразна лишь в известных пределах. Так, например, при дисбалансе в системе лизосомальные протеиназы — их ингибиторы возникают избыточные проявления альтерации с преобладанием некроза.

Любой воспалительный процесс (в том числе в органах репродуктивной системы) сопровождается продукцией и выделением медиаторов воспаления, которые подразделяются:

1) по происхождению на: а) гуморальные (их источником является плазма, тканевая жидкость, чаще всего активируются путем ограниченного протеолиза) и б) клеточные (их источником являются клетки-участники воспаления);

2) по механизму действия: а) медиаторы непосредственного или прямого действия (высвобождаются очень быстро, вероятно, под влиянием самого раздражителя), б) медиаторы опосредованного или непрямого действия (появляются позднее, часто в результате действия первых медиаторов);

3) по химической структуре — на низкомолекулярные кислородсодержащие радикалы, пептидные, липидные и полисахаридные медиаторы, биогенные амины.



Рис. 10. Общая схема патогенеза воспаления

Основные группы гуморальных и клеточных медиаторов воспаления представлены ниже.

Характеристика основных групп медиаторов воспаления

Гуморальные медиаторы:

- Кинины (брадикинин, каллидин).
- Система комплемента.
- Факторы свертывающей системы крови (фибринопептиды, продукты деградации фибрина).

Клеточные медиаторы:

- Вазоактивные амины:
 - гистамин (находится в базофилах, тучных клетках, тромбоцитах);
 - серотонин (содержится преимущественно в тромбоцитах, также есть в нейронах, базофилах, энтерохромаффинных клетках ЖКТ).
- Лизосомальные ферменты (выделяются гранулоцитами, моноцитами/макрофагами).
- Нейромедиаторы (ацетилхолин, норадреналин).
- Производные арахидоновой кислоты (компонент фосфолипидов мембран разных клеток):
 - простагландины (ПГ) (источники — моноциты/макрофаги, тромбоциты, гранулоциты);
 - тромбоксаны (Тх);
 - простациклин (ПГИ₂) (в эндотелии);
 - лейкотриены (ЛТ).

Активные формы кислорода (супероксидный анион, гидроксильные радикалы, синглетный кислород, перекись водорода) (вырабатываются гранулоцитами, моноцитами/макрофагами).

Цитокины (семейства): интерлейкинов (ИЛ), интерферонов (ИФН), факторов некроза опухолей (ФНО), хемокинов, колониестимулирующих факторов (КСФ), трансформирующих факторов роста (ТФР).

Продуцируются главным образом стимулированными моноцитами и макрофагами (монокины), а также нейтрофилами, лимфоцитами, эндотелиальными и другими клетками:

- провоспалительные (ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , хемокины, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α (кахектин) — ФНО α и др.);
- противовоспалительные (ИЛ-6, ИЛ-10, ТФР β и др.).

В результате клеточной альтерации с выделением медиаторов воспаления возникают различные уровни повреждения макроорганизма:

- 1) молекулярный — когда имеет место повреждение клеточных рецепторов, молекул ферментов, нуклеиновых кислот вплоть до их дезинтеграции;
- 2) субклеточный — ультраструктурный (повреждение митохондрий, эндоплазматической сети, мембран и других цитоструктур вплоть до их деструкции);
- 3) клеточный (различные дистрофии из-за нарушения разных видов обмена с возможным развитием некроза по типу рексиса или лизиса клетки);
- 4) тканевой и органной (дистрофические изменения в большинстве клеток и строме с возможным развитием некроза (по типу инфаркта, секвестра и др.);
- 5) организменный (болезнь с возможным смертельным исходом).

Основными механизмами повреждения клеток в результате клеточной альтерации являются (рис. 11) расстройства энергетического обеспечения клетки, дисбаланс ионов и воды в клетке, нарушения в геноме и/или механизмов экспрессии генов, расстройства регуляции функций клеток, активация свободнорадикальных и перекисных процессов, а также повреждение мембран и ферментов клетки, приводящих к нарушению рецептивности (в том числе гормональной) и пострецепторных передаточных механизмов (вторичных мессенджеров).

Повреждение мембран происходит в большинстве случаев за счет активации гидролаз, расстройства репарации мембран, разрыва мембран и активации свободнорадикальных и перекисных реакций. Последствия первичного повреждения плазматической мембраны (вне зависимости от конкретного механизма) можно представить в виде:

- 1) недостаточности мембранного рецепторного аппарата;
- 2) недостаточности натрий-калиевого насоса и функции других ионных каналов;
- 3) утраты физиологических трансмембранных ионных градиентов;
- 4) избыточного входа натрия и воды в клетку;
- 5) набухания (гипергидратация) клетки;
- 6) избыточного входа в клетку кальция;
- 7) активации мембранных фосфолипаз;
- 8) освобождения и превращения арахидоновой кислоты (синтез липидных медиаторов повреждения — эйкозаноидов);
- 9) выхода из клетки цитоплазматических ферментов, микроэлементов (различных АТФаз, железа и др.).



Рис. 11. Основные механизмы повреждения клеток в результате клеточной альтерации

Недостаточность мембранного рецепторного аппарата может проявляться в виде (рис. 12):

- 1) уменьшения числа рецепторов к регулирующим гормонам (в частности, ФСГ и ЛГ);
- 2) уменьшения или потери их чувствительности;
- 3) изменения липидного окружения мембранных рецепторов;
- 4) нарушения конформации рецепторных макромолекул, которое, в свою очередь, приводит к снижению их чувствительности вплоть до полной её потери.

Всё вышесказанное может способствовать модификации характера клеточного ответа на гормональный стимул с нарушением функции органа (в данном случае — яичников).

Исход воспаления зависит от вида, силы и продолжительности действия флогогена (патогена), реактивности организма, течения воспалительного процесса, его локализации и распространенности. Возможны следующие исходы воспаления:



Рис. 12. Разновидности нарушений гормональных рецепторов и их последствия

1. Практически **полное восстановление структуры и функции** (возврат к нормальному состоянию — *restitutio ad integrum*). Наблюдается при незначительном повреждении, когда происходит восстановление специфических элементов ткани.

2. **Образование рубца** (возврат к нормальному состоянию с неполным восстановлением тканевой структуры). Наблюдается при значительном дефекте на месте воспаления и замещении его соединительной тканью. Рубец может не отразиться на функциях или же привести к их нарушениям в результате:

- а) деформации органа или ткани (например, рубцовые изменения гонад);
- б) смещения яичников в результате спаечного процесса.

3. **Гибель органа** и всего организма — при некротическом воспалении.

4. **Гибель организма в результате генерализации процесса** (сепсис, септический шок).

5. **Развитие осложнений** воспалительного процесса:

- а) поступление экссудата в полости тела с развитием, например, пельвиоперитонита и перитонита при воспалительных процессах в придатках матки;

б) образование гноя с развитием абсцесса, флегмоны, эмпиемы, пиемии;

в) склероз или цирроз органа в результате диффузного разрастания соединительной ткани при пролиферативном воспалении.

6. Переход острого воспаления в хроническое с частичной потерей функции (рис. 13). В клиническом исходе воспаления большое значение имеет основное заболевание, если возникновение очага (очагов) воспаления связано с ним.



Рис. 13. Механизмы формирования очага хронического воспаления

Причинами хронизации воспаления являются:

1) различные формы иммунодефицитных состояний, в том числе связанных с фагоцитарной недостаточностью;

2) длительный стресс и другие состояния, сопровождающиеся повышенной концентрацией в крови катехоламинов и глюкокортикоидов. Указанные группы гормонов подавляют процессы пролиферации, созревание и активность фагоцитов, потенцируют их разрушение;

3) повторное повреждение ткани или органа, сопровождающееся образованием чужеродных антигенов и развитием иммунопатологических реакций;

4) персистирующая инфекция и/или интоксикация;

5) патогенное действие факторов иммунной аутоагрессии.

Одной из основных причин хронизации воспалительных очагов является фагоцитарная недостаточность. В настоящее время принято различать два основных класса фагоцитирующих клеток: микрофаги и макрофаги. К микрофагам отнесены полиморфноядерные гранулоциты: нейтрофилы (в наибольшей мере), эозино- и базофилы (существенно меньше). Их называют микрофагами, поскольку диаметр гранулоцитов сравнительно мал (6–8 мкм).

Макрофагами (диаметр клеток достигает 20 мкм), или мононуклеарными фагоцитами называют моноциты крови и происходящие из них тканевые макрофаги. Все клетки моноцитарного генеза (например, клетки Купфера, остеокласты, клетки микроглии, альвеолярные макрофаги, перитонеальные макрофаги и т.д.) рассматривают как систему мононуклеарных фагоцитов.

Объектами фагоцитоза для микрофагов являются микроорганизмы и инородные неживые частицы, а для макрофагов — дополнительно к ним, поврежденные, погибшие и разрушенные чужеродные клетки и клетки собственного организма.

Существует множество причин незавершенного фагоцитоза. Основные причины незавершенного фагоцитоза: мембрано- и/или ферментопатии лизосом, недостаточность миелопероксидазы, низкая эффективность опсонизации объекта фагоцитоза, дефицит и/или недостаточная экспрессия молекул адгезии. Фагоцит, поглотивший микроорганизмы, но не способный их переварить становится источником инфекции в организме, способствует ее диссеминации.

Кроме фагоцитарного звена, в развитии хронического воспаления важную роль играют регуляторные молекулы (цитокины), в частности — ИФН γ , ФНО α , ИЛ-1, которые секретируются соответственно Th1 и макрофагами. ИФН γ активирует макрофаги, стимулируя у них экспрессию молекул ГКГС II класса, продукцию цитокинов, в частности ФНО α и ИЛ-1, и бактерицидную активность. ИЛ-1, в свою очередь, усиливает активность Th1, стимулируя секрецию ими ИФН γ , а ИФН γ и ФНО α индуцируют чрезвычайно высокое образование молекул межклеточной адгезии (ICAM-1 и др.), способствующих накоплению большого количества иммунокомпетентных клеток в очаге.

При этом активированные макрофаги вызывают многочисленные повреждения близлежащих тканей. Повышенные концентрации в крови ФНО α , ИФН γ и ИЛ-10 являются диагностическим отражением (маркерами) хронического воспалительного процесса.

Таким образом, морфологическими критериями хронизации воспаления являются:

- 1) длительное течение лейкоцитарной и, особенно, макрофагальной фаз воспаления;
- 2) наложение фаз процесса друг на друга;
- 3) снижение фагоцитарных функций клеток;
- 4) медленное фиброзирование очага воспаления;
- 5) образование «неполноценной» соединительной ткани — недостаток коллагена, низкая плотность фибробластов, присутствие макрофагов.

В связи с вышеизложенным необходимо помнить о том, что гормональная стимуляция органов-мишеней, вовлеченных в воспалительный процесс, нередко приводит к отсутствию ожидаемого эффекта из-за нарушения рецептивности и внутриклеточных пострецепторных механизмов передачи гормонального сигнала. В данном случае восстановление эффективности гормональной стимуляции будет зависеть от решения инфекционных проблем и обратимости повреждения клеток с возможностью восстановления их функции (рис. 14).

Нормальная клетка предназначена для выполнения узкого спектра функций и имеет структуру, детерминированную ее метаболизмом, дифференцировкой и функциональной специализацией, влиянием соседних клеток и доступностью метаболических субстратов. В частности, она выполняет физиологическую функцию, поддерживая определенное состояние, называемое гомеостазом.

Адаптация — обратимый функциональный и структурный ответ на более тяжелый физиологический стресс и некоторые патологические стимулы, в результате которых клетка приспосабливается, а также компенсирует утраченную функцию, для чего меняет свой статус, чтобы выжить и продолжить функционировать. Адаптивная реакция клетки может проявляться в виде **гипертрофии** (увеличения клетки в размерах), усиления функциональной активности, **гиперплазии** (увеличения количества клеток), **атрофии** (уменьшения клетки в размерах и снижения метаболической активности) или **метаплазии** (изменения фенотипа клеток). После удаления такого стимула клетка может полностью восстановиться без каких-либо серьезных последствий.

Последовательность событий, приводящая к повреждению клетки, запускается в том случае, когда ее ресурс адаптационной реакции исчерпан, либо когда она подвергается действию повреждающего агента (стрессу), лишается основных питательных веществ или компрометируется мутациями, влияющими на изначальную сущность клетки.



Рис. 14. Ответы клетки на повреждение и стресс

Повреждение клетки бывает обратимым до определенного момента, но если стимул слишком сильный или присутствует постоянно, то клетка подвергается необратимому повреждению и наступает её гибель. Адаптация, обратимое повреждение и гибель клетки могут быть стадиями одного прогрессирующего процесса.

Необратимые повреждения приводят к гибели клетки в виде некроза, некроптоза и апоптоза.

Некроз (от греч. *nekros* — мертвый) — патологическая гибель клеток в результате действия на них повреждающих факторов. Некроз является завершающим этапом клеточных дистрофий или следствием

прямого действия на клетку повреждающих факторов значительной (разрушающей) силы. Основные звенья патогенеза некроза те же, что и повреждения клеток, но при развитии некроза они максимально интенсифицированы и развиваются на фоне недостаточности адаптивных механизмов (защиты и регенерации поврежденных структур, компенсации нарушенных процессов). О необратимости повреждения клетки свидетельствуют, как правило, разрывы плазмолеммы и выраженные изменения структуры ядра (кариорексис — разрывы ядерной мембраны, фрагментация ядра; кариолизис — распыление хроматина; кариопикноз — сморщивание содержимого ядра).

Апоптоз (от греч. apoptosis — опадание листьев) — программируемая гибель клетки. В этом принципиальное отличие апоптоза от некроза. Апоптоз является компонентом многих физиологических процессов, а также наблюдается при адаптации клетки к факторам среды. Биологическая роль апоптоза заключается в поддержании равновесия между процессами пролиферации и гибели клеток. Апоптоз — энергозависимый процесс. Нарушения или блокада апоптоза может стать причиной патологии (роста опухолей, реакций иммунной аутоагрессии, иммунодефицитов и др.).

В последние годы описан еще один вариант смерти клеток, отличающийся как от апоптоза, так и от некроза. Он обозначен как **некроптоз**. Программа некроптоза может быть стимулирована, подобно апоптозу, лигандами клеточных рецепторов из семейства фактора некроза опухолей (ФНО α). Однако гибель клетки происходит без активации протеаз, относящихся к каспазам (некроптоз развивается даже при полном подавлении активности каспаз). Механизм разрушения клетки при некроптозе в большей мере подобен аутолизу.

3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ВОСПАЛЕНИЯ В ОРГАНАХ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И НАРУШЕНИЯ ИХ ФУНКЦИИ

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) прочно занимают лидирующие позиции среди гинекологических заболеваний и выявляются у 55–60% пациенток репродуктивного возраста. За последнее десятилетие частота ВЗОМТ выросла в 1,5 раза, что крайне неблагоприятно сказывается на реализации репродуктивной функции женщин. Последствиями ВЗОМТ являются не только бесплодие и не-

вынашивание беременности, но и высокая частота преждевременных родов. По данным разных авторов частота бесплодия у пациенток с ВЗОМТ составляет 40–85%. Воспалительные заболевания органов малого таза в структуре гинекологической патологии на этапе стационара составляют 12–30%, а среди амбулаторных пациенток их частота достигает 60%. Особенностью ВЗОМТ на современном этапе является стертое клиническое течение заболевания, которое диагностируется у 40% обследованных пациенток. Остальная когорта больных чаще всего предъявляет жалобы на боли внизу живота, выделения из половых путей, нарушение менструального цикла.

