

К.А. Коваленко^{1,3}, Е.В. Машкина^{1,3}, А.Н. Рымашевский², Т.П. Шкурат¹

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

¹Научно-исследовательский институт биологии ЮФУ, Ростов-на-Дону

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

³КДЛ «Наука», Ростов-на-Дону

Цель: исследовать степень инфицированности тканей эндометрия и хориона у женщин с невынашиванием беременности первого триместра.

Материалы и методы: образцы тканей эндометрия и хориона двух групп женщин (контроль (после медицинского аборта) – 51 образец, группу сравнения составили 78 образцов тканей, полученных от женщин с невынашиванием беременности). Методом ПЦР определяли наличие ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*.

Результаты: не выявлено статистически значимых отличий в частоте выявления ДНК *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma hominis* в тканях между двумя группами женщин. Частота выявления ДНК *Ureaplasma spp.* в абортивном материале женщин с невынашиванием беременности статистически значимо превышает таковой показатель для контрольной группы.

Выводы: выявлена ассоциация между инфицированием тканей эндометрия и хориона *Ureaplasma spp.* и риском невынашивания беременности первого триместра.

Ключевые слова: беременность, урогенитальные инфекции, невынашивание беременности.

К.А. Kovalenko^{1,3}, E.V. Mashkina^{1,3}, A.N. Rimashevsky², T.P. Shkurat¹

GENITOURINARY INFECTION AND PREGNANCY PATHOLOGY

¹Research institute of biology, SFU, Rostov-on-Don

²Rostov state medical university, Rostov-on-Don

³CDL «Nauka», Rostov-on-Don

Purpose: To investigate infection frequency in tissue of women with pregnancy loss of the first trimester.

Materials and Methods: Control group included 51 samples of tissues received after medical abortion. The comparison group consisted from 78 samples received from women with pregnancy loss. Presence of DNA *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis* was defined by PCR method.

Results: Analyzed infectious agents were defined in 39 % of samples of tissue from control group. The given indicator in group with pregnancy loss was 44 %. Frequency of revealing of DNA *Ureaplasma spp.* in an abortive material of women with pregnancy loss statistically significantly exceeds that indicator for control group.

Summary: found an association between *Ureaplasma spp.* infection of endometrium and chorion and the risk of miscarriage first trimester.

Keywords: pregnancy, genitourinary infection, pregnancy loss.



Введение

Глубокие гормональные сдвиги во время беременности, измененная иммунологическая реактивность могут активировать воспалительные процессы, оказывать неблагоприятное влияние на течение, исход беременности и новорожденного ребенка. Причины патологии беременности чрезвычайно разнообразны. К ним относят ряд социальных и производственных факторов. Среди биологических причин решающую роль играют нарушения кариотипа, эндокринные нарушения, а также инфекционные заболевания. На долю инфекций урогенитального тракта как причины спонтанных аборт приходится до 4% случаев потери беременности в первом триместре. В основе патогенетических механизмов лежит токсическое воздействие продуктов метаболизма инфекционных агентов, инфицирование плаценты и плода, хроническое инфекционное поражение эндометрия. Возможна активация провоспалительных цитокинов, имеющих цитотоксический эффект. Колонизация генитального тракта бактериями приводит к нарушению баланса цитокинов в плаценте прежде всего за счет активации провоспалительных цитокинов — альфа ФНО и интерлейкина 6, что оказывает неблагоприятный эффект на течение беременности. Измененный баланс цитокинов может активировать процессы апоптоза, усиливать продукцию простагландинов, усиливать продукцию металлопротеиназ.

Среди бактериальных инфекционных агентов с повышением риска спонтанного аборта ассоциированы *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и др. [1, 2]. Имея в своей структуре антигены, сходные с антигенами человека, они вызывают его иммунологическую «слепоту», одновременно активируя аутоиммунные реакции. Среди бесплодных лиц от 20 до 47% инфицированы хотя бы одним из данных инфекционных агентов [3].

Целью данной работы было исследовать степень инфицированности тканей эндометрия и хориона у женщин с невынашиванием беременности первого триместра.

Материал и методы.

Материалом для исследования послужили образцы тканей эндометрия и хориона двух групп женщин. Контрольную группу составили 51 образец, полученные после медицинского аборта. Группу сравнения составили 78 образцов эндометрия и хориона, полученных от женщин с невынашиванием беременности первого триместра. Все женщины подписали информированное согласие об участии в исследовании.

Выделение ДНК из тканей проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Амплификацию ДНК возбудителей урогенитальных инфекций (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*) выполняли методом гибридно-флуоресцентной детекции, используя диагностические наборы «Ампли-сенс» (ЦНИИЭ МЗ РФ, Россия).

Для определения общего уровня инфицированности населения Ростова-на-Дону был проведен анализ лабораторного скрининга за 2010 год по выявлению инфекций, передающихся половым путем (проанализировано 8530 образцов ДНК, выделенной из эпителиальных клеток урогенитального тракта лиц, обратившихся в КДЛ «Наука»).

Результаты и обсуждение.

Анализ результатов лабораторного скрининга на наличие урогенитальных инфекций показал, что в 2010 году частота выявления *Chlamydia trachomatis* в образцах эпителия урогенитального тракта жителей Ростова-на-Дону составила 7,4% (рис. 1). При этом среди женщин, инфицированных *Chlamydia trachomatis*, доля беременных составила 9,3%. По данным Всемирной организации здравоохранения за 2007 год у 10–40% женщин, инфицированных *Chlamydia*, возможно развитие воспалительных заболеваний органов таза, нарушение функций фаллопиевых труб, что может обуславливать до 30–40% случаев женского бесплодия [4]. Частота выявления *Mycoplasma genitalium* и *Trichomonas vaginalis* среди жителей Ростова-на-Дону не превышала 3,3%. *Neisseria gonorrhoeae* выявлена в образцах эпителия урогенитального тракта с частотой 1,2%.

В развитии патологических процессов урогенитального тракта, приводящих к невынашиванию беременности, существенную роль играют не столько патогенные микроорганизмы, сколько условно патогенные бактерии, что, возможно, обусловлено измененной иммунологической реактивностью во время беременности.

Анализ частоты выявления условно-патогенных микроорганизмов показал, что *Ureaplasma spp.* выявляется в 62,6% случаев, *Mycoplasma hominis* — в 18% образцов ДНК (рис. 1). *Ureaplasma* наиболее часто встречалась в концентрации 10^4 КОЕ/мл (19,9%) и 10^5 КОЕ/мл (58,8%), что говорит о высокой частоте распространения уреаплазменной инфекции.

При воспалительных процессах в органах урогенитального тракта могут одновременно находиться ассоциированные инфекции, которые усиливают патогенные свойства друг друга. В нашем исследовании частота одновременного выявления *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium* составила 0,6%. Гораздо чаще патогенные микроорганизмы выявляются в сочетании с условно-патогенными видами. Так среди женщин, инфицированных *Chlamydia trachomatis*, 25,9% одновременно инфицированы и *Ureaplasma spp.* Смешанная инфекция является качественно новой формой инфекционного процесса, а не суммарной составляющей ее моноинфекций, что зависит от количественного соотношения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, от взаимоотношений между отдельными патогенами и от активации некоторых из них в присутствии других. При смешанных инфекциях одни возбудители могут создавать благоприятные условия для проникновения, персистенции и размножения других микроорганизмов.

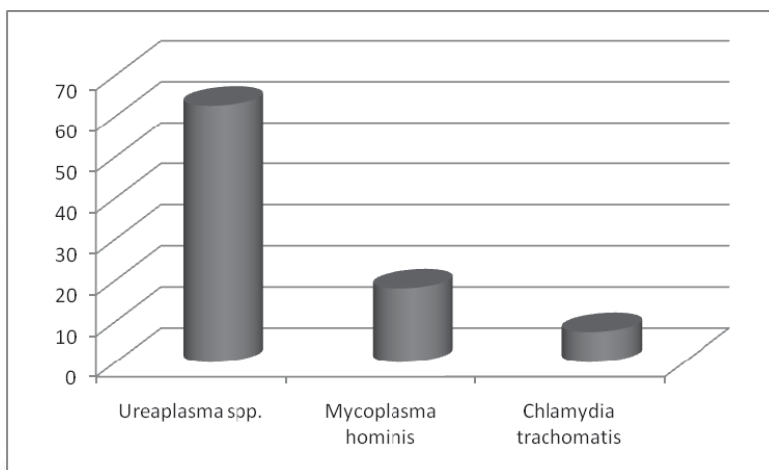


Рисунок 1. Частота выявления инфекций, передающихся половым путем, у жителей Ростова-на-Дону.

Более того, возникают условия, способствующие проникновению инфекционных агентов в верхние отделы полового тракта. Активный транспорт патогенных микроорганизмов осуществляется трихомонадами, которые способны проникать до маточных труб и в брюшную полость. Роль переносчиков микоплазм, гонококков способны выполнять и сперматозоиды. В результате воспалительный процесс поражает слизистую оболочку маточных труб, а в последствии распространяется на соединительный и мышечный слои. Это приводит к непроходимости труб. По данным литературы известно, что у 25% женщин с трубной непроходимостью выявляется *Chlamydia trachomatis* [5].

Результаты анализа степени инфицированности тканей, полученных после спонтанных или медицинских абортов, представлены на рисунке 2. В целом, в 39% образцов тканей из контрольной

группы выявлен хотя бы один из анализируемых инфекционных агентов. В группе женщин с невынашиванием беременности первого триместра данный показатель равен 44%. Полученный нами уровень инфицированности превосходит данные литературы, согласно которым анализ тканей, полученных после спонтанных абортов, выявил инфицирование хотя бы одним инфекционным агентом в 31,5% случаев.

Не выявлено статистически значимых отличий в частоте выявления генетического материала *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma hominis* в тканях между двумя группами женщин. В то же самое время частота выявления ДНК *Ureaplasma spp.* в абортном материале женщин с невынашиванием беременности статистически значимо превышает таковой показатель для контрольной группы (21,6 и 37,2% соответственно, $p < 0,05$).

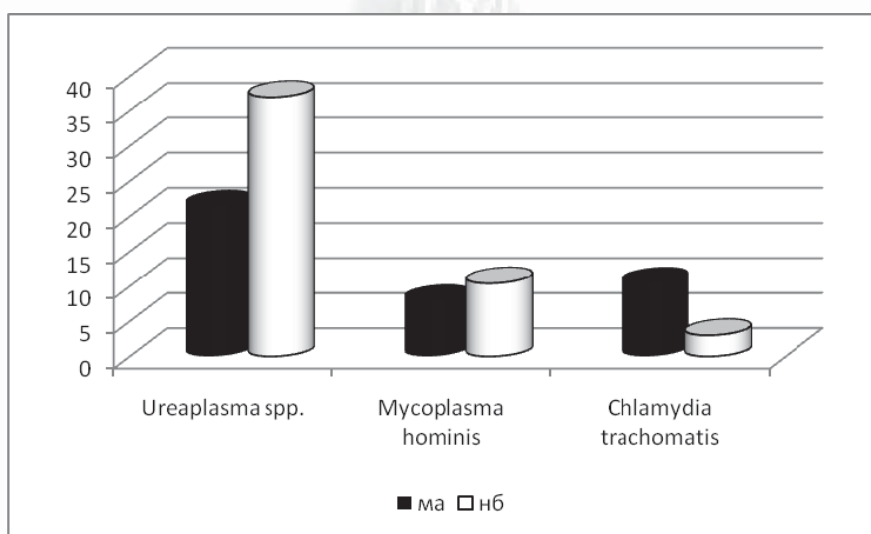


Рисунок 2. Степень инфицированности тканей, полученных после абортов у женщин двух групп (ма – контрольная группа (медицинский аборт); нб – невынашивание беременности).



Анализ по тканям показал, что степень инфицированности хориона выше (рис. 3). Это позволяет предположить избирательный тропизм возбудителей к конкретным зародышевым тканям. Большая

восприимчивость хориона к инфекционным агентам создает предпосылки для нарушения процессов плацентации и, следовательно, осложнений беременности.

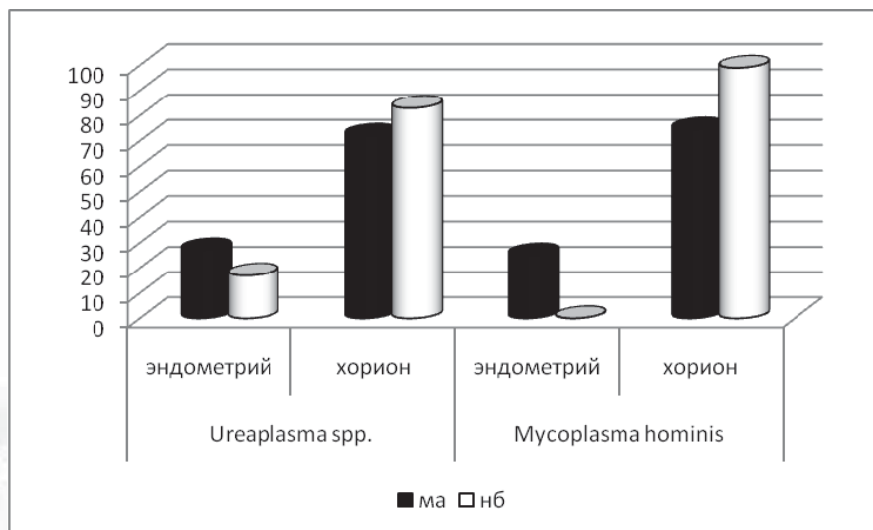


Рисунок 3. Частота выявления ДНК *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis* в эндометрии и хорионе у женщин контрольной группы и с невынашиванием беременности первого триместра (ма – контрольная группа (медицинский аборт); nb – невынашивание беременности).

В последние годы во всем мире отмечается увеличение частоты регистрации инфекций, передаваемых половым путем, особенно в возрастной группе до 35 лет. На сегодняшний день число женщин, страдающих инфекциями, передаваемыми половым путем, увеличилось в 4 раза по сравнению с их матерями. По некоторым данным литературы степень инфицированности женщин *Chlamydia trachomatis*, в анамнезе которых были спонтанные аборты, составляет от 5 до 21% [6]. Еще выше уровень инфицированности мужчин-партнеров данных женщин. В бесплодных парах *Chlamydia trachomatis* часто выявляется на поверхности мембраны сперматозоидов, а также в цитоплазме яйцеклеток. После оплодотворения возможно распространение данного инфекционного объекта в эмбриональной ткани.

Инфицированность *Ureaplasma urealyticum* способно оказывать влияние на развитие и жизнеспособность человеческих эмбрионов. Колонизация *Ureaplasma urealyticum* генитального тракта женщин ассоциирована с неблагоприятным исходом беременности. В ряде исследований показана корреляция между инфицированностью *Ureaplasma* и повышением уровня антиспермальных антител у женщины. У мужчин *Ureaplasma* способна негативно влиять на качество спермы: изменяется количество сперматозоидов, их способность к движению и скорость движения, увеличивается доля поврежденных сперматозоидов [7, 8]. In vitro показано, что наличие в эякуляте уреоплазмы увеличивает риск неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения. По некоторым данным литературы частота выявления *Ureaplasma urealyticum* в

сперме фертильных и бесплодных мужчин составляет 7 и 42% соответственно [9].

В исследованиях in vitro показано, что при инфицировании семенной жидкости *Ureaplasma urealyticum* нарушается морфология ядра сперматозоидов, структура хроматина ядра сперматозоидов (хроматин претерпевает преждевременную деконденсацию), увеличивается частота нарушения структуры ДНК сперматозоида [10]. Это в конечном итоге может приводить к нарушению развития эмбриона и потере беременности. В результате непосредственного воздействия инфекционного возбудителя на плод развивается либо первичная фетопатия, либо из-за поражения плаценты наблюдается плацентарная недостаточность и вторичная фетопатия.

Вывод

Таким образом, нарушения микрофлоры генитального тракта играют одну из ведущих ролей в развитии нарушений беременности. Несмотря на то, что *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* являются частью нормальной микрофлоры влагалища инфицирование эндометрия и тканей хориона данными инфекционными агентами повышают риск прерывания беременности.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта ФЦП «Проведение центром коллективного пользования научным оборудованием «Высокие технологии» Южного федерального университета поисковых научно-исследовательских работ в области создания экологически чистых технологий получения новых активных нано- и микроструктурированных материалов для использования в современной сенсорике», госконтракт № 16.552.11.7024.



ЛИТЕРАТУРА

1. Avasthi K., Garg T., Gupta S. et al. A study of prevalence of Chlamydia trachomatis infection in women with first trimester pregnancy losses. *Indian J Pathol Microbiol.* 2003;46(1):133-136.
2. Nigro G., Mazzocco M., Mattia E. et al. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24: 983-989.
3. Gunyeli I., Abike F., Dunder I. et al. Chlamydia, Mycoplasma and Ureaplasma infections in infertile couples and effects of these infection on fertility. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283: 379-385.
4. World Health Organization. Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections:2006-2015: breaking the chain of transmission. Geneva, Switzerland: WHO; 2007.
5. Khron M., Hillier S., Nugent N. et al. The genital flora of women with intramniotic infection. *J Infect Dis.*1995; 171:1475-1480.
6. Vigil P., Tapia A., Zacharias S. et al. First-trimester pregnancy loss and active Chlamydia trachomatis infection: correlation and ultrastructural evidence. *Andrologia.* 2002;34:373-378.
7. Gallegos G., Ramos B., Santiso R. et al. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by Chlamydia trachomatis and Mycoplasma. *Fertil Steril.* 2008;90(2):328-334.
8. Land J., Van Bergen J., Morre S., Postma M. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the cost-effectiveness of screening. *Hum Reprod Updat.* 2010;16(2):189-204.
9. De Jong Z., Pontonnier F., Plante P. et al. Comparison of the incidence of Ureaplasma urealyticum in infertile men and in donors of semen. *Eur Urol.* 1990;18:127-131.10.
10. Reichart M., Kahane I., Bartoov B. In vivo and in vitro impairment of human and ram sperm nuclear chromatin integrity by sexually transmitted Ureaplasma urealyticum infection. *Biology Reprod.* 2000;63:1041-1048.