

**Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И.Мечникова Минздрава России,  
г. Санкт-Петербург**



# **Эндогенные инфекции и репродуктивное здоровье**

**д.м.н. профессор  
Рищук Сергей Владимирович,  
Малышева Анна Александровна**



**Частота бесплодных браков в некоторых регионах России уже достигла 19%, оказываясь более высокой в крупных городах и промышленно развитых областях.**

**При увеличении количества бесплодных браков до 15% общего числа семейных пар неблагоприятную демографическую ситуацию можно рассматривать как серьёзную проблему для здравоохранения, общества, государства.**

# Вспомогательные репродуктивные технологии



можно назвать  
«методами отчаяния»

Необходимо помнить, что большинство причин, вынуждающих их проводить, остаются и нередко мешают нормальному развитию беременности

# Анализ случаев с неудачными попытками ЭКО на примере 52 семейных пар, обследованных до проведения ЭКО по утверждённым диагностическим стандартам (данные СЗИА, Санкт-Петербург, 2010-2013 г.г.)

Патология		N	%
Половые инфекции (без эндокринной патологии)		36	69,2
Из них:	■ хламидийная		у 41,9%
	■ микоплазменная		у 25,6%
	■ трихомонадная		у 32,6%
Эндокринная патология: аутоиммунный тиреоидит, скрытый аденогенитальный синдром и гиперпролактинемия в различных сочетаниях		5	9,6
Сочетанная инфекционно-эндокринная патология		7	13,5
Причину неудач ЭКО выявить не удалось (возможно, имели место генетические дефекты, отвечающие за эмбриогенез)		4	7,7

# Репродуктивно значимые половые инфекции у женщин и мужчин

Инфекции	Возбудитель
Хламидийная	<i>Chlamydia trachomatis</i> (15 сероваров: А-К)
Микоплазменная	<i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Ureaplasma species</i> ( <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Ureaplasma parvum</i> )
Трихомонадная	<i>Trichomonas vaginalis</i>
Нейссерияльная	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>

# Вспомогательные репродуктивные технологии



## Положительные моменты:

- Увеличение воспроизводства населения
- Психологическое удовлетворение у семейных пар от реализации детородной функции

# **Вспомогательные репродуктивные технологии**

## **Отрицательные стороны:**

- 1. Низкая эффективность - в Европе и США не более 25-30% (Кулаков В.И. и др., 2007)**
- 2. Осложнения во время зачатия и во время беременности со стороны матери**
- 3. Осложнения со стороны плода**
- 4. Осложнения со стороны новорожденных**
- 5. Увеличение заболеваемости у детей и подростков  
(см. статью в последнем номере TERRA MEDICA)**

# Вспомогательные репродуктивные технологии

- ❖ Отсутствие истинной причины бесплодия
  - ❖ Неадекватная терапия бесплодия при установлении его причины



- ✓ Недостаточная подготовка семейных пар к искусственному зачатию



- ✓ Осложнения в результате применения ВРТ

# Осложнения со стороны матери

- Аллергические реакции на препараты для стимуляции овуляции
- Воспалительные процессы
- Кровотечение
- Многоплодная беременность
- Синдром гиперстимуляции яичников (0,5-14%)
- Эктопическая внематочная беременность (3-5%)

# Осложнения после ВРТ

<b>Осложнения</b>	<b>Ссылки</b>
<b>Врожденные аномалии и пороки развития (преимущественно сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем)</b>	M. Hansen et al., 2002; C. Patrat et al., 1999; U.-B. Wennerholm et al., 2000; H.B. Westergaard et al., 1999; Olson C.K. et al., 2005; S. Koivurova et al., 2002; El-Chaar D. et al., 2009; Bohlmann M.K. et al., 2009
<b>Невынашивание</b>	C. Patrat et al., 1999; S. Koivurova et al., 2002; В.О. Атласов и соавт., 2005; В.О. Атласов и соавт., 2005; В.С. Кузнецова и соавт., 2004
<b>Преждевременные роды</b>	H.B. Westergaard et al., 1999; S. Koivurova et al., 2002; В.О. Атласов и соавт., 2005; Allen C. et al., 2008; Källén B. et al., 1010; Bohlmann M.K. et al., 2009; Ludwig A.K. et al., 2006; McDonald S.D. et al., 2010