У пациенток с ВЗОМТ при поступлении в стационар преобладали сальпингоофорит (55,09%) и эндометрит (11,43%) нередко в сочетании с цервицитом и вагинитом. Особенностью течения ВЗОМТ в настоящее время считают возникновение первично хронических заболеваний с преимущественным поражением яичников и маточных труб. Особое значение при этом имеет вирулентность возбудителя, длительность его персистенции, состояние местного иммунитета и реактивные особенности макроорганизма с нарушением иммунологических и гормональных звеньев регуляции деятельности отделов полового тракта.

Шейка матки является первым «рубежом» защиты верхних отделов полового тракта. Многослойный плоский эпителий экзоцервикса формирует более эффективный барьер против инфекционных агентов, чем однослойный эпителий эндоцервикса. Состояние биоценоза цервикального канала и влагалищной части шейки матки играет ведущую роль в формировании местного иммунитета и предотвращения проникновения патогенов в полость матки.

Обычно формированию воспалительных очагов в органах малого таза предшествуют цервициты, частота которых составляет 60–70%, которые, в большинстве случаев, протекают бессимптомно. По данным разных авторов, на долю острого процесса приходится 41,9% случаев и в последующем у 65–89,2% женщин цервицит принимает хроническое течение. Эндометриты, эндомиометриты и сальпингоофориты являются звеньями одной последовательной патогенетической цепи с первоначальным формированием очагов в нижних отделах репродуктивной системы.

В последующем (при хронизации инфекции) в первичных воспалительных очагах (вагинит, цервицит) происходит ослабление остроты инфекционного процесса или имеет место самокупирование воспалительной реакции за счет воздействия факторов иммунорезистентности

или в результате проведенной терапии при отсутствии радикального воздействия на этиологический и пусковой факторы формирования эндогенной инфекции. В данном случае активные воспалительные очаги начинают преобладать в верхних отделах репродуктивного тракта (в виде обострения хронических эндометрита и сальпингоофорита) со всеми вытекающими проявлениями и последствиями (осложнениями).

Всё вышесказанное находит подтверждение в клинической практике в виде различного сочетания (рис. 15) воспалительных очагов (заливка черным цветом) в пределах репродуктивной системы, а также их различия (особенно при хронизации) в наборе возбудителей из состава соответствующих патологически измененных микробиоценозов, участвующих в их формировании.

Полиморфизм в наборе возбудителей, формирующих воспалительные очаги, объясняется различием микробиоценозов в органах нижних (вагина, цервикальный канал) и верхних (полость матки, фаллопиевы трубы) отделов женской репродуктивной системы ещё до возникновения эндогенной инфекции и воспалительных очагов (рис. 16).

Биотопы	Вагина	Шейка матки	Полость матки	Маточные трубы	Яичники	Острота процесса
Вариант 1						Чаще острый процесс
Вариант 2						Чаще острый процесс
Вариант 3						Чаще подострый процесс
Вариант 4						Хронический
Вариант 5						Хронический
Вариант 6						Хронический
Вариант 7						Хронический
Вариант 8						Хронический
Вариант 9						Хронический

Рис. 15. Варианты формирования воспалительных очагов в женской репродуктивной системе в зависимости от хронизации инфекции.

Примечание: ячейки, обозначенные черным цветом — очаги воспаления

По данным С. Chen и соавт. (2017), а также других зарубежных исследователей в норме (до формирования эндогенной инфекции) в вагине и цервикальном канале преобладает род *Lactobacillus* и обычно демонстрируется низкое альфа-разнообразие микрофлоры с небольшим удельным весом (до 10%) условных бактериальных патогенов. На видовом уровне образцы указанных биотопов содержат *L. crispatus*, *L. iners* и другие *Lactobacillus* spp. Примечательно, что микробиота цервикального канала имела более низкую обсемененность *Lactobacillus*, чем вагинальная (рис. 16).

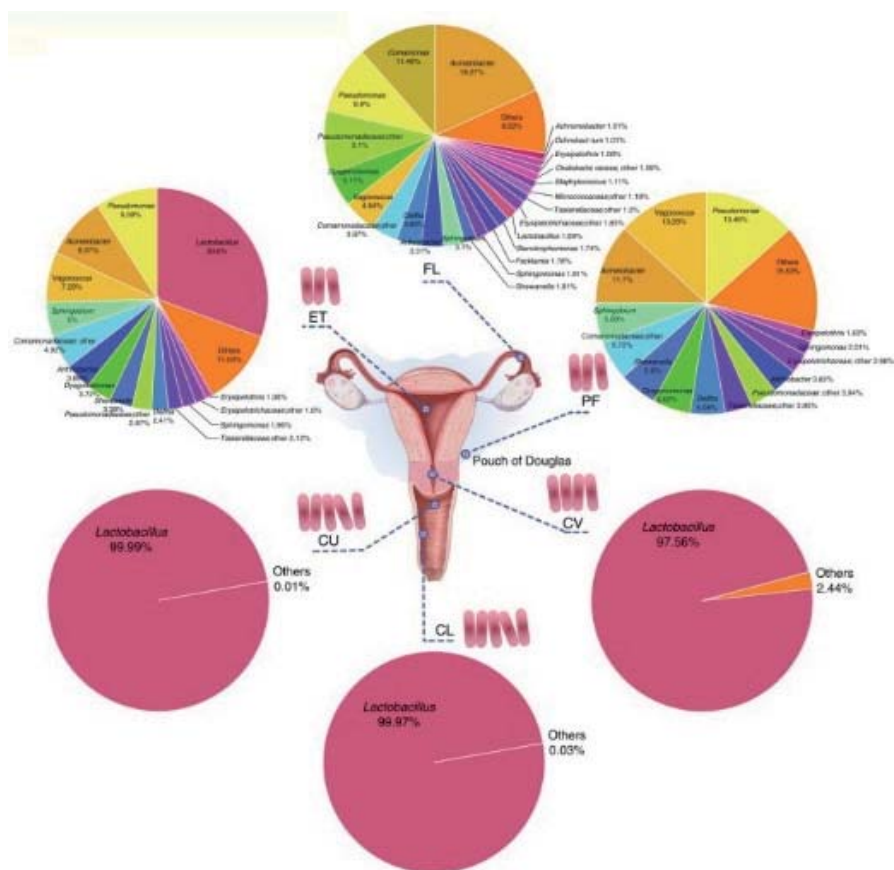


Рис. 16. Микробиота биотопов женской репродуктивной системы. FL — фаллопиевы трубы; ET — эндометрий; PF — перитонеальная жидкость пространства Дугласа; CU — задний свод; CV — шейка матки; CL — нижняя треть влагалища

В образцах из эндометрия *Lactobacillus* больше не доминировали, а преобладали *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Vagococcus* и *Sphingobium*, составляющие заметную часть микробиоценоза. Доля этих бактерий еще больше оказалась в фаллопиевых трубах. При этом средняя относительная численность *Lactobacillus* в данном биотопе составила всего 1,69%.

В образцах из перитонеальной жидкости пространства Дугласа обычно отсутствовали *Lactobacillus*, но в остальном микробиота была схожей с последней фаллопиевых труб, хотя и отличалась по некоторым бактериальным патогенам (рис. 16).

Таким образом, по типовому составу микробиота нижних отделов репродуктивного тракта, в которой доминируют *Firmicutes*, отличается от последней верхних отделов со значительным содержанием *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*, что может объяснить различие в этиологической структуре патогенов, формирующих в последующем воспалительные очаги при возникновении эндогенной инфекции.

Этапность формирования эндогенной бактериальной инфекции в женской репродуктивной системе можно представить следующим образом (рис. 17). На начальном этапе под влиянием эндогенных и/или экзогенных триггерных факторов (см. табл. 1) формируется дисбиотический процесс преимущественно в нижних отделах репродуктивного тракта (чаще в вагине), сопровождающийся снижением удельного веса облигатной и увеличением факультативной (условно-патогенной) микрофлоры. На следующем этапе могут развиваться воспалительные очаги в других органах репродуктивной системы: в полости матки, маточных трубах и яичниках (вариант местной негенерализованной эндогенной инфекции) — с нарушением соответствующей функции этих органов.

При формировании эндогенной инфекции в женском репродуктивном тракте создаются предпосылки для существенного усиления присутствующих в физиологических условиях бактериальной транслокации и эндотоксинемии. В свою очередь, транслокация и эндотоксинемия являются существенным патогенетическим фактором в прогрессировании эндогенной инфекции.

При распространении патогенов за пределами мочеполовой системы и формировании воспалительных очагов в органах других систем можно говорить о генерализации эндогенной инфекции. При этом размножения бактерий в крови может и не быть, а иметь место транзиторная бактериемия (реализация механизма бактериальной транслокации) и антигенемия (эндотоксинемия), а также отсутствовать

другие клинико-лабораторные признаки сепсиса. При выраженном ослаблении системы иммунитета может формироваться септицемия и септикопиемия со всеми их клинико-лабораторными проявлениями и последствиями.



Рис. 17. Этапность формирования эндогенной инфекции в женской репродуктивной системе.

Примечание: *местная, негенерализованная ЭИ; **генерализованная ЭИ.

При инфицировании возбудителями инфекций, передаваемых половым путем (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*), и формировании при их участии дисбиотического процесса возникновение в дальнейшем и локализация характерных для данной экзогенной инфекции воспалительных очагов в мочеполовой системе будет зависеть, в первую очередь, от видовой принадлежности возбудителя и его тропности к определенным тканям.

Таблица 1

Основные эндогенные и экзогенные триггерные факторы формирования эндогенной инфекции в женском репродуктивном тракте

Эндогенные триггерные факторы	Экзогенные триггерные факторы
• Эндокринопатии и гормональные изменения при половом созревании, при беременности, после родов и аборт. • Нарушение в системе общего и местного иммунитета. • Нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия) за счет индукции профага в нормофлоре при лизогении. • Транслокация бактерий и их эндотоксинов из других биотопов (с кишечника, ротоглотки и др.). • Нарушение целостности и/или атрофия участков эпителия слизистой биотопа	• Терапия антибиотиками, цитостатиками, гормональными препаратами, лучевая терапия. • Попадание экзопатогенов во время половой жизни от полового партнера. • Изменение оптимальной для нормофлоры биотопа pH среды. • Воздействие различных химических и физических факторов (в том числе облучения). • Стрессы, дефекты питания (белковое и витаминное голодание). • Пороки развития и анатомические деформации органов, в том числе в результате хирургических вмешательств

При этом в возникновении воспалительных очагов и осложнений, кроме экзогенного патогена, как правило могут участвовать представители «модифицированной» факультативной эндогенной микробиоты (вариант экзогенно-эндогенной инфекции). Клиническая картина при том или ином инфекционном процессе будет полностью зависеть от наличия и локализации воспалительных очагов. Характерные для различных экзогенных патогенов воспалительные очаги в мочеполовой системе и осложнения представлены в табл. 2.

Таблица 2

Характерная патология органов мочеполовой системы при репродуктивно значимых экзогенных половых инфекциях у женщин

Патоген	Характерные воспалительные очаги в органах мочеполовой системы	Осложнения
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Уретрит, цистит, цервицит, эндометрит, сальпингит, проктит, периаппендицит, бартолинит, перигепатит, конъюнктивит, венерическая лимфогранулема.	Бесплодие, эктопическая беременность, хронические абдоминальные боли, реактивный артрит, поражение гениталий и ЖКТ, осложнения при маточной беременности, синдром Fitz-Hugh-Curtis

<i>Mycoplasma genitalium</i>	Уретрит, цервицит, эндометрит, сальпингит.	Осложнения при маточной беременности, реактивный артрит
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Уретрит, вагинит, вульвит, вестибулит, эндоцервицит, эндометрит, бартолинит.	Осложнения при маточной беременности
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Уретрит, вагинит, вульвит, вестибулит, эндометрит, бартолинит, сальпингоофорит, цервицит, проктит	Бесплодие, осложнения при маточной беременности, гнойные tuboовариальные процессы (микст-инфекция), пельвиоперитонит, поли- и моноартралгии, сыпанные на коже и тендосиновит

После инфицирования половых путей экзопатогеном (если не реализуются защитные механизмы макроорганизма) происходит изменение соотношения облигатной и факультативной части микробиоты вагинального биотопа с возникновением дисбиотического процесса, как начального этапа эндогенной инфекции (рис. 17 и 18).



Рис. 18. Взаимоотношения экзогенной половой инфекции с эндогенной микробиотой половых путей

В дальнейшем при хронизации инфекции (предположительно через 6 месяцев и более после инфицирования) экзопатогены до-

статочно долго (нередко пожизненно) могут находиться в составе факультативной составляющей резидентной микробиоты биотопов со всеми особенностями их влияния на местный микробиоценоз (таким образом можно говорить о «модификации» микробиоценозов).

При снижении иммунорезистентности всегда имеется потенциальная вероятность их активации и участия совместно с другими эндопатогенами в возникновении рецидивирующих воспалительных очагов. В данном случае бывшие экзопатогены ведут себя как полноценные представители факультативной части резидентной (постоянной) эндогенной микробиоты. В пользу данного аргумента свидетельствует пожизненная персистенция (латенция, сочетающаяся с периодами манифестации) облигатных внутриклеточных патогенов (вирусов и хламидий) в макроорганизме при их постоянном присутствии в половых путях в составе факультативной части микробиоценоза биотопов.

Таким образом, эндогенная микробиота женского репродуктивного тракта — это динамическая биосистема, которая находится в постоянном равновесии с макроорганизмом и подвергается изменениям под влиянием эндогенных и экзогенных (в том числе инфекционных) факторов. При значительном нарушении соотношения облигатной и факультативной её составляющих возникает эндогенная или экзогенно-эндогенная инфекция (рис. 17 и 18). В случае воздействия экзогенного инфекционного фактора инфекционный процесс можно рассматривать как экзогенно-эндогенную микст-инфекцию со всеми её проявлениями и осложнениями, которые будут зависеть от преобладания одного или нескольких разновидностей патогенов (рис. 18). Наиболее часто встречаемая репродуктивно значимая инфекционная патология и соответствующие возбудители, формирующие воспалительные очаги и репродуктивные нарушения, представлены в табл. 3.

В верхнем отделе полового тракта при эндогенной инфекции наиболее изученной является микробиота полости матки. Проведенные исследования продемонстрировали преобладание *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в микробиоценозе полости матки при хроническом эндометрите (ХЭ). В то время как при его отсутствии характерным для микрофлоры полости матки было доминирование *Lactobacillus* spp. и *Eubacterium* spp. (рис. 19).

Таблица 3

**Основная репродуктивно значимая инфекционная патология,
формирующая воспалительные очаги в органах РС и репродуктивные
нарушения**

Название заболевания	Возбудитель
Экзогенная инфекция	
Урогенитальный хламидиоз	<i>Chlamydia trachomatis</i> (15 сероваров: А-К)
Урогенитальный трихомониаз	<i>Trichomonas vaginalis</i>
Урогенитальная нейссерияльная инфекция (гонорея)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Герпетическая инфекция 1 и 2 типов	Herpes simplex virus: HSV-1, HSV-2
Эндогенная инфекция	
Урогенитальный анаэробноз	Роды бактерий: <i>Veillonella</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Peptoniphilus</i> , <i>Dialister</i> , <i>Lachnobacterium</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Eggerthella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Leptotrichia</i> , <i>Sneathia</i>
Урогенитальный аэробноз (в том числе урогенитальная микоплазменная инфекция)	► <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp. ► Роды семейства <i>Enterobacteriaceae</i>: <i>Alishewanella</i>, <i>Alterococcus</i>, <i>Aquamonas</i>, <i>Aranicola</i>, <i>Arsenophonus</i>, <i>Averyella</i>, <i>Azotivirga</i>, <i>Brenneria</i>, <i>Buchnera</i>, <i>Budvicia</i>, <i>Buttiauxella</i>, <i>Cedecea</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Dickeya</i>, <i>Edwardsiella</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Erwinia</i>, <i>Escherichia</i>, <i>Ewingella</i>, <i>Grimontella</i>, <i>Hafnia</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Kluyvera</i>, <i>Leclercia</i>, <i>Leminorella</i>, <i>Moellerella</i>, <i>Morganella</i>, <i>Obesumbacterium</i>, <i>Pantoea</i>, <i>Pectobacterium</i>, <i>Photorhabdus</i>, <i>Plesiomonas</i>, <i>Pragia</i>, <i>Proteus</i>, <i>Providencia</i>, <i>Rahnella</i>, <i>Raoultella</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Samsonia</i>, <i>Serratia</i>, <i>Shewanella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Sodalis</i>, <i>Tatumella</i>, <i>Thorsellia</i>, <i>Tiedjeia</i>, <i>Trabulsiella</i>, <i>Wigglesworthia</i>, <i>Xanthomonas</i>, <i>Xenorhabdus</i>, <i>Xylella</i>, <i>Yersinia</i>, <i>Yokenella</i>. ► Урогенитальные микоплазмы: <i>Mycoplasma genitalium</i>, <i>M. hominis</i> и <i>Ureaplasma</i> spp. (<i>Ureaplasma urealyticum</i>, <i>Ureaplasma parvum</i>)
Урогенитальный кандидоз	► Грибы рода <i>Candida</i> : <i>C. albicans</i> (90%), <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. pseudotropicalis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> и др.

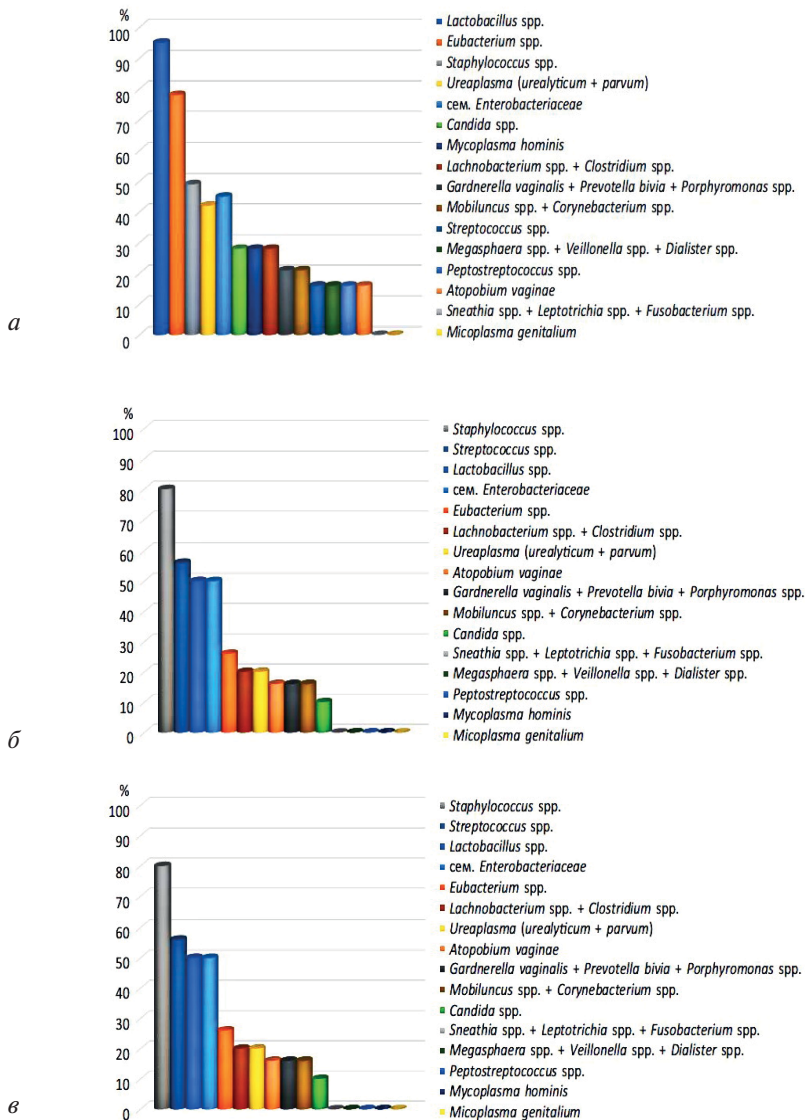
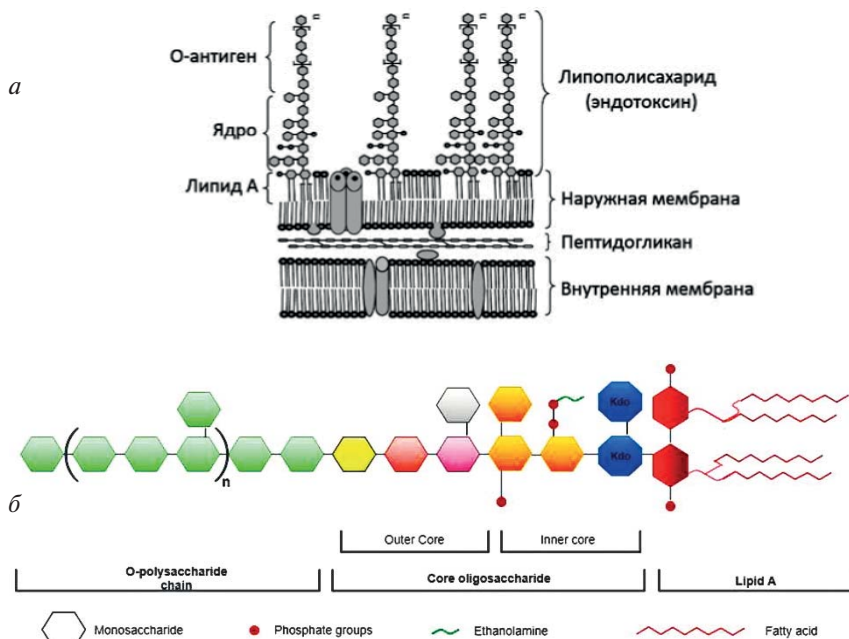


Рис. 19. Состав микробиоты эндометрия у здоровых женщин и с ХЭ.
a — группа здоровых женщин (без хронического эндометрита);
б — группа со слабо выраженным хроническим эндометритом;
в — группа с умеренным и выраженным хроническим эндометритом

Главенствующую роль в патогенезе ХЭ и других воспалительных очагов репродуктивного тракта играет эндотоксин (ЛПС) Гр(-) бактерий. ЛПС локализован мозаично на поверхности бислойного пептидогликана в комплексе с белками и полисахаридами (рис. 20).



а — локализация ЛПС в составе клеточной стенки; *б* — общая химическая структура ЛПС

Рис. 20. Структура эндотоксина Гр(–) бактерий

Высвобождение ЛПС происходит в результате самообновления клеточного пула, при размножении и гибели Гр(–) бактериальных клеток. ЛПС — это термостабильный гетерополимер (мол. массой от 2,5–70 кДа), включающий липид А, ассоциированный с кетодеоокси-октонатом (KDO), сердцевинный полисахарид (core-регион) и боковые полисахаридные О-цепи.

При нарастании массивности эндотоксинемии системный ответ организма приобретает неконтролируемый характер и реализуется

преимущественно через провоспалительные (IL-1, TNF- α , IFN- γ , IL-8, IL-6, IL-12) и противовоспалительные (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13) цитокины. Проникновение избыточных доз ЛПС в системный кровоток может приводить к формированию ДВС-синдрома, феномену Шварцмана; к активации синтеза белков острой фазы; активации системы комплемента, развитию гиперлипидемии; эндотоксиновому шоку и полиорганной недостаточности и др.

Биологические эффекты эндотоксина (ЭТ) при его гиперактивации

- Активация лейкоцитов и макрофагов, клеток эндотелия и гладких мышц.
- Стимуляция продукции интерферона, провоспалительных цитокинов, антагонистов глюкокортикоидов.
- Активация синтеза белков острой фазы, в том числе амилоидного белка и белков теплового шока.
- Митогенный эффект.
- Активация миелопоэза.
- Поликлональная активация В-клеток.
- Подавление тканевого дыхания.
- Развитие гиперлипидемии.
- Активация системы комплемента.
- Активация тромбоцитов и факторов свертывания крови.
- Активация апоптоза.
- Активация местного и генерализованного феномена Шварцмана.
- Активация ДВС-синдрома.
- Возникновение эндотоксинового шока и острой полиорганной недостаточности.

Значимую роль в этиологии ВЗОМТ (в том числе хронического эндометрита) отводят *Chlamydia trachomatis*. Из нижних отделов половых путей хламидии могут распространяться в полость матки, маточные трубы, яичники, вызывая воспалительный процесс и приводя к таким осложнениям, как бесплодие, внематочная беременность, невынашивание беременности. Однако не у всех инфицированных *C. trachomatis*, а только у части женщин развиваются воспалительные очаги в верхних отделах половых путей, которые, в свою очередь, не всегда заканчиваются возникновением трубного бесплодия. В экспериментах на макаках было продемонстрировано, что единичные эпизоды хламидийного сальпингита обычно имеют самокупирующийся характер, в то время как повторное инфицирование в конце концов ведет к развитию

спаечного процесса в области труб. Эти и другие данные свидетельствуют о том, что важная роль в патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) принадлежит иммунному ответу на хламидийные антигены и риск развития сальпингита с последующим повреждением маточных труб определяется как генетическими, так и иммунологическими факторами.

Хламидийная инфекция верхних отделов половых путей коррелирует с определенными вариантами МOMP *C. trachomatis*. Результаты, полученные при изучении хламидийной инфекции у человека, показывают, что на собственный белок hsp60, как правило, развивается аутоиммунная реакция при поражении *C. trachomatis* верхних отделов половых путей и может быть обусловлена наличием иммунных перекрёстных реакций на hsp60 хозяина и хламидийный Chsp60. Иммунный ответ организма, направленный на подавление размножения хламидий, может одновременно стать причиной аутоиммунного воспаления и повреждения тканей.

Основным исходом урогенитального хламидиоза является медленно прогрессирующее нарушение микроциркуляции и трансэндотелиального барьера, потеря клетками ворсинок, стаз и краевое стояние тромбоцитов, гипоксия и отек ткани, повреждение цитопемсиса. Вследствие усиления синтеза коллагенообразования и пролиферации фибробластов вокруг скопления клеток, пораженных хламидиями, образуется рубцовая ткань. Наиболее частое проявление восходящей хламидийной инфекции хламидийный сальпингит, который сопровождается срастанием складок слизистой оболочки и приводит к полной или частичной непроходимости маточных труб, нарушению их перистальтики. Особенностью сальпингита хламидийной этиологии является длительное, подострое, стёртое течение.

Инфицирование хламидиями эндометрия наблюдается у 31,3% женщин с невынашиванием беременности. Для хламидийного эндометрита характерна скудная симптоматика в виде кровотечений вне менструального цикла и болей внизу живота. По-видимому, изолированный подострый или хронический хламидийный эндометрит в чистом виде встречается редко, чаще он сопровождается хроническими сальпингитом или сальпингоофоритом.

Имеются данные о том, что при хламидийной инфекции с воспалительным процессом в маточных трубах и эндометрии (этиологическое подтверждение получено благодаря выделению возбудителя из ткани данных биотопов с использованием молекулярно-генетических и культурального методов) в цервикальных пробах хламидии указанными пря-

мыми тестами не определялись, что однако не явилось свидетельством «самоэлиминации» патогена из макроорганизма (как предполагалось изначально), а о его перемещении из биотопов нижних в биотопы верхних отделов РС. При этом у этих пациенток одновременно отмечался высокий титр специфических (IgG и IgA) противохламидийных антител.

По нашим данным, оптимальные условия для выявления хламидий в доступных для исследования половых путях (нижние отделы) прямыми лабораторными тестами (ПЦР, культуральным) создаются при формировании острых (примерно, с давностью инфицирования до 2-3 месяцев) воспалительных очагов в указанных биотопах (чаще всего, в эндоцервиксе). В нашей выборке пациенток положительные тесты были у 45,8% (рис. 21).

При хронизации инфекции (при хронических цервиците, эндометрите и сальпингоофорите в различных сочетаниях) патоген в эндоцервиксе уже определялся в единичных случаях. Аналогичная ситуация у контингента обследованных без явных воспалительных очагов: вероятнее всего при положительных тестах у пациенток можно предполагать персистирующую хламидийную инфекцию в латентной форме. При этом серологические по хламидиозу (IgG, IgA) тесты почти в три раза реже выявлялись в группе с острыми случаями по сравнению с хроническими ($p < 0,05$).

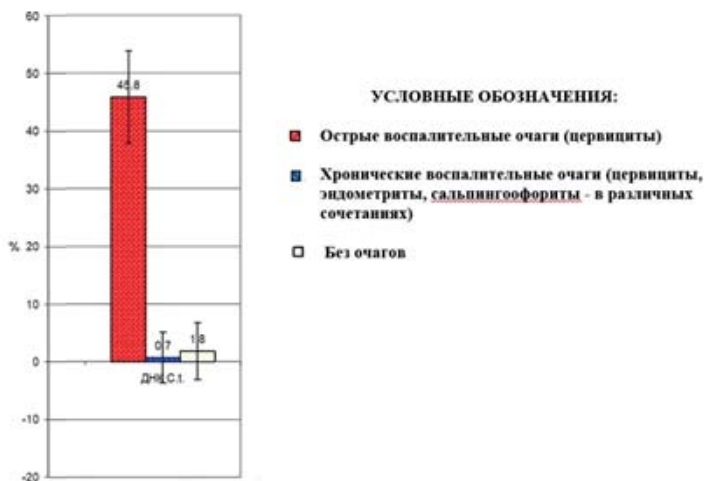


Рис. 21. Выявляемость положительных прямых лабораторных тестов (ПЦР, культуральный) на хламидиоз у женщин при острых и хронических воспалительных процессах в органах репродуктивной системы

Таким образом, на примере урогенитальной хламидийной инфекции очередной раз подтверждается отсутствие однотипности по структуре и изменчивость в процессе хронизации инфекции микробиоценозов в органах нижних (вагина, цервикальный канал) и верхних (полость матки, фаллопиевы трубы) отделов женской репродуктивной системы.

Длительное время основные усилия исследователей были направлены на познание бактериального компонента микробиома, однако не менее значимым является вирусное звено микробиома — виром.

Суммарно в составе вирома женских половых путей (рис. 22) доля вирусных компонентов представлена прокариотическими вирусами (бактериофагами) и эукариотическими вирусами (внутренний рисунок), а также подразделяется на вирусные семейства (внешний рисунок). Бактериофаги отряда *Caudovirales* (*Myoviridae*, *Siphoviridae* и *Podoviridae*) доминируют в виrome, составляя до 80% его состава. Эукариотический виром в основном состоит из представителей семейства *Papillomaviridae*, но также содержит *Herpesviridae*, *Polyomaviridae*, *Poxviridae* и *Anelloviridae*.

Показательными также являются исследования R. Kumata и соавт. (2020), которые продемонстрировали сравнение распространенности вирусов в различных биотопах (вагине, яичниках, полости матки) женской репродуктивной системы в составе «здорового» человеческого вирома (при отсутствии инфекционного процесса и воспалительных очагов) (рис. 23).

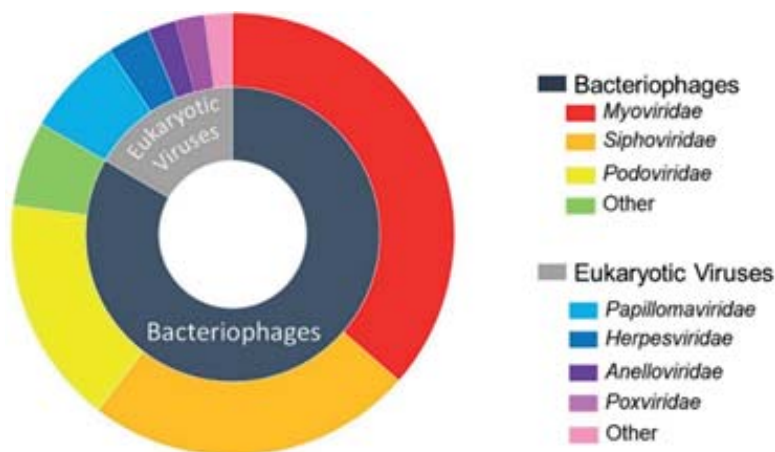


Рис. 22. Состав вирома женских половых путей

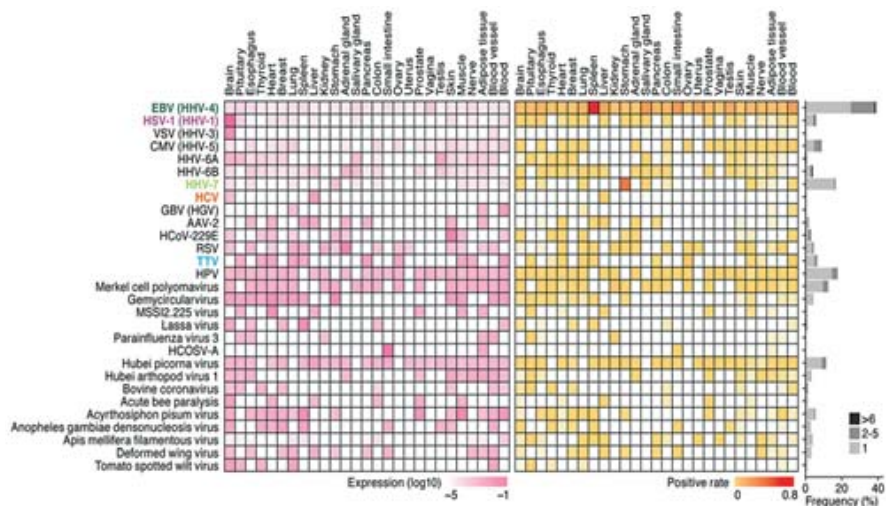


Рис. 23. Виром здорового человека.

Слева: уровень транскрипта каждого вируса в каждой человеческой ткани. Средние значения в положительных образцах показаны в виде тепловой карты. Посередине: положительный показатель для каждого вируса в определенной человеческой ткани.

Справа: частота лиц, положительных для соответствующих вирусов, суммирована в столбчатых диаграммах.

Также показано количество тканей, положительных для соответствующих вирусов (1, 2–5 или более 6). AAV, аденоассоциированный вирус; HCoV — коронавирус человека; RSV — респираторно-синцитиальный вирус (мета-транскриптомный анализ с использованием набора данных RNA-Seq)

По данным мета-транскриптомного анализа из эукариотических вирусов в яйчниках преобладают *Epstein-Barr virus* — EBV (*Human herpesvirus 4* — HHV-4), *Cytomegalovirus* — CMV (*Human herpesvirus 5* — HHV-5), *Respiratory syncytial virus* (RSV), *Torque teno virus* (TTV), *Human papilloma virus* (HPV), *Merkel cell polyomavirus*. В полости матки в норме виром был представлен преимущественно *Epstein-Barr virus*, *Respiratory syncytial virus*, *Hubei picorna virus* и *Apis mellifera filamentous virus*; в вагине — *Epstein-Barr virus*, *Cytomegalovirus*, *Human papilloma virus*, *Hubei picorna virus* и *Apis mellifera filamentous virus*.

Как правило, вирусы взаимодействуют с бактером репродуктивного тракта. Полагают, что именно прокариотические вирусы (бактериофаги) способны модулировать количество и состав бактериальных

сообществ, выполняя тем самым некую регуляторную роль в отношении микробиома в норме и при патологии. Функциональные бактериофаги подразделяются на литические (вирулентные) и симбиотические. Несколько групп функциональных и нефункциональных профагов идентифицированы в геноме бактерий половых путей (в штаммах *Lactobacillus*: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jersenii*, *L. plantarum* и др.). Профаги, кодирующие факторы адаптации и вирулентности, также обнаружены в геноме условно-патогенных бактерий урогенитального тракта (включая *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus* spp.), ассоциируясь с неблагоприятными репродуктивными исходами.

В литературе обсуждается роль вирусов в этиологии ВЗОМТ, в том числе в этиологии хронического эндометрита. При первичном инфицировании женского генитального тракта вирусом простого герпеса (ВПГ 1 и 2 типов) заболевание протекает малосимптомно и заканчивается ремиссией. При этом вирус сохраняется в нервных ганглиях и оказывается защищенным от гуморального и клеточного иммунитета. В дальнейшем в результате воздействия триггерных факторов (см. табл. 1) возникает активация вирусной инфекции и накопление бактериальных патогенов с формированием вирусно-бактериальной эндогенной инфекции с возникновением рецидивирующих воспалительных очагов в органах репродуктивной системы. По данным В.А. Калмык (2019), у 58% пациенток с верифицированным хроническим эндометритом по данным иммуногистохимического исследования в эндометрии определяется экспрессия антигенов вирусов простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр.

Данные о роли вирусной инфекции в этиологии ХЭ на сегодняшний день противоречивы, что связано в первую очередь с большими трудностями в диагностике вирусной инфекции. Хотя многие авторы большое значение в этиологии ХЭ отводят герпетической инфекции: ВПГ и ЦМВ (характеристика семейства герпесвирусов представлена в табл. 4).

Распространенность ВГИ среди населения всех возрастов (особенно ре-продуктивного возраста) достигает 90%. По результатам отдельных исследований у 66% пациенток с диагностированным ХЭ выявлялся антиген ВПГ; у 34,3% женщин в цервикальном канале, эндометрии, яичнике и перитонеальной жидкости совместно с бактериальными патогенами выявлены вирусы простого герпеса (ВПГ-1 и ВПГ-2), а у 38,5% женщин — ЦМВ. При этом в яичнике чаще встречались ВПГ-1 и ВПГ-2, что предполагает значимость вирусной герпетической инфекции в формировании воспалительных очагов и бесплодия

у женщин репродуктивного возраста. Герпетический эндометрит зачастую возникает у пациентов с атипичными и бессимптомными формами генитального герпеса, и, как правило, до 80% эндометритов, ассоциированных с ВПГ, имеют атипичное и бессимптомное течение.

Таблица 4

Характеристика семейства герпесвирусов человека

Название	Под- смей- ство	Тип инфицируемых клеток		Патофизиология
		Литическая инфекция	Латентная инфекция	
Вирус простого герпеса 1 типа	α	Эпителиальные клетки	Нейроны	Орофациальные инфекции, энцефалит
Вирус простого герпеса 2 типа	α	Эпителиальные клетки	Нейроны	Генитальные и неонатальные инфекции
Вирус ветряной оспы	α	Эпителиальные клетки	Нейроны	Ветряная оспа, опоясывающий лишай
Вирус Эпштейна–Барр	γ	В-клетки, эпителиальные клетки	В-клетки	Инфекционный мононуклеоз, лимфома, карцинома
Цитомегаловирус	β	Макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки	Макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки	Врожденные инфекции, ретинит, гепатит
Вирус герпеса человека 6 типа (А, В)	β	CD4+Т-клетки	Моноциты, макрофаги	Внезапная экзантема
Вирус герпеса человека 7 типа	β	Т-клетки	Т-клетки	Внезапная экзантема
Вирус герпеса человека 8 типа	γ	Лимфоциты, плазмацитоидные дендритные клетки	Лимфоциты, плазмацитоидные дендритные клетки	Саркома Капоши

Вирусные ХЭ имеют ряд отличий от бактериальных. Их характеризуют выраженный иммунный компонент воспалительной реакции (о чем свидетельствует значительное количество иммунокомпетентных клеток в очаге) и тенденция к развитию фиброзных и гиперпластических изменений ткани. Несмотря на наличие общих черт, вирус-

ные ХЭ имеют различные морфологические особенности в зависимости от этиологии. Так, цитомегаловирус производит цитопатический эффект на железистый эпителий и эндотелий сосудов. Он также может вызывать гранулематозное воспаление. Вирусы простого герпеса тропны к железам и строме эндометрия; они чаще всего вызывают заболевание в послеродовом периоде. Гистологические особенности ХЭ, вызванного вирусом папилломы человека, схожи с изменениями в клетках шейки матки при папилломавирусной инфекции, включая эндометриальную плоско клеточную метаплазию.

Однако причинно-следственные отношения в данной ситуации не совсем однозначные: определение патогена (в данном случае вирусного генома) в воспалительном очаге не всегда подтверждает его этиологическую значимость. Нередко длительная персистенция вирусного агента в полости матки способствует развитию местного иммунодефицита, что может создавать условие для возникновения вторичной активации других вирусных и бактериальных патогенов с формированием эндогенной бактериально-вирусной микст-инфекции. Получены данные, что частота смешанных (вирус-вирусных) инфекций с участием ВПГ, так и бактериально-вирусных у бесплодных женщин выше, чем у фертильных.

Среди женщин старшего репродуктивного возраста, страдающих ХЭ и бесплодием, описывают высокую распространенность *Human Herpes Virus 6* типа (HHV-6). В 2016 году итальянские исследователи получили данные о вирусе герпеса человека типа 6А (HHV-6А), вызывающего детскую розеолу и принимающего участие в развитии таких заболеваний, как пневмонит, миокардит, рассеянный склероз, поражения печени, синдром лекарственной гиперчувствительности, аутоиммунные расстройства и одна из форм ходжкинской лимфомы. HHV-6, как и прочие герпесвирусы, обладает спектром механизмов, позволяющих «уклоняться» от иммунного ответа. Этот тип способен стимулировать эффекторы врожденного иммунитета — секрецию таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β , фактор некроза опухолей (ФНО) α и ИФН- α , мононуклеарными клетками периферической крови. При этом HHV-6А дополнительно усиливает продукцию ИЛ-15, который в свою очередь способствует пролиферации NK-лимфоцитов. Важно, что усиление выработки провоспалительных цитокинов связано с подавлением HHV-6 синтеза ИЛ-2, что в последующем приводит к снижению активности Т-лимфоцитов. При этом продукция противовоспалительного ИЛ-10 (антагониста ИЛ-12) ассоциирована со сдвигом профиля Т-хелперов от Th1 (преимущественно клеточный ответ) к Th2 (преобладание выработки антител).

Механизмы противовирусного ответа при герпесвирусной инфекции весьма сложны: так, некоторые «защитные» молекулы, как, например, вышеупомянутый синдекан 1, способны при их избыточной секреции обеспечивать циркуляцию возбудителя внутри эндометрия, облегчая процесс адсорбции инфекта на клетках.

Итальянские специалисты при анализе маточных аспиратов выявили HHV-6A у 43% пациенток с первичным бесплодием неясной этиологии, но не у здоровых женщин контрольной группы. Иммунный ответ на вторжение вируса в слизистую оболочку матки развивался по описанному выше сценарию с выраженной активацией эндометриальных NK-лимфоцитов. Полученные результаты стали первым свидетельством того, что HHV-6A может быть важным фактором развития первичного бесплодия. Нередка клиническая ситуация, когда извращение иммунного ответа при вирусных ХЭ ведёт к присоединению других инфекционных агентов и развитию вирусно-бактериального хронического воспаления. Оно ассоциировано с неполноценностью первоначального ответа на внедрение возбудителя и по следующим каскадом цитокиновых реакций, приводящих к склерозированию ткани и нарушению в ней процессов ангио- и васкулогенеза. Также доказано, что HHV-6 способен нарушать имплантацию эмбриона. Подтверждением этому является его определение у 50% женщин с двумя и более неудачными переносами эмбриона в программах ВРТ.

Таким образом, представлены обоснования того, что HHV-6-инфекция может влиять на фертильность и исходы беременности.

Отдельные авторы расценивают хронический воспалительный процесс в полости матки как аутоиммунный, инициированный инфекцией и нередко протекающий как самостоятельный патологический процесс. Влияние иммунной системы на развитие и поддержание инфекционно-воспалительных процессов органов малого таза рассматривается относительно недавно. Дестабилизированная иммунная система на фоне вторичного иммунного дефицита является одной из ведущих причин развития и течения ХЭ. Под действием токсических факторов возникают подавление фагоцитарной активности лейкоцитов и фагоцитоз полиморфноядерными лейкоцитами по типу незавершенной реакции. Также происходит поликлональная Т-клеточная активация, которая провоцирует экспрессию в эпителиальных клетках антигенов системы тканевой совместимости человека (human leukocyte antigens, HLA). Изначально активированные лимфоциты приводят к развитию заболевания. Далее, даже после элиминации инфекционного агента, аутоантигены способствуют поддержанию воспалительного процесса.

В основе хронизации воспалительного процесса лежит нарушение сборки или «демонтажа» инфламмасом — мультибелковых комплексов, способствующих закреплению и поддержанию воспалительной реакции, сборка которых происходит в дендроцитах. Недезинтегрированные комплексы инфламмасом постоянно провоцируют воспалительную реакцию, стимулируя образование провоспалительных цитокинов.

Таким образом, в основе формирования хронического воспалительного процесса в полости матки можно выделить несколько факторов:

- 1) продолжительная стимуляция иммунокомпетентных клеток, обусловленная длительным существованием в половом тракте инфекционных агентов (один из основных);
- 2) повышенная выработка провоспалительных цитокинов;
- 3) сбой в работе местного и общего иммунитета; активация в эндометрии фиброза и склероза на фоне нарушения тканевого гомеостаза.

На следующем этапе хотелось бы представить спектр тех нарушений (в том числе рецептивных), которые нередко возникают при наличии воспалительных процессов в органах женской репродуктивной системы.

В результате возникновения хронического воспалительного процесса в яичниках, нарушается рецептивность клеток к ФСГ и ЛГ и функционирование аденилатциклазной системы, приводящие к нарушению передачи гормонального сигнала и формированию вначале нормо-, а затем — гипергонадотропного гипогонадизма. В результате нарушения фолликулогенеза и стероидогенеза — чаще преобладают ановуляторные циклы с персистенцией или атрезией фолликулов, а также овуляторные — с недостаточностью желтого тела (НЛФ-синдром). В качестве проявлений и осложнений наблюдаются различные варианты нарушения менструального цикла, а также бесплодие, невынашивание беременности (в том числе привычное), неудачные исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

В силу анатомических особенностей хронический оофорит нередко сочетается с хроническими сальпингитом и эндометритом. При сальпингите в первую очередь имеет место сочетание органического нарушения проходимости маточных труб совместно с их функциональными нарушениями за счет воспалительного процесса, нередко спровоцированного оперативными вмешательствами на матке, придатках, кишечнике (в том числе аппендэктомии), инвазивными диагностическими и лечебными процедурами (ГСГ, кимопертубацией, гидротубацией, диагностическими выскабливаниями), аборт и родов, а также другими триггерными факторами (см. табл. 1). Органические нарушения могут быть в виде:

- а) полной непроходимости труб для сперматозоидов за счет сальпингита, осложненного спаечным процессом;
- б) дефимбризации (деструкции ресничек) проходимых труб за счет сальпингита.

Также могут быть чисто функциональные нарушения маточных труб при сохраненной их проходимости и полноценных фимбриях за счет неадекватной рецептивности к половым стероидам (эстрогенам и прогестерону) и другим биологически активным лигандам: катехоламинам, ацетилхолину, простагландинам, кортизолу, окситоцину, нейропептиду Y, нейротензину, веществу P, вазоактивному кишечному полипептиду, ГАМК, эндотелину-1, гистамину, фактору активации тромбоцитов, аденозину, оксиду азота, ангиотензину II и др. В результате возникают нарушение сократительной способности маточных труб и подвижности ресничек, которые могут привести к бесплодию и внематочной беременности.

При хроническом эндометрите в эндометрии накапливаются Т- и NK-лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги и моноциты, которые вместе с плазматическими клетками и фибробластами зачастую формируют наблюдаемые при гистологическом исследовании инфильтраты вокруг желез функционального слоя. Эти клетки выделяют большое количество провоспалительных цитокинов и факторов роста при повышении уровня секреторного иммуноглобулина А и снижении продукции интерферонов (ИФН) α и γ . Для реализации подобных реакций важна роль продолжительного воздействия инфектов на такие элементы врожденного иммунитета, как толл-подобные рецепторы (TLR); их активация запускает само поддерживающийся аутоиммунный патологический процесс.

Такой несбалансированный иммунный ответ не способен полностью элиминировать инфекции и ограничить бактериально-вирусную колонизацию, что способствует поддержанию субклинического воспаления и невозможности полного восстановления ткани.

Для ХЭ также характерны очаговые склеротические изменения слизистой оболочки матки под действием хронического воспаления и/или в результате длительной персистенции инфектов. Это следствие изменения профиля экспрессии генов: современные исследования продемонстрировали, что продукты жизнедеятельности микроорганизмов способны регулировать некоторые из них посредством эпигенетических механизмов. Склероз и фиброз тканей эндометрия — результат «включения» активирующихся в условиях

гипоксии генов, что приводит к избыточной пролиферации фибробластов, активизации апоптоза функционального слоя и «выключения» генов, влияющих на ангиогенез. У 73% пациенток с ХЭ и репродуктивными расстройствами выявляют изменения гемодинамики в сосудах матки и малого таза. Дефицит капиллярных сетей вызывает компенсаторную васкулярную извилистость и, как следствие, повышенное сопротивление кровотоку. В результате прогрессируют фиброз стромы и склероз артерий, ишемия и гипоксия эндометрия. В таких условиях макрофаги продуцируют большое количество активных форм кислорода, вызывающих перекисное окисление липидов и повреждение клеточных мембран. Кроме того, провоспалительные цитокины активируют протромбиназу, что может привести к тромбозам, инфарктам и отслойке трофобласта при наступившей беременности.

У женщин с бесплодием и диагностированным ХЭ всё это может приводить к нарушению циклической трансформации и рецептивности эндометрия, включающее повреждение поверхностного эпителия слизистой тела матки, к снижению секреции гликоделина и маркера пролиферации Ki-67, выраженной экспрессии проапоптотического белка CPP32, к нарушению (отставанию) созревания пиноподий к моменту «окна имплантации» и к гиперэкспрессии ER α . Определяется смещение пика уровня экспрессии рецепторов к ER и PR в сторону поздней стадии пролиферации. При этом снижение экспрессии рецепторов к ER в меньшей степени по сравнению со снижением экспрессии рецепторов к PR. Именно нарушение рецепторного аппарата эндометрия объясняет то несоответствие толщины эндометрия к дню менструального цикла, которое очень часто можно диагностировать при выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза у пациенток с ХЭ.

На сегодняшний день известно более 30 эндометриальных белков, которые оказывают важное влияние на имплантацию и эффекты которых могут нарушаться при ХЭ. Один из них — гликоделин (альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ), CD68), играющий немаловажную роль в развитии эмбриона, локально подавляя иммунный ответ матери.

Однако наиболее значимым является нарушение рецептивности к прогестерону, которое приводит к ослаблению его эффектов, способствующих прогрессированию беременности: 1) децидуального преобразования эндометрия; 2) усиления разветвления эндометри-

альных желез; 3) гипертрофии эпителиоцитов и синтеза эндометриальных белков (плацентарного α -1-микроглобулина (ПАМГ), α_2 -микроглобулин фертильности (АМГФ) или гликоделина, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), инсулиноподобного белок-связывающего фактора роста (IGFBP-1 — insulin-like growth factor binding proteins), плацентарного протеина 12 (PP-12 — placental protein 12); 4) ингибирования опосредованной через Т-лимфоциты реакции отторжения плода (под влиянием прогестерона CD8⁺ Т-лимфоциты продуцируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор — PIBF).

Таким образом, при ХЭ с нарушением рецептивности к половым стероидам и другим репродуктивно значимым лигандам могут наблюдаться следующие патологические процессы:

- 1) нарушение пролиферации эндометрия («тонкий» эндометрий — ≤ 7 мм);
- 2) нарушение секреторного преобразования эндометрия (в том числе формирования полноценного «окна имплантации»);
- 3) при наступлении беременности — неадекватность эффектов прогестерона, способствующих пролонгированию беременности;
- 4) нарушение формирования плацентарного микробиома из-за избытка патогенов хронического эндометрита.

Всё это может приводить к НМЦ, бесплодию, невынашиванию (в том числе привычному) (у 60,5—86,7%), неудачным исходам программ ВРТ (до 56%), внутриутробной инфекции.

При наличии сочетания воспалительных очагов в яичниках и полости матки патогенез бесплодия и невынашивания беременности прежде всего можно объяснить с одной стороны — недостаточностью лютеиновой фазы с абсолютным дефицитом прогестерона, с другой — снижением рецептивности эндометрия даже при достаточном уровне прогестерона (состояние относительного дефицита прогестерона). Оба названные фактора или один из них приводят к неадекватной секреторной трансформации пролиферативного эндометрия (даже при условии наличия нормативных уровней и адекватных эффектах эстрогенов), что уменьшает вероятность имплантации бластоцисты, а при её имплантации — не запускаются в полной мере иммунные механизмы защиты трофобласта (за счет снижения синтеза прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ) после завершения имплантации).

4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПО УСТАНОВЛЕНИЮ ЭТИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННО- ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ В ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ

Основные направления диагностики можно представить в следующей последовательности:

- 1) определение воспалительных очагов в органах репродуктивной системы;
- 2) установление этиологии воспалительного процесса в органах РС
- 3) оценка наличия и степени функциональных нарушений в органах РС (в первую очередь — гормональной функции)
- 4) установление триггерных (пусковых, причинных) факторов (экзогенных и/или эндогенных), способствующих формированию инфекционного процесса.

Для создания полноценного лечебного направленного на ВЗОМТ комплекса необходима **диагностика всех имеющихся в органах репродуктивной системы воспалительных очагов** (в первую очередь вагинита, сальпингоофорита и эндометрита). С этой целью применяется целый арсенал диагностических подходов, который включает:

- 1) эхографию органов малого таза (диагностика оофорита, сальпингита, эндометрита);
- 2) магнитно-резонансную томографию;
- 3) световую микроскопию (диагностика цервицита, вагинита);
- 4) аспирационную биопсию эндометрия (пайпель-биопсию) — взятие материала на морфологическое (гистологическое и иммуногистохимическое исследование) (диагностика эндометрита);
- 5) гистероскопию — взятие материала на морфологическое (гистологическое и иммуногистохимическое исследование) (диагностика эндометрита);
- 6) диагностическую лапароскопию (определение оофорита, сальпингита);
- 7) гистеросальпингографию и ультразвуковая гистеросальпингоскопия (Эхо-ГСГ) (констатация эндометрита, сальпингита).

Для оценки выраженности хронического эндометрита особенную важность приобретает иммуногистохимическое исследование. Оно

также позволяет оценить наличие и выраженность функциональных нарушений в эндометрии (что в какой-то степени позволяет решать задачу, изложенную в п. 3). В первую очередь речь идет об определении экспрессии провоспалительных маркеров, рецепторов эстрогена и прогестерона в эндометрии (ER, PR), об оценке наличия и выраженности нарушений, касающихся факторов имплантации и иммунокомпетентных клеток.

В иммуногистохимическом исследовании хронического эндометрита применяется оценка:

- 1) цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+);
- 2) Т-хелперов (CD4+);
- 3) В-лимфоцитов (CD20+);
- 4) плазмоцитов (CD138+).

Выбор именно этих маркеров обусловлен их высокой диагностической значимостью у пациенток с бесплодием различного (в том числе инфекционного) генеза, невынашиванием беременности, при неэффективных циклах ВРТ, а также с гиперпластическими процессами в эндометрии.

Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+) верифицируются в клетки, зараженные вирусами или внутриклеточными патогенами. Именно данный маркер имеет высокую диагностическую значимость при оценке хронического воспаления в эндометрии при вирус-ассоциированных воспалительных процессах. В-лимфоциты (CD20+) играют важную роль в диагностике первично хронического эндометрита и обострении хронического воспалительного процесса в эндометрии бактериальной этиологии. В стромальном компоненте эндометрия они имеют диффузное или очаговое расположение, возможно их сочетание. Т-хелперы (CD4+) являются стимуляторами иммунного ответа за счет активации Т-лимфоцитов, В лимфоцитов, моноцитов, НК-клеток; имеют обратную связь с количеством CD8+. Нарушение соотношения с преобладанием количества CD8+ особенно характерно для цитомегаловирусной инфекции.

Плазмоциты (CD138+) образуются из В-лимфоцитов в ответ на стимуляцию патогеном при длительном течении хронического воспаления. Следует отметить, что количество В-лимфоцитов и плазмоцитов в эндометрии незначительно изменяется в течение менструального цикла. Кроме того, количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), В-лимфоцитов (CD20+) и плазмоцитов (CD138+) во второй фазе менструального цикла существенно не отличается от их количе-

ства в первой. На основании подобранной комбинации провоспалительных маркеров Г.Х. Толибовой и соавт. (2015) были разработаны и обоснованы иммуногистохимические критерии степени выраженности хронического эндометрита (табл. 5).

Таблица 5

Степень выраженности хронического эндометрита

Маркеры	Норма (кол-во клеток в поле зрения)	Слабовыраженный	Умеренно выраженный	Выраженный
CD 8+ (цитотоксические Т-лимфоциты)	До 10	> в 2 раза	> в 3 раза	> в 5 раз
CD 20 (В-лимфоциты)	До 3	> в 2 раза	> в 3 раза	> в 4–5 раз
CD 138 (плазмочиты)	0	Единичные клетки	> в 2–3 раза	> в 5 раз
CD 4+ (Т-хелперы)	До 10	Имеют обратную связь с количеством CD 8		

Категорически недопустима оценка ХЭ с использованием только одного маркера (CD138+), так как при его обострении имеют место фибропластические изменения, склероз и фиброз стромального компонента, при которых клетки плазматического ряда с помощью ИГХ могут не определяться. Указанные изменения особенно характерны при длительном течении ХЭ, в случаях бактериально-вирусной микст-инфекции, при нарушении и незавершенности В-бластической трансформации В-лимфоцитов (CD20+) — предшественников плазмочитов (CD 138+).

При этом клинические проявления (по данным гистероскопии и УЗИ) могут свидетельствовать о наличии воспалительного процесса в полости матки. Результаты гистологического исследования биоптата при этом подтверждают фиброз стромального компонента и склероз сосудистого русла, наличие мононуклеарных инфильтратов. Однако при иммуногистохимическом исследовании плазмочиты (CD138+) не определяются, в результате чего диагноз «хронический эндометрит» ошибочно не подтверждается.

Кроме идентификации маркёров ХЭ, с помощью иммуногистохимии можно также исследовать:

1. Сосудистый компонент эндометрия — эндотелиальный фактор роста (VEGF A, CD34), являющийся маркёром ангиогенеза и значи-

мым диагностическим критерием для оценки состояния стромального компонента эндометрия.

2. У пациенток, инфицированных вирусами герпеса, папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска, целесообразно провести исследование, позволяющее выявить экспрессию белка p16 (p16INK4a) на поверхности эпителиальных клеток. Белок p16 является биологическим маркером начала канцерогенеза — повышение его экспрессии наблюдается при предраковых изменениях и может рассматриваться как непрямой маркер активной онкогенной экспрессии онкогенных вирусов (например, выявляется при переходе ВПЧ из эписомальной формы в интегрированную). Определение экспрессии белка p16 позволяет с высокой точностью обнаружить риск развития рака эндометрия и шейки матки, своевременно поставить диагноз и назначить лечение. Определение уровня экспрессии позволяет выявить степень нарушения пролиферации, сопутствующей опухолевому росту, способность опухоли к инвазии и метастазированию. В норме в эндометрии экспрессии p16ink4a отсутствует или незначительная (менее 5%).

3. Важным критерием при ХЭ является определение рецептивности к половым стероидам. Исходы хронического воспаления не всегда являются обратимым процессом в связи с формированием фиброза и склероза, что приводит к нарушению рецепторного профиля эндометрия и в результате этого — к эндометриальной дисфункции. Снижение экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов на фоне хронического эндометрита является одним из основных диагностических критериев нарушения морфофункционального состояния эндометрия. При наличии хронического эндометрита определяются нарушения экспрессии рецепторов ER и PR в строме эндометрия.

При умеренно выраженной и выраженной степени хронического эндометрита отмечается неравномерное снижение и практически полное отсутствие экспрессии рецепторов ER и PR в фибропластически измененной строме эндометрия.

Исходя из представленных позиций, можно сформировать диагностические подходы по **установлению этиологии воспалительного процесса** в органах женской репродуктивной системы. С этой целью в лабораторной практике традиционно используются прямые и косвенные (серологические) лабораторные тесты.

Из прямых тестов для идентификации большинства патогенов наибольшей аналитической чувствительностью и специфичностью об-

ладают тесты амплификации нуклеиновых кислот (ТАНК): полимеразная цепная реакция (ПЦР), ПЦР в реальном времени — real-time ПЦР (т/с Фемофлор-16 или -17), лигазная цепная реакция (ЛЦР), реакция транскрипционной амплификации (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification — NASBA) и др. Их использование необходимо при оценке вирусных и бактериальных (в том числе, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*) патогенов. При некоторых инфекциях (например, трихомонадной — *Trichomonas vaginalis*) целесообразно применение культурального теста.

Однако для установления этиологии воспалительного процесса в том или ином биотопе с использованием прямых тестов, на наш взгляд, необходимо соблюсти очень важный принцип — оценку патогенов необходимо проводить посредством взятия материала исключительно из данного биотопа, в котором имеет место воспалительный очаг, так как возникновение инфекционного процесса в одном органе (биотопе) репродуктивной системы (например, в яичниках или полости матки) не обязательно предполагает его возникновение в другом (особенно в цервикальном канале). Об этом было обсуждение в предыдущей главе со ссылкой на рис. 15, где были представлены варианты формирования воспалительных очагов и нахождения патогенов в женской репродуктивной системе в зависимости от хронизации инфекции. Из данного рисунка следует, что в случае формирования хронических воспалительных очагов по вариантам 8 и 9 — взятие материала из данных биотопов для определения патогенов практически невозможно за исключением редких случаев получения биоматериала при выполнении какого-либо оперативного вмешательства с использованием лапароскопии или лапаротомии. При этом даже получение материала из полости матки с помощью аспирационной биопсии (пайпель-биопсии) не гарантирует объективность оценки этиологии данных воспалительных очагов. При варианте 7 исследование взятого с помощью пайпель-биопсии материала с большой вероятностью поможет определить набор патогенов, участвующих в формировании очагов. При вариантах 5 и 6 мы можем предположить участие одних и тех же патогенов в возникновении всех (в том числе сальпингоофорита) очагов и ограничиться их определением в вагинальных и цервикальных соскобах. Исследование материала из вагины и цервикального канала (традиционно используемое в практическом здравоохранении) при 7, 8 и 9 вариантах чаще всего не будет объективным в определении этиологии данных воспалительных очагов.

Таким образом, современные возможности оценки микробиоценоза биотопов женской репродуктивной системы и определения этиологии воспалительных очагов оптимально можно представить следующим образом:

Использование прямых тестов:

1. Оценка микробиоценоза вагины и цервикального канала:

а) световая микроскопия окрашенных мазков;

б) ТАНК — т/с Фемофлор-16 или -17 (микробиоценоз вагины);

в) ТАНК — оценка отдельных патогенов (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*);

г) культуральный тест (ЖПС) — *Trichomonas vaginalis*.

2. Оценка микробиоценоза полости матки: (взятие материала с помощью аспирационной биопсии):

а) ТАНК — т/с Фемофлор-16 или -17 (исследование микробиоценоза; однако требуется отработка нормативов!);

б) ТАНК — оценка отдельных патогенов (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*);

в) культуральный тест (ЖПС) — *Trichomonas vaginalis*

Оценка микробиоценоза маточных труб и яичников на данном этапе с использованием прямых тестов не представляется возможной из-за сложности взятия материала непосредственно из данных биотопов (за исключением биопсийного и операционного).

Из лабораторных методов не теряет свою значимость использование микроскопического исследования влагиалищного и цервикального соскобов, окрашенных метиленовым синим, по Граму или Романовскому—Гимзе, с помощью которых обнаруживают «ключевые клетки», элементы дрожжеподобных грибов (почкующиеся клетки, псевдомицелий), а также проводится оценка отдельных патогенов (нейссерий, влагиалищных трихомонад) и определяется лейкоцитарная инфильтрация слизистых (рис. 24).

Однако более точное определение разновидностей эндогенной инфекции возможно только с использованием real-time PCR (тест-система «Фемофлор» — предпочтительно 16 или 17; основные разновидности представлены в табл. 6). Основными критериями постановки диагноза в вагинальном биотопе является уменьшение количества нормофлоры (<80%) и увеличение бактериальных условных патогенов (20%) при нормативном (<10⁴ КОЕ) или избыточном количестве грибов рода *Candida*. Алгоритм оценки и протоколы исследования в т/с Фемофлор-16 по вагинальному биотопу представлены на рис. 25 и 26.

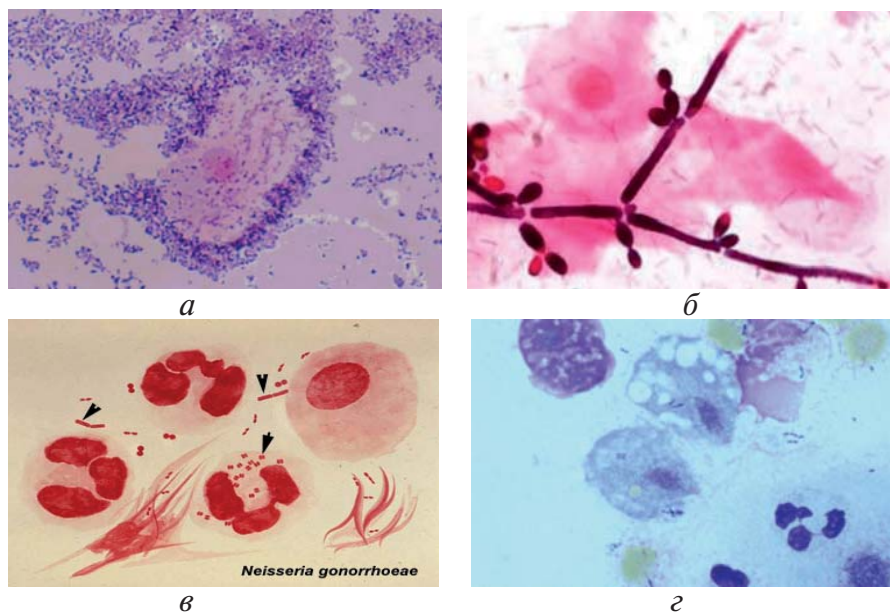


Рис. 24. Микроскопия окрашенных мазков: *а* — «ключевая» клетка; *б* — элементы (псевдомицелий) грибов; *в* — незавершенный фагоцитоз при нейссеральной инфекции (*Neisseria gonorrhoeae*); *г* — *Trichomonas vaginalis*

Таблица 6

Группы патогенов, выявляемые в тест-системах Фемофлор-8, Фемофлор-16 и Фемофлор Скрин (сравнительная характеристика ПЦР-систем)

Группы патогенов	Состав определяемых групп патогенов	Фемо-флор-8	Фемо-флор-16	Фемо-флор Скрин
Состояние нормофлоры	<i>Общая бактериальная масса</i>	+	+	+
	<i>Lactobacillus</i> spp. / Внутренний контроль (ВК)	+	+	+
Аэробные микроорганизмы	Сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	+	+	
	<i>Streptococcus</i> spp.	+	+	
	<i>Staphylococcus</i> spp.		+	
Анаэробные микроорганизмы	<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp.	+	+	+
	<i>Eubacterium</i> spp.	+	+	

Окончание таблицы 6

Группы патогенов	Состав определяемых групп патогенов	Фемо-флор-8	Фемо-флор-16	Фемо-флор Скрин
	<i>Sneathia</i> spp. + <i>Leptotrihia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp.		+	
	<i>Megasphaera</i> spp. + <i>Veillonella</i> spp. + <i>Dialister</i> spp.		+	
	<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp.		+	
	<i>Mobiluncus</i> spp. + <i>Corynebacterium</i> spp.		+	
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.		+	
	<i>Atopobium</i> vaginae		+	
Группа микоплазм	<i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i>	+	+	+
	<i>Ureaplasma</i> spp. (<i>urealyticum</i> + <i>parvum</i>)		+	+
Грибы	Грибы <i>Candida</i> spp. / Контроль взятия материала (КВМ)	+	+	+
Патогены	<i>Trichomonas vaginalis</i> / <i>Neisseria gonorrhoeae</i> / <i>Chlamydia trachomatis</i> / БК			+
	Herpes simplex virus 2 / Cytomegalovirus / Herpes simplex virus 1 / БК			+

*spp. — широкая группа микроорганизмов, которая относится к данному роду, но может не соответствовать полностью роду в его систематическом понимании.

Для исключения наиболее значимых в запуске эндогенной инфекции отдельных патогенов — исследование отделяемого из половых путей в тестах амплификации нуклеиновых кислот (ТАНК) на *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*), а также проведение культурального теста (посев на жидкую питательную среду) на *Trichomonas vaginalis*. Культуральный тест на влагалищную трихомонаду предпочтителен из-за многочисленных случаев ложноотрицательных ПЦР-тестов по невыясненным на данный момент причинам (неадекватность применяемых праймеров, изменчивость генома трихомонад и др.).

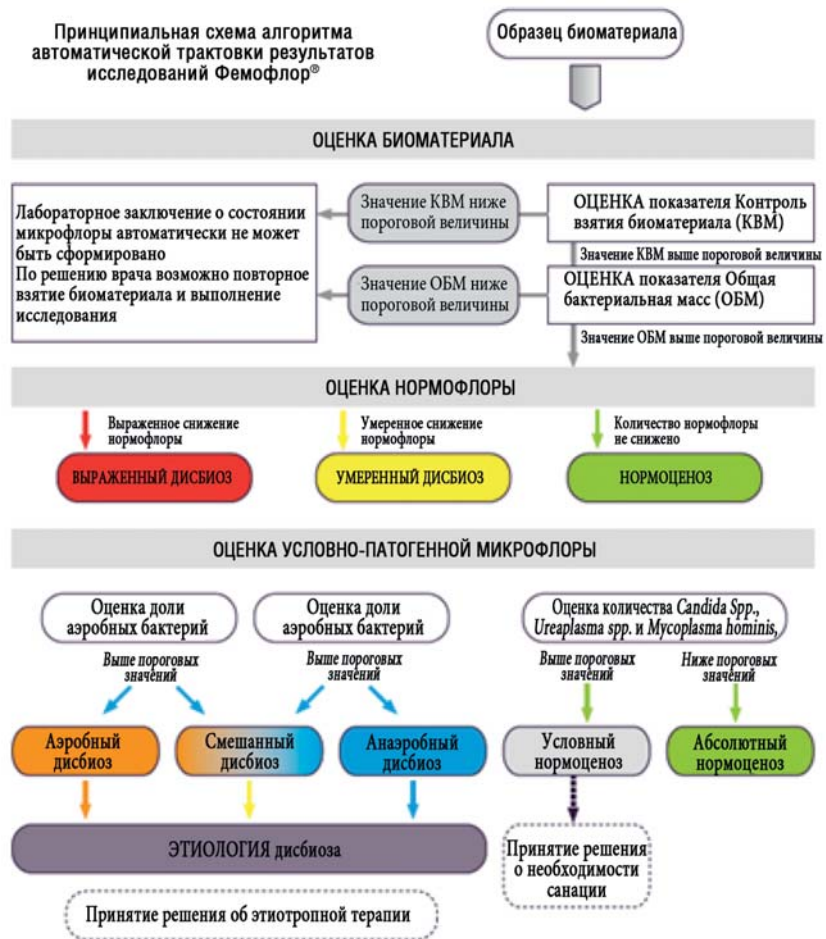


Рис. 25. Алгоритм формирования заключения для женщин репродуктивного возраста в т/с Фемофлор (вагина)

Использование бактериологического культурального метода исследования, который широко распространен в практике врачей акушеров-гинекологов, по причине сложности культивирования облигатных анаэробов и вероятности получения ложно отрицательных результатов, при постановке диагноза имеет второстепенное значение и может быть использован в научных исследованиях, а также при подозрении на смешанную инфекцию.

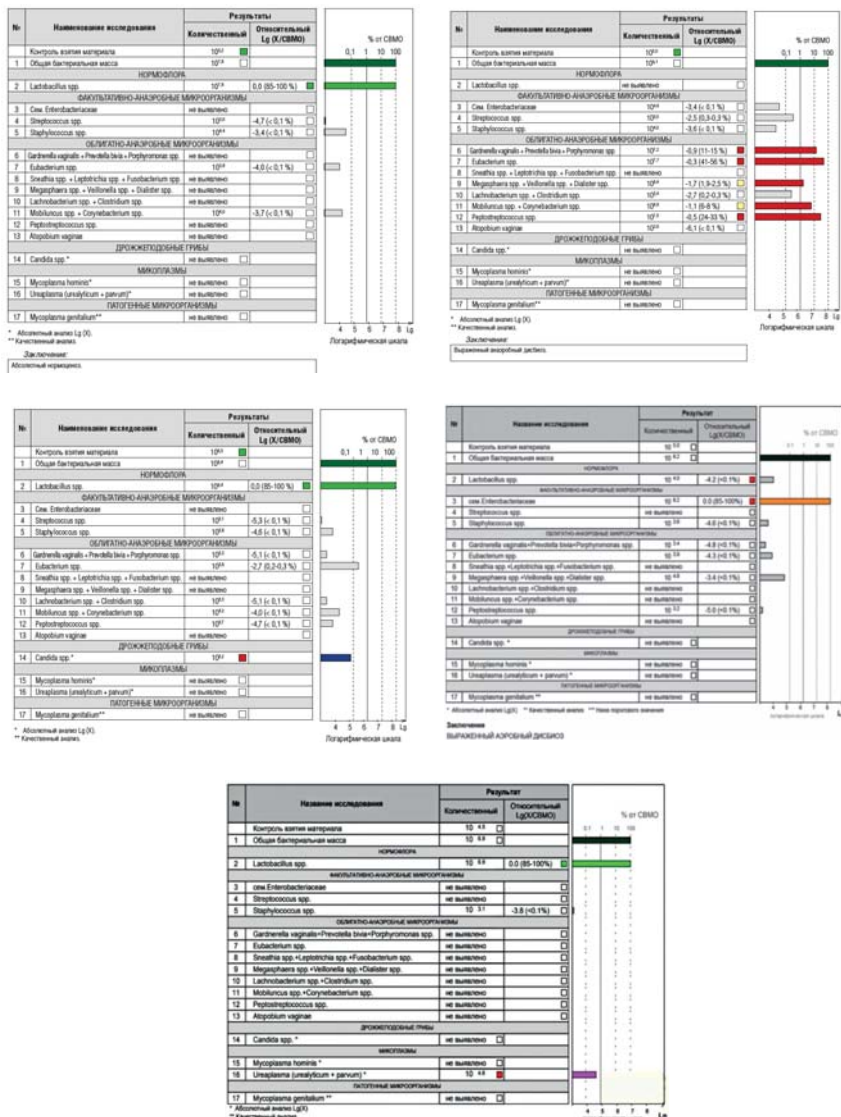


Рис. 26. Протоколы оценки микробиоценоза влагалища в т/с Фемофлор-16: а — абсолютный нормоценоз; б — выраженный анаэробный дисбактериоз влагалища; в — кандидозный дисбиоз влагалища; г — выраженный аэробный дисбактериоз влагалища; д — случай с идентифицированными микоплазмами

Проведение культурального (бактериологического) исследования показано для идентификации наиболее значимых в этиологии урогенитального аэриобиоза патогенов (в том числе *Streptococcus agalactiae*), а также для определения чувствительности к антибиотикам и бактериофагам. В качестве клинического материала целесообразно использовать отделяемое из влагалища и аноректальной области, кал (анализ кала на дисбиоз) а также свободно выпущенную мочу.

В табл. 7 представлена дифференциальная диагностика основных разновидностей эндогенной инфекции (урогенитального анаэриобиоза и урогенитального аэриобиоза) с учетом клинико-лабораторных критериев.

Таблица 7

Дифференциальная диагностика урогенитального анаэриобиоза и урогенитального аэриобиоза

Признак	УГАН	УГАэ
Вагинальное отделяемое	Гомогенно беловато-серое, часто с неприятным «рыбным» запахом	Желтоватое или желто-зеленое, иногда с гнилостным запахом
Слизистая оболочка влагалища	Бледно-розового цвета	Выраженная гиперемия с петехиальными высыпаниями и поверхностными эрозиями
рН вагинального отделяемого	>4.5	Повышен, обычно >6.0
Аминотсст	Положительный	Отрицательный
Сукцинат в вагинальном отделяемом	Повышен	Норма
Результат микроскопического исследования	Выраженный дефицит лактобацилл; ключевые клетки (+). немного лейкоцитов или их отсутствие; предполагают наличие: <i>Gardnerella</i> spp., <i>Mobiluncus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Prevotella</i> spp.	Выраженный дефицит лактобацилл; обильное количество колиформных бацилл и/или кокковой микрофлоры, частично в цепи; обильное количество лейкоцитов, частично токсичных; парабазальные эпителиоциты
Культуральное н/или молекулярно-биологическое исследование в режиме реального времени	Идентификация преимущественно облигатно анаэробных и микроаэрофильных микроорганизмов: <i>Gardnerella</i> spp., <i>Atopobium</i> spp., <i>Mobiluncus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp. and <i>Prevotella</i> spp. и др.	Идентификация преимущественно факультативно-анаэробных микроорганизмов: <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> . <i>Enterococcus</i> spp. и др.

При вирусной герпетической инфекции (1, 2, 4 и 5 типов) достаточно информативными являются серологические тесты т.к. обнаружение патогенов прямыми тестами в соответствующих доступных для исследования биотопах не доказывает их участие в формировании данных воспалительных очагов. Это прежде всего тесты, подтверждающие активность хронической вирусной герпетической инфекции: IgG к предранним белкам — *Herpes* 1, 2, 5 (CMV) типов, IgG к ранним белкам вируса Эпштейна–Барр (*Herpes* 4 типа). В качестве альтернативы возможно определение IgA к HSV-1, HSV-2, CMV.

Специфические иммуноглобулины класса М ко всем типам (1, 2, 4 и 5) вируса герпеса являются показателем первичной (свежей) инфекции. При этом ещё информативно нарастание их титра и определение авидности — прочности связи антител с антигенами (для первичного процесса характерна низкая авидность: ИА 15–50%). При хронизации герпетической инфекции (независимо от наличия или отсутствия реактивации) обычно определяются специфические IgG к определенному типу вируса герпеса (CMV, HSV-1, HSV-2), а также IgG к капсидному и ядерному антигенам вируса Эпштейна–Барр (*Herpes* 4 типа) и наличие высокоавидных антител класса G (ИА $\geq 50\%$)

С учетом рекомендаций ВОЗ (WHO, 2013) при подозрении на восходящую урогенитальную хламидийную инфекцию целесообразно определение IgG и IgA к *Ch. trachomatis* в сыворотке крови. Однако подтверждение активности указанных инфекций далеко не всегда может свидетельствовать об их участии в формировании воспалительных очагов в органах малого таза.

В клинической практике чаще встречаются осложненные формы хламидийной инфекции в виде развития бесплодия, ВЗОМТ, реактивного артрита, экстрагенитальной беременности, когда возбудитель находится в верхних отделах репродуктивного тракта и не попадает в соскобный материал и в связи с этим не может быть идентифицирован даже такими высокочувствительными и высокоспецифичными методами, какими являются ТАНК. В этом случае для успешной диагностики необходимо применять одновременно два метода (ТАНК и серологический). При этом чаще всего предпочтение отдается косвенным (серологическим) тестам (определение специфических антихламидийных IgG и IgA) так как нередко при парной постановке прямого и косвенного тестов положительный результат получается исключительно по серологическому исследованию при отрицательном ПЦР, что отражает общие закономерности формирования иммунного

ответа при данном инфекционном процессе и подтверждает недоступность возбудителя для исследования при восходящей инфекции.

Однако при проведении серологических исследований необходимо учитывать следующие важные условия: 1) не всегда при хламидийной инфекции имеет место определяемый серологическими тестами адекватный Th2-иммунный ответ; особенно это проявляется диссономом при положительных результатах у половых партнёров внутри семейных пар; 2) серологические тесты могут быть информативны только в случае их первичного проведения (до антибиотикотерапии); после лечения их результаты интерпретировать становится достаточно сложно; 3) достоверность результатов во многом определяется качеством применяемых тест-систем, которое, в свою очередь, зависит от особенностей технологического процесса по синтезу или очистке используемого антигена: крайне необходимо применять характерный только для *C. trachomatis* видоспецифический белковый антиген, не дающий перекрёстных реакций с антителами против антигенов других видов хламидий семейства *Chlamydiaceae* (из рода *Chlamydia* и рода *Chlamydophila*); в качестве конъюгата чрезвычайно важно применять фосфатазно-щелочной, который на порядок чувствительней пероксидазного. Однако большинство используемых отечественных и зарубежных тест-систем не отвечают указанным требованиям. Кроме того, в инструкциях к ним эти принципиальные позиции чаще всего умалчиваются и не освещаются производителем.

Не рекомендуется (согласно клиническим рекомендациям) применять метод выделения *C. trachomatis* в культуре клеток в рутинных исследованиях, метод прямой и непрямой иммунофлюоресценции (ПИФ и НИФ), микроскопический и морфологический методы. Не рекомендовано также применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики и лечения хламидийной инфекции.

В последние годы большое внимание уделяется для диагностики aberrантных форм хламидий определению белка теплового шока (БТШ) хламидии hsp60 — *heat shock protein* 60 кДа (Chsp60), а также специфических к нему антител (анти-БТШ антител). Однако они являются niskоспецифичными из-за доказанной 50% гомология Chsp60 с таким же белком человека (hsp-60), который является мембранным белком стрессового клеточного ответа и синтезируется в ответ на различные физические, химические и физиологические воздействия. У человека в норме он входит в состав митохондрий и отвечает за сборку,

транспорт и регуляцию АТФ-азной активности. Экспрессировать hsp-60 способны также все бактерии, входящие в состав микробиоценозов, и другие клетки в процессе своего нормального функционирования.

Очень важным в плане оценки клинической ситуации является аспект эндокринных нарушений, которые могут с одной стороны — быть следствием воспалительных процессов в органах репродуктивной системы, с другой — быть триггером эндогенных инфекций в системе гонадостата с формированием воспалительных очагов и способствующих возникновению или усугублению эндокринных дисфункций в пределах этой системы.

Таким образом, оценка эндокринного статуса может решать одновременно две задачи: 1) определение эндокринной дисфункции в системе гонадостата, как следствие формирования воспалительных очагов; 2) диагностика эндокринной патологии (сахарного диабета, заболеваний надпочечников, щитовидной железы и др.), не связанной с репродуктивной системой, однако способствующей запуску урогенитальной эндогенной инфекции (см. табл. 1), которая, в свою очередь, может вызывать или усугублять гормональную дисфункцию органов РС.

Таблица 8

Основной спектр гормонов, наиболее значимый при эндокринной патологии у женщин репродуктивного возраста

АКТГ	Прогестерон (ПРГ)	Тироксин свободный (FT4)
Кортизол	Пролактин (ПРЛ)	Тироксин общий (ТТ4)
17-ОН-ПРГ	СТГ	Трийодтиронин свободный (FT3)
ДГЭА, ДГЭА-S	Тестостерон общий (ТТ)	Трийодтиронин общий (ТТ3)
ФСГ	Тестостерон свободный (FT)	Паратгормон
ЛГ	ТТГ	АМГ
Эстрадиол (Е2)	Инсулин	ДГТ

Исходя из вышесказанного, наиболее значимой в плане проведения диагностического процесса эндокринной патологией являются заболевания щитовидной железы (синдром гипотиреоза и тиреотоксикоза), сахарный диабет, заболевания надпочечников (гипер- и гиподисфункции по ГК и МНК), синдрома гиперандрогенемии (СПКЯ, ВДКН), синдрома гиперпролактинемии, различных вариантов гипогонадизма, нарушений менструального цикла (гипо- и гиперменструальный синдром) — не являющихся проявлением указанных синдромов и других эндокринопатий.

Диагностический поиск (кроме оценки клинико-анамнестических данных) должен включать определение уровней гормонов в сыворотке крови (табл. 8), а также целый спектр современных методов визуализации и топической диагностики (УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфию, позитронно-эмиссионную томографию — ПЭТ и др.)

Оптимально исследование проводить в пределах одного менструального цикла с учетом фазы и сочетать с динамическим УЗ-мониторингом фолликула. Условно исследование можно разделить на 4 этапа.

На 1-м этапе (примерно в диапазоне 4-9 дней менструального цикла при его 28-дневной общей продолжительности) целесообразно произвести забор крови на исследование на основные гормоны: ФСГ, ЛГ, ПРЛ, тестостерон общий и свободный, 17-ОН-ПРГ, кортизол, ДГЭА-S, Е2, ТТГ, FT4, FT3 и на антитела (АТ к ТПО, АТ к тиреоглобулину), При наличии потребности в исследовании на АМГ — забор крови производится на 2-й день (от начала менструаций). Уровни некоторых из них (17-ОН-ПРГ и ПРЛ) важно исследовать в диапазоне фолликулиновой фазы.

На 2-м этапе (в диапазоне 11–13 дней менструального цикла) — УЗИ органов малого таза, основные задачи которого — оценка размера доминантного фолликула (при его наличии) и роста эндометрия.

На 3-м этапе (примерно в диапазоне 19–21 дней менструального цикла) — УЗ-досмотр органов малого таза с целью динамической этапной оценки тех же показателей.

На 4-м этапе (в диапазоне 22–24 дней цикла) при отсутствии овуляции — очередной УЗ-досмотр с целью констатации поздней овуляции и оценки роста эндометрия; при наличии овуляции с формированием желтого тела на 3-м этапе — исследование крови на ПРГ, ПРЛ, ЛГ (оценка желтого тела и его регуляции).

В качестве подтверждения/исключения эндокринопатий бывает крайне целесообразно проведение гормональных проб, основными из которых являются:

- 1) проба с прогестагенами (прогестероновая проба);
- 2) проба с эстрогенами и прогестагенами;
- 3) проба с гонадотропином;
- 4) проба с кломифеном (кломифен-цитратом, кломидом);
- 5) проба с гонадолиберином (люлиберипом);
- 6) малая дексаметазоновая проба (малый тест Лиддла);
- 7) проба с ХГЧ;
- 8) дексаметазоновая проба большая (большой тест Лиддла);

- 9) проба с 6- дневным подавлением дексаметазоном при гиперандрогении;
- 10) тест с АКТГ (синактеном-депо);
- 10) проба на толерантность к глюкозе;
- 11) проба на толерантность к глюкозе и скрытую инсулинорезистентность (оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с определением инсулина) и другие (по показаниям).

При подтверждении урогенитальной эндогенной инфекции очень важным условием успешного её купирования является установление и устранение других (кроме рассмотренных эндокринопатий) триггерных (пусковых, причинных) факторов (экзогенных и эндогенных), способствующих формированию инфекционного процесса (см. табл. 1).

Из эндогенных факторов ключевую роль играет межбиотопное взаимодействие, в основе которого в норме и при патологии имеет место бактериальная транслокация (БТ) и эндотоксинемия — прохождение бактерий и их токсинов (речь идет о ЛПС грамотрицательных бактерий) через слизистый барьер других биотопов (преимущественно кишечника и ротоглотки) в кровоток и/или лимфоток, а затем — в урогенитальный (рис. 27).



Рис. 27. Взаимодействие микробиоты урогенитального биотопа с другими биотопами у женщин

Процессы межбиотопного взаимодействия, БТ и ЛПС в определенных количествах присутствуют всегда. Нарушение баланса поступления и элиминации вызывает как минимум сочетание трёх таких факторов, как:

- 1) увеличение проницаемости слизистой оболочки;
- 2) неконтролируемый рост условно-патогенной микрофлоры и изменением её нормального состава;
- 3) нарушение местного иммунитета.

При нарушении микробиоценоза и формировании эндогенной инфекции в кишечном и/или назофарингеальном биотопах создаются предпосылки для БТ и эндоксинемии в урогенитальный биотоп, что способствует возникновению в нём эндогенной инфекции.

В связи с этим оценка микробиоценоза кишечника и ротоглотки, а также своевременная его коррекция при различных вариантах нарушения имеют ключевое значение в купировании инфекционного процесса в женской репродуктивной системе.

Для оценки микробиоценоза гастроинтестинального биотопа на современном этапе применяется бактериологический и молекулярно-генетический методы. Предпочтение отдается последнему (тест-системе Колонофлор-8 и -16) так как он позволяет определить весь спектр бактерий, находящихся в составе микробиоты кишечника. Протокол данного исследования (Колонофлора-16) с нормативными показателями (вариант нормоценоза) обозначен в табл. 9.

Таблица 9

Оценка биоценоза кишечника в тест-системе Колонофлор-16 (протокол)

Показатель	Референсные значения, коп./мл
Общая бактериальная масса	$10^{11} - 10^{13}$
<i>Lactobacillus</i> spp.	$10^7 - 10^8$
<i>Bifidobacterium</i> spp.	$10^9 - 10^{10}$
<i>Escherichia coli</i>	$10^6 - 10^8$
<i>Bacteroides</i> spp.	$10^9 - 10^{12}$
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	$10^8 - 10^{11}$
Соотношение <i>Bacteroides</i> spp. / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,01–100
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Допустимо любое количество
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Допустимо любое количество до 10^{11}

Показатель	Референсные значения, коп./мл
<i>Enterococcus</i> spp.	Не более 10^8
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	Не более 10^4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Не более 10^4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Не более 10^4
<i>Candida</i> spp.	Не более 10^4
<i>Staphylococcus aureus</i>	Не более 10^4
<i>Clostridium difficile</i>	Не обнаружено
<i>Clostridium perfringens</i>	Не обнаружено
<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	Не более 10^4
<i>Citrobacter</i> spp.	Не более 10^4
<i>Enterobacter</i> spp.	Не более 10^4
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Не обнаружено
<i>Parvimonas micra</i>	Не обнаружено
<i>Salmonella</i> spp.	Не обнаружено
<i>Shigella</i> spp.	Не обнаружено

Для оценки нарушений назофарингеального микробиоценоза применяются бактериологический метод и ТА НК (ПЦР, секвенирование в том числе NGS-секвенирование гена 16S рРНК). Чаще всего в практическом здравоохранении используют бактериологический посев отделяемого из ротоглотки на условно-патогенную микрофлору, который предполагает выявление типа патогенного микроорганизма, вызвавшего клиническую симптоматику эндогенной инфекции в данном биотопе. При посеве на питательную среду определяют только грибы или бактерии. Для идентификации вирусов требуется ПЦР исследование.

Обнаруженные патогенные микроорганизмы идентифицируют в следующем виде:

- 1) тип возбудителя инфекции;
- 2) степень роста на питательной среде (отсутствующая, средняя, высокая);
- 3) степень чувствительности к разным видам антибиотиков или фунгицидных средств (низкая, средняя, высокая). Проверку на степень чувствительности к препаратам проводят только в том случае,

если наблюдается высокая степень роста микрофлоры на питательной среде. Если же он отсутствует или находится в средних пределах, это свидетельствует о размножении бактерии или грибка в нормативных количествах, не значимых в плане формирования эндогенной инфекции ротоглотки и минимальной транслокацией в урогенитальный биотоп.

Определение остальных триггерных (причинных) факторов (см. табл. 1) запуска эндогенной инфекции (внешних и внутренних) с формированием дисбиоза и воспалительных очагов включает обследование у смежных специалистов для выявления остальной (терапевтической, неврологической, иммунной и др.) патологии, требующей коррекции в смежных специалистов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функционирование женской репродуктивной системы зависит от рецептивности к гормональным регулирующим сигналам и пострецепторных механизмов их передачи, которые могут нарушаться при формировании воспалительных очагов. Решение данной клинической проблемы напрямую зависит от степени хронизации инфекционного процесса, обратимости повреждения и полноты восстановления клеточного состава репродуктивных органов. Всё это, в свою очередь, зависит от своевременно проведенной адекватной диагностики с определением полного спектра патогенов, а также триггерных факторов, участвующих в формировании инфекционного процесса.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. № 3. 21 с. [Электр. ресурс]. URL: [http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-3/Articles/BondarenkoVM\(2013-3\).pdf](http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-3/Articles/BondarenkoVM(2013-3).pdf).
2. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. 88 с.
3. Бондаренко В.М., Бондаренко К.Р. Эндотоксинемия в акушерско-гинекологической практике // TERRA MEDICA. 2014. № 2. С. 4–8.
4. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в физиологии и патологии человека // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2012. № 3. 7 с. [Электр. ресурс] URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2012-3%20/Articles/3Bondarenko-Lihoded.pdf>.
5. Бондаренко К.Р. Поздние акушерские осложнения, ассоциированные с грамотрицательными инфекциями. Патогенез, клиника, диагностика, и профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017. 48 с.
6. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Гильмутдинова Ф.Г. и др. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. 490 с.
7. Висмонт Ф.И. Воспаление (патофизиологические аспекты): учебно-методическое пособие. Мн.: БГМУ, 2006. 48 с.
8. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2 / пер. с англ. М.: БИНОМ, 2011. 696 с.
9. Гинекология. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие / под ред. В.Е. Радзинского. 3-е изд., перераб. и доп. 2020. 552 с.

10. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1008 с.
11. Гриценко В.А., Иванов Ю.Б. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенных бактериальных инфекций // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2009. № 2. С. 35–39.
12. Гриценко В.А., Рищук С.В., Важбин Л.Б. и др. Презентация методических рекомендаций ВОЗ по трихомонадной инфекции с комментариями авторов // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2015. № 1. 22 с. [Электр. ресурс] URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-1/Articles/VAG-2015-1.pdf>.
13. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / под ред. В.А. Исакова. СПб.: СпецЛит, 2013. 670 с.
14. Карахалис Л.Ю., Кононенко Т.С., Жигаленко А.Р. Место вируса в репродуктивном здоровье женщин // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 14. С. 185–192. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-185-192>.
15. Кахиани М.И., Толибова Г.Х., Кахиани Е.И. и др. Диагностика и лечение хронического эндометрита: учебное пособие СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2021. 44 с.
16. Ковалева Ю.В. Анатомия, физиология и нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы у женщин: учебно-методическое пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. 56 с.
17. Колмык В.А. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом: автореф. дис....канд. мед. наук. СПб., 2019. 28 с.
18. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С. и др. Репродуктивная эндокринология / пер. с англ. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко М.: ООО «Рид Элсивер», 2011. 416 с.
19. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Репродуктивная эндокринология / пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ООО «Рид Элсивер», 2011. 416 с. (Серия «Эндокринология по Вильямсу»).
20. Липова Е.В., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю. и др. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой

- у женщин репродуктивного возраста (клинико-лабораторная диагностика): пособие для врачей. М., 2009.
21. Литвицкий П.Ф. Патифизиология: руководство к занятиям: учебно-методическое пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 128 с.
 22. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Калугина М.Ю., Горелов А.В., Чугунова О.Л. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа // Архивъ внутренней медицины. 2016. № 1 (27). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-ob-infektsii-vyzvannoy-virusom-gerpessa-cheloveka-6-tipa>
 23. Меньшиков В.В. Обеспечение аналитической достоверности лабораторной информации. Клинические рекомендации Ассоциации специалистов и организаций лабораторной службы. М., 2015. 54 с.
 24. Новицкий В.В., Уразова О.И. Патифизиология. Руководство к практическим занятиям: учебно-методическое пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 336 с.
 25. Носарева О.Л. Степовая Е.А., Шахристова Е.В. Биохимические функции гормонов: учебное пособие. Томск: Изд-во СибГМУ, 2021. 73 с.
 26. Осколок Л.Н., Порядин Г.В. Основные механизмы повреждения клеток: учебное пособие. Москва: Изд. ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова», 2016. 55 с.
 27. Подопригора Г.И., Кафарская Л.И., Байнов Н.А. и др. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патифизиологические аспекты // Вестник РАМН. 2015. Т. 70, № 6. С. 640–650.
 28. Пономаренко К.Ю. Характеристика гормон-рецепторного аппарата эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции: автореф. дис.... канд. мед. наук. СПб., 2018. 25 с.
 29. Рабочая инструкция по применению медицинского изделия «Набор реагентов для исследования микробиоты толстого кишечника методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией в реальном времени «КОЛОНОФЛОР». ООО «АльфаЛаб».
 30. Рищук С.В. Клинико-лабораторные аспекты хронических воспалительных заболеваний и дисбиозов у половых партнёров: автореф. дис.... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2006. 38 с.
 31. Рищук С.В. Половые пары и половые инфекции / С.В. Рищук, Д.Ф. Костючек. СПб.: Медицинская пресса, 2005. 272 с.

32. Ришук С.В., Важбин Л.Б., Ахунова Н.Р. и др. Презентация Методических рекомендаций ВОЗ по хламидийной инфекции. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2014. 4: 27 с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2014-4/Articles/Rishchuk%20et%20al-2014-4.pdf>).
33. Ришук С.В., Загарских Е.Ю., Гриценко В.А., Федорец В.Н. Овариальная дисфункция у женщин с воспалительными заболеваниями репродуктивной системы // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2023. № 1. 32 с. [Электр. ресурс]. URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2023-1/Articles/SVR-2023-1.pdf>. doi: 10.24411/2304 9081-2023-11005.
34. Ришук С.В., Кахиани Е.И. Эндогенная инфекция в акушерстве и гинекологии. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2020. 3: 47 с. [Электр. ресурс] URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2020-3/Articles/SVR-2020-3.pdf>.
35. Ришук С.В., Кахиани Е.И., Дудниченко Т.А. и др. Внутриутробные инфекции в акушерстве: частные вопросы: учебно-методическое пособие. СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, 2024. 148 с.
36. Ришук С.В., Кахиани Е.И., Дудниченко Т.А. и др. Эндотоксинемия при акушерско-гинекологической патологии: учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2020. 112 с.
37. Ришук С.В., Кахиани Е.И., Мирский В.Е. и др. Половые инфекции и репродуктивный потенциал семьи // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. № 2. 59 с. [Электр. ресурс] URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/SVR-2016-2.pdf>).
38. Ришук С.В., Мирский В.Е., Кахиани Е.И. и др. Урогенитальная хламидийная инфекция и репродуктивные нарушения у семейных пар: учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2018. 80 с.
39. Ришук С.В., Мирский В.Е., Кахиани Е.И., Дудниченко Т.А., Душенкова Т.А. Урогенитальная хламидийная инфекция и репродуктивные нарушения у семейных пар: учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. 80 с.
40. Ришук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А. и др. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: общие и частные вопросы инфекционного вопроса. Учебное пособие для врачей. СПб.: Издательство ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2016. 60 с.

41. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Патофизиология воспалительного процесса: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2014. 82 с.
42. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю. и др. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест Фемофлор®): инструкция медицинской технологии. Москва, 2011. 25 с.
43. Тапильская Н.И., Гзгзян А.М., Коган И.Ю. Скрытые причины репродуктивных неудач Вирусные инфекции в развитии хронического эндометрита // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2019. № 4 (59). С. 118–124.
44. Толибова Г.Х. Эндометриальная дисфункция у женщин с бесплодием: патогенетические детерминанты и клинко-морфологическая диагностика: автореф. дис.... д-ра мед. наук. СПб., 2018. 40 с.
45. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю., Петросян М.А., Клещев М.А. Молекулярные аспекты эндометриальной дисфункции. Методологические и прикладные аспекты нейроиммуноэндокринологии // Молекулярная морфология / под ред. М.А. Пальцева, И.М. Кветного, В.О. Поляковой и др. М.: ШИКО, 2015. С. 239–252 с.
46. Урогенитальный трихомониаз: клинические рекомендации РОДВК. 2024.
47. Урогенитальный трихомониаз: клинические рекомендации РОДВК. 2024.
48. Хламидийная инфекция: клинические рекомендации РОДВК. 2024.
49. Цыпурдеева Н.Д. Оптимизация лечения хронического эндометрита у пациенток с неэффективными протоколами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе: автореф. дис.... канд. мед. наук. СПб., 2018. 24 с.
50. Черношей Д.А. и др. Стоматологическая микробиология, вирусология, иммунология: пособие. Минск: БГМУ, 2020. 152 с.
51. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 1112 с.
52. Яковлев А.В., Яковлева О.В., Ситдикова Г.Ф. Аденилатциклазная и гуанилатциклазная системы внутриклеточных вторичных посредников: учебное пособие. Казань: Изд-во КГУ, 2009. 48 с.

53. Altmäe S. Uterine microbiota: a role beyond infection // *EMJ Repro Health*. 2018. 6 (1). P. 70–75.
54. Cao Y., Li Z., Jiang W., Ling Y., Kuang H. Reproductive functions of Kisspeptin/KISS1R Systems in the Periphery // *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2019 Aug 9; 17 (1). P. 65. doi: 10.1186/s12958-019-0511-x. PMID: 31399145; PMCID: PMC6689161.
55. Chen C., Song X., Wei W. et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases // *Nat. Commun*. 2017. Oct 17; 8 (1). P. 875.
56. Critchley H.O.D., Maybin J.A., Armstrong G.M., Williams A.R.W. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation // *Physiol. Rev*. 2020. Jul 1; 100 (3). P. 1149–1179.
57. Egashira M., Hirota Y. Uterine receptivity and embryo-uterine interactions in embryo implantation: lessons from mice // *Reprod. Med Biol*. 2013 Jun 1; 12 (4). P. 127–132. doi: 10.1007/s12522-013-0153-1. PMID: 29699140; PMCID: PMC5906852.
58. Harter C.J.L., Kavanagh G.S., Smith J.T. The role of kisspeptin neurons in reproduction and metabolism // *J. Endocrinol*. 2018 Sep; 238 (3): R173–R183. doi: 10.1530/JOE-18-0108. PMID: 30042117.
59. Kumata R., Ito J., Takahashi K., Suzuki T., Sato K. A tissue level atlas of the healthy human virome // *BMC Biol*. 2020. Jun 4; 18 (1). P. 55. doi: 10.1186/s12915-020-00785-5. PMID: 32493363; PMCID: PMC7269688.
60. Madere F.S., Monaco C.L. The female reproductive tract virome: understanding the dynamic role of viruses in gynecological health and disease // *Curr. Opin. Virol*. 2022 Feb; 52. P. 15–23. doi: 10.1016/j.coviro.2021.10.010. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34800892; PMCID: PMC8844092.
61. Madere F.S., Sohn M., Winbush A.K. et al. Transkingdom Analysis of the Female Reproductive Tract Reveals Bacteriophages form Communities. *Viruses*. 2022 Feb 19; 14 (2). P. 430. doi: 10.3390/v14020430. PMID: 35216023; PMCID: PMC8878565.
62. Nuriel-Ohayon M., Neuman H., Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy // *Front Microbiol*. 2016. 7. P. 1031.
63. Padda J., Khalid K., Moosa A. et al. Role of Kisspeptin on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Pathology and Its Effect on Reproduction // *Cureus*. 2021. 13 (8). P. e17600.
64. Shim Y.S., Lee H.S., Hwang J.S. Aberrant Notch Signaling Pathway as a Potential Mechanism of Central Precocious Puberty // *Int. J. Mol. Sci*. 2022. Mar 19; 23 (6). P. 3332.

65. WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus / ed. by Magnus Unemo, Ronald Ballard, Catherine Ison et al. Printed by the Document Production Services, Geneva, Switzerland. 2013. 228 p.
66. Wiest R., Lawson M., Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis // J. Hepatol. 2014. 60 (1). P. 197–209.

С. В. Ришук, Е. И. Кахиани, Т. А. Дудниченко

ИНФЕКЦИОННО-ЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН

Учебное пособие

Редактор: *Т.В. Руксина*

Технический редактор: *Е.Ю. Паллей*

Подписано в печать 29.09.2025 г. Формат бумаги 60×84/16.

Бумага офсетная. Уч.-изд. л. 3,65. Усл. печ. л. 5,75

Тираж 00 экз.

Санкт-Петербург, Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Отпечатано в типографии СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.