

## Проявления аутоиммунных процессов в яичниках при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин

*Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Невоструев С.А., Логвинов С.В., Тупицына Т.В.*

## The manifestations of autoimmune processes in the ovaries in women with pelvic inflammatory diseases

*Dmitriyeva M.L., Tikhonovskaya O.A., Nevostruyev S.A., Logvinov S.V., Tupitsyna T.V.*

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

© Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Невоструев С.А. и др.

Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Установлено, что выраженные воспалительные изменения генитального тракта и спаечный процесс малого таза способствуют развитию аутоиммунного поражения яичников.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания органов малого таза, аутоиммунный процесс, антиовариальные антитела.

A retrospective analysis of clinical and laboratory data of women with inflammatory diseases of the pelvic organs was performed. It was shown that the inflammatory changes of genital tract and pelvic adhesions lead to the development of autoimmune ovarian lesions.

**Key words:** inflammatory diseases of the pelvic organs, autoimmune process, antiovarian antibodies.

УДК 618.13-002-055.2-06:618.11-097

### Введение

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии (60—65%), являются причиной нарушений гормональной и репродуктивной функции яичников, в патогенезе которых важное значение имеет аутоиммунный компонент [1, 2, 5—7]. Предполагают, что аутоиммунный оофорит повышает риск неэффективности репродуктивных программ [5]. На экспериментальной модели хронического воспаления придатков матки обнаружено, что начальные проявления аутоиммунного оофорита формируются на поздних сроках эксперимента [3].

Цель настоящего исследования — провести сравнительный анализ клинического течения ВЗОМТ и функционального состояния яичников в зависимости от выраженности спаечного процесса малого таза.

### Материал и методы

В исследование включены 65 пациенток репродуктивного возраста (до 35 лет) с наличием минимальных, дополнительных и доказательных критериев ВЗОМТ, которым было проведено лапароскопическое исследование органов малого таза в связи с бесплодием в клиниках Сибирского государственного медицинского университета и Первой частной клинике (г. Томск) в 2007—2011 гг.

Критериями исключения из исследования являлись тяжелые формы эндометриоза, заболевания щитовидной железы с нарушением функции, гиперпролактинемия, надпочечниковая форма гиперандрогении, гинекологические заболевания, требующие органуносящего оперативного лечения, системные заболевания, онкологические заболевания любых локализаций,

соматическая патология в стадии субкомпенсации и декомпенсации. Средний возраст обследованных женщин составил  $(29,0 \pm 3,9)$  года (22—35 лет). Группы исследования сформированы в зависимости от результатов лапароскопических, гистероскопических и гистологических заключений. Основная группа — 32 пациентки со спаечным процессом малого таза III—IV степени, хроническим облитерирующим сальпингитом и хроническим эндометритом; группа сравнения — 33 пациентки, у которых выявлены спаечный процесс малого таза I—II степени, хронический необлитерирующий сальпингит и хронической эндометрит. Группу контроля составили 18 условно здоровых женщин без оперативных вмешательств на органах малого таза.

Всем пациенткам проведены стандартное общеклиническое исследование, ультразвуковое сканирование органов малого таза, микробиологическое исследование, в том числе диагностика инфекций, передающихся половым путем (ИППП), с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определены концентрации гонадотропных, половых стероидных гормонов, антиовариальных антител (АОА), ингибина В, антимюллеровского гормона (АМГ) методом иммуноферментного анализа (BIOSERV Diagnostics GmbH, Германия; Diagnostic System Laboratories Inc., США; «ДиаТомПлюс», Россия). Диагноз подтвержден при лапароскопии, гистероскопии и гистологическом исследовании биопсийного материала, пересмотрены гистологические препараты архивного материала (депарафинированные срезы толщиной 5—6 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием программы SPSS 17.0 (SPSS Inc., США). В случае нормального распределения данные оценивали с учетом среднего арифметического значения  $M$  и стандартного квадратичного отклонения  $\sigma$ ; для оценки достоверности различий использован параметрический метод ( $t$ -критерий Стьюдента). При распределении значений показателей, не соответствующих нормальному, данные представлены в виде медианы  $Me$ , 25-го и 75-го перцентилей ( $Q_1$  и  $Q_3$  соответственно); для оценки достоверности различий применен непараметрический метод ( $U$ -критерий Манна—Уитни). При уровне значимости  $p \leq 0,05$  различия считали статистически значимыми. Анализ качественных независимых данных проводили

с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера (при ожидаемой частоте значения меньше 5).

## Результаты и обсуждение

Показаниями для госпитализации пациенток и проведения лечебно-диагностической лапароскопии и гистероскопии являлись бесплодие с предполагаемым трубно-перитонеальным фактором (100%) и синдром хронических тазовых болей (50,77%).

При анализе анамнестических данных установлено, что репродуктивная функция реализована у 26 (40%) пациенток. Артифициальные аборты имели 33 (50,77%) женщины, спонтанные аборты 12 (18,46%), внематочная беременность имела место у 9 (13,85%) пациенток. Первичное бесплодие выявлено у 19 (29,23%), вторичное — у 46 (70,77%) обследованных женщин. Оперативные вмешательства на органах малого таза перенесли 37 (56,92%) пациенток, показаниями для которых явились кисты яичников (27,70%), трубная беременность (13,85%), острый аппендицит (13,85%), миома матки (12,31%), бесплодие (10,77%).

Установлено, что каждая пациентка имела в анамнезе ВЗОМТ, при этом в основной группе количество эпизодов (2,0 (1,0—2,0)) и длительность заболевания (5,0 (5,0—6,0) года) выше, чем в группе сравнения: 1,0 (1,0—1,0),  $p = 0,001$  и 5,0 (4,0—5,0) года соответственно,  $p = 0,003$ .

При постановке этиологического диагноза по результатам ПЦР-диагностики установлено превалирование микст-инфекции — 26 (40%) случаев, при этом достоверно чаще в основной группе ( $\chi^2 = 9,859$ ;  $p = 0,002$ ). Вместе с тем в группе сравнения достоверно чаще диагностирован хламидиоз в виде моноинфекции ( $\chi^2 = 6,244$ ;  $p = 0,012$ ).

Нарушения менструального цикла одинаково часто выявлены в основной группе и группе сравнения (табл. 1). Однако у пациенток с выраженным воспалительным процессом органов малого таза достоверно чаще выявлена олигоменорея, тогда как в группе сравнения — менометроррагия. Каждая 3-я больная обеих групп отмечала наличие дисменорей.

При оценке гормонального статуса обращало на себя внимание относительное увеличение концентрации ФСГ и уменьшение эстрадиола, которые имели достоверные отличия от показателей как в

группе контроля, так и в группе сравнения, хотя не превышали популяционных референсных значений

ФСГ и эстрадиола у женщин репродуктивного возраста (табл. 2).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток с различной степенью выраженности воспалительного процесса органов малого таза

Жалобы	Основная группа		Группа сравнения		$\chi^2$ Пирсона, уровень значимости
	Абс.	%	Абс.	%	
Бесплодие первичное	5	15,63	14	42,42	5,64; $p = 0,018$
Бесплодие вторичное	27	84,37	19	57,58	
Нарушение менструального цикла	25	78,13	24	72,73	0,60; $p = 0,440$
олигоменорея	20	62,5	6	18,18	13,30; $p = 0,000$
меноррагия	1	3,13	6	18,18	3,83; $p = 0,050$
менометроррагия	3	9,37	10	30,30	4,45; $p = 0,035$
дисменорея	8	25,0	11	33,33	0,55; $p = 0,460$
Синдром хронических тазовых болей	16	50,0	17	51,52	0,02; $p = 0,903$

Таблица 2

Концентрация половых гормонов, АОА и маркеров овариального резерва у женщин с ВЗОМТ (Ме ( $Q_1$ — $Q_3$ ))

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
АОА, нг/мл	6,4* <sup>^</sup> (4,1—7,6)	4,0 (2,0—6,4)	3,1 (2,66—4,0)
Ингибин В, пг/мл	106,3* <sup>^</sup> (92,0—118,0)	124,0 (115,0—130,0)	126,0 (120,0—128,0)
АМН, нг/мл	3,4 (2,8—8,0)	3,5 (3,0—4,0)	3,2 (3,0—3,8)
ФСГ, МЕ/мл	8,9* <sup>^</sup> (6,8—12,05)	7,2* <sup>*</sup> (4,3—8,0)	3,6 (3,1—5,3)
ЛГ, МЕ/мл	5,85* <sup>*</sup> (4,28—12,05)	6,2* <sup>*</sup> (4,2—15,0)	3,8 (2,8—4,8)
Эстрадиол, нмоль/л	155,5* <sup>*</sup> (87,18—262,13)	216,8 (125,4—271,0)	226,0 (186,5—284,0)
Тестостерон, нмоль/л	2,8 (2,2—3,8)	2,0 (1,2—3,1)	3,1 (2,1—3,3)
Пролактин, мМЕ/л	360,1 (277,2—480,0)	330,6* <sup>*</sup> (286,0—409,4)	468,0 (368,0—540,0)

\* Достоверные различия ( $p \leq 0,05$ ) при сравнении с показателями группы контроля.

<sup>^</sup> Достоверные различия ( $p \leq 0,05$ ) при сравнении I и II основных групп.

Значения концентрации АОА также были достоверно выше у пациенток с выраженным хроническим воспалением генитального тракта и тяжелой степенью спаечного процесса и в 2 раза превышали аналогичные показатели условно здоровых женщин.

Оценивая данные серологических маркеров овариального резерва, следует отметить достоверное снижение ингибина В в основной группе до 106,3 пг/мл (табл. 2) при неизменном АМГ во всех группах обследованных женщин.

Гистологические изменения в яичниках у пациенток основной группы и группы сравнения характеризуются общими признаками. Отмечаются диффузно-

очаговые склеротические изменения интерстициальной ткани. Нередко в мозговом и корковом веществе встречаются сосуды с умеренными склеротическими изменениями. Фолликулярный аппарат в исследуемом материале представлен примордиальными неизменными фолликулами, а также первичными фолликулами с деструктивно измененными овоцитами, в окружении которых встречаются единичные мононуклеары. Следует отметить, что у пациенток основной группы в яичниках отмечается выраженная периваскулярная лимфоплазмозитарная инфильтрация, что является одним из признаков аутоиммунного оофорита.

Таким образом, анализируя вышесказанное, можно констатировать, что длительное, часто рецидивирующее течение ВЗОМТ, в этиологии которых играют роль ИППП в сочетании с проведенными ранее инвазивными вмешательствами (артифициальные аборты, диагностические выскабливания, лапаротомные операции), приводит к начальному формированию аутоиммунного оофорита, который сопровождается повреждением фолликулярного аппарата яичника с последующим изменением его стероидсинтетической функции.

Свидетельством начального повреждения стероидсинтетических структур фолликулов (текальных клеток) циркулирующими АОА является относительное снижение концентрации эстрадиола и повышение ФСГ в основной группе обследованных. Относительно низкую концентрацию ингибина В в основной группе можно объяснить тем, что он является ФСГ-зависимым маркером овариального резерва [4, 9]. Тем не менее ингибин В синтезируется в клетках гранулы, поэтому снижение его концентрации может быть

*Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Невоструев С.А. и др.*

связано с начальным повреждением клеток гранулезы и с уменьшением пула растущих фолликулов.

АМН вырабатывается в преантральных и малых антральных фолликулах до 6 мм, отражает величину пула примордиальных фолликулов (репродуктивный потенциал яичника) [4, 8], и принято считать, что АМН является наиболее достоверным маркером, отражающим состояние фолликулярного аппарата. Изменений концентрации АМН не выявлено во всех группах обследованных женщин. Вероятно, при начальном формировании аутоиммунного оофорита повреждаются лишь антральные фолликулы более 6 мм, участвующие в развитии доминантного фолликула.

### **Заключение**

ВЗОМТ в сочетании с выраженным спаечным процессом способствуют развитию аутоиммунных изменений в яичниках, характеризующихся повреждением стероидсинтетических структур. Начальные стадии патологического процесса в основном затрагивают когорту растущих фолликулов более 6 мм при формировании доминантного фолликула, что приводит к повышению риска неэффективности репродуктивных программ.

### **Литература**

1. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Добровольская Т.Б. и др. Аутоиммунные нарушения у гинекологических больных с острыми и хроническими гнойными заболеваниями органа-

*Проявления аутоиммунных процессов в яичниках...*

- нов малого таза и их коррекция // Рос. вест. акушера-гинеколога. 2004. № 5. С. 30—33.
2. Габелова К.А., Гзгзян А.М., Потин В.В., Рулев В.В. Аутоиммунный оофорит (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / ред. Э.К. Айламазян. СПб.: Н-Л, 2010. 32 с.
3. Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Невоструев С.А. и др. Аутоиммунный компонент при воспалительных заболеваниях придатков матки // Врач-аспирант. 2012. № 1 (50). С. 26—33.
4. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 272 с.
5. Серов В.Н., Кира Е.Ф., Аполихина И.А. и др. Гинекология: руководство для врачей / под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. М.: Литтерра, 2008. 840 с.
6. Серов В.Н., Царегородцева М.В. Аутоиммунный оофорит воспалительного генеза и репродуктивная функция // Акушерство и гинекология. 2009. № 1. С. 32—35.
7. Царегородцева М.В. Этиопатогенетические, клинические и реабилитационные аспекты аутоиммунного оофорита воспалительного генеза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 40 с.
8. Almeida J., Ball B.A., Conley A.J. et al. Biological and clinical significance of anti-Mullerian hormone determination in blood serum of the mare // Theriogenology. 2011. V. 76, № 8. P. 1393—1403.
9. Broekmans F.J., Soules M.R., Fauser B.C. Ovarian Aging: mechanisms and clinical consequences // Endocrine reviews. 2009. V. 30, № 5. P. 465—493.

Поступила в редакцию 19.03.2012 г.

Утверждена к печати 30.05.2012 г.

### **Сведения об авторах**

*М.Л. Дмитриева* — аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии СибГМУ (г. Томск).

*О.А. Тихоновская* — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии СибГМУ (г. Томск).

*С.А. Невоструев* — канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии СибГМУ (г. Томск).

*С.В. Логвинов* — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии СибГМУ (г. Томск).

*Т.В. Тупицына* — аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии СибГМУ (г. Томск).

### **Для корреспонденции**

*Дмитриева Маргарита Леонидовна*, тел. 8-913-845-0475; e-mail: margarita0708@yandex.ru