# Осложнения после ВРТ

<b>Осложнения</b>	<b>Ссылки</b>
<b>Маловесность новорожденных</b>	J.J. Kurinczuk, 2003; В.О. Атласов и соавт., 2005; В.С. Кузнецова и соавт., 2004; Allen C. et al.,2008; Bohlmann M.K. et al.,2009; Ludwig A.K. et al.,2006; McDonald S.D. et al.,2010
<b>Многоплодие</b>	В.О. Атласов и соавт., 2005; U.-B. Wennerholm et al., 2000; H.B. Westergaard et al., 1999; В.О. Атласов и соавт., 2005; Klemetti R. et al., 2006
<b>Муковисцидоз</b>	J.J. Kurinczuk, 2003

# Осложнения после ВРТ

Осложнения	Ссылки
<p>Задержка внутриутробного развития в 29,3% случаев, асфиксия при рождении - в 90,5%, неврологические нарушения – в 53,6%</p>	<p>S. Koivurova et al., 2002; Бахтиарова В.О., 1993; Атласов и соавт., 2005; В.С. Кузнецова и соавт., 2004; Källén B. et al., 1010</p>
<p>Увеличение риска гипоспадии у мальчиков (5-кратное)</p>	<p>Silver R.I. et al., 1999</p>
<p>Двустороннее отсутствие vasa deferens и микроделеция Y-хромосомы</p>	<p>J.J. Kurinczuk, 2003</p>

# Осложнения после ВРТ

Осложнения	Ссылки
<p>Морфофункциональная незрелость, анте- и интранатальная гипоксия, перинатальное поражение ЦНС (87,5%)</p>	<p>S. Koivurova et al., 2002; В.С. Кузнецова и соавт., 2004</p>
<p>Психические расстройства (аутизм, умственная отсталость, нарушения поведения), неврологические нарушения (ДЦП)</p>	<p>Klemetti R. et al., 2006; Knoester M. et al., 2007; Leunens L. et al., 2008; Ludwig A.K. et al., 2006</p>
<p>Зрительные нарушения из-за: а) недоразвития оболочек глаз б) гипоксических поражений ЦНС и дисплазией головного мозга в проекции проводящих путей зрительного анализатора</p>	<p>Парамей О.В., Сидоренко Е.И., 1997; I. Anteby et al., 2001; Молчанова Е.В., 2008</p>

# Осложнения после ВРТ

Осложнения	Ссылки
<p>Наследственные синдромы: Ангельмана, Хангарта, лиссэнцефалии, Беквита- Видеманна, гиперинсулинемической гипогликемии</p>	<p>Sanchez-Albisua I. et al., 2007; Bowdin S. et al., 2007;</p>
<p>«При применении репродуктивных технологий высока частота многоплодной беременности (35,7%), что сказывается на развитии детей, требующих высокотехнологичной перинатальной помощи и повторных госпитализаций»</p>	<p>Klemetti R. et al., 2006; 2010</p>
<p>«Дети, зачатые путем ЭКО, требуют многолетнего наблюдения и применения различных видов скрининга для выявления врождённой патологии»</p>	<p>Klemetti R. et al., 2006; 2010; Ceelen M. et al., 2008; Kallen B. et al., 2005; Riebeling P. et al., 2007</p>



# Какая

поражённость населения

России половыми

репродуктивно значимыми

инфекциями?



# Сексуально-трансмиссивные инфекции у мужчин и женщин из состава половых пар (n=353)



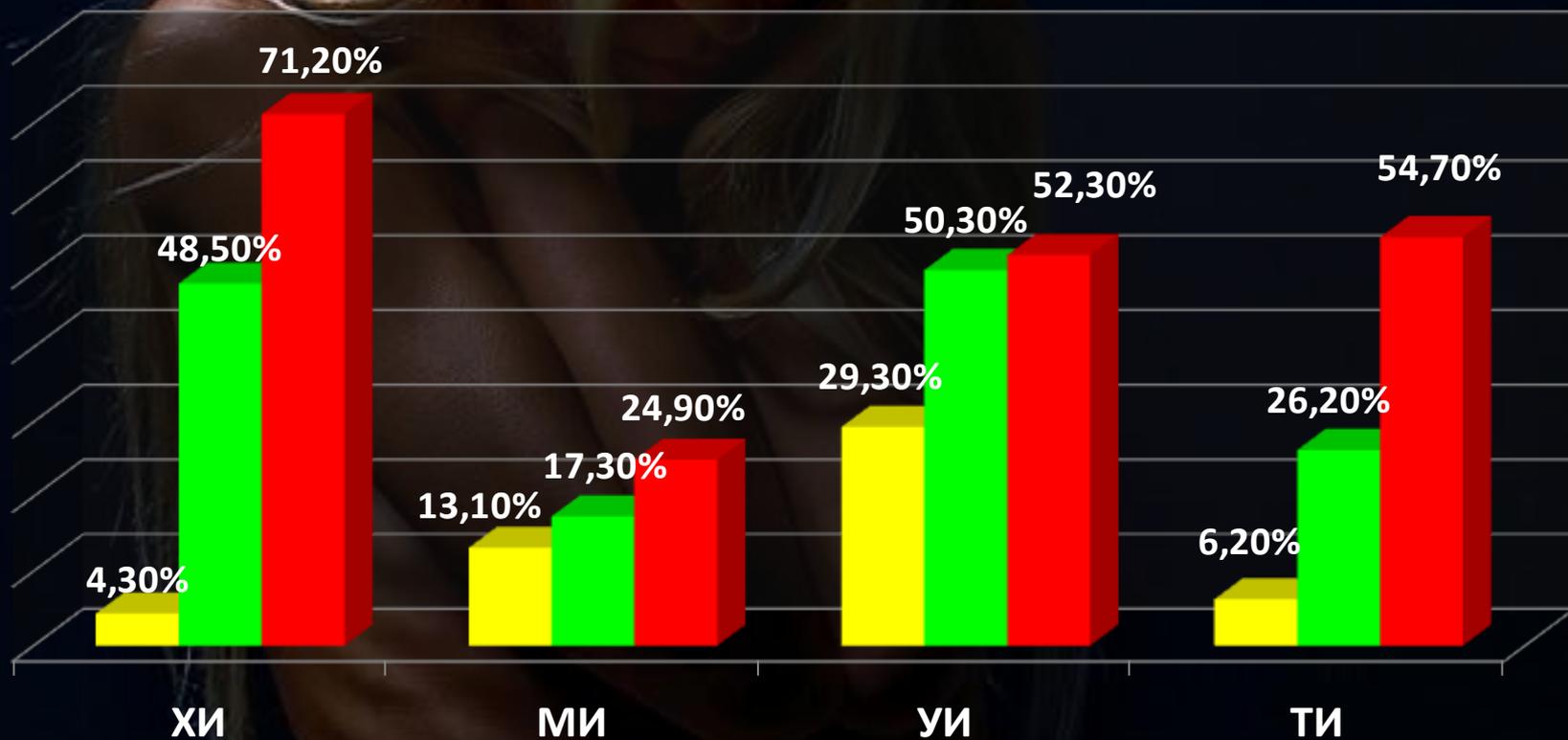
# Повышение эффективности установления диагноза СТЗ у мужчин

(см. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. - 2013. - №3)



# Повышение эффективности установления диагноза СТЗ у женщин

(см. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. - 2013. - №3)



■ Исходный уровень    ■ После оптимизации    ■ С учётом результатов у партнёра

# Выявляемость основных СТЗ как моноинфекции у женщин и мужчин (по данным СЗИА)

Моноинфекции	Мужчины (n=513)		Женщины (n=300)	
	Абс	%	Абс	%
Хламидийная инфекция	153	29,82%	61	20,33%
Микоплазменная инфекция	11	2,14%	6	2,00%
Уреаплазменная инфекция	26	5,07%	35	11,67%
Трихомонадная инфекция	46	8,97%	8	2,67%

Представлена общая сравнительная диагностика СТЗ (исключены сочетания, но без учёта кандидоза и папилломавирусной инфекции и без учёта диагноза у полового партнёра); материалы представлены за 3 последние года

# Выявляемость основных сочетаний СТЗ у женщин и мужчин (по данным СЗИА)

Сочетание двух инфекций	Мужчины (n=513)		Женщины (n=300)	
	Абс	%	Абс	%
Хламидийная инфекция+ Микоплазменная инфекция	8	1,56%	4	1,33%
Хламидийная инфекция+ Уреаплазменная инфекция	35	6,82%	35	11,67%
Хламидийная инфекция+ Трихомонадная инфекция	42	8,19%	12	4,00%
Микоплазменная инфекция+ Уреаплазменная инфекция	9	1,75%	7	2,33%
Микоплазменная инфекция+ Трихомонадная инфекция	7	1,36%	0	0,00%
Уреаплазменная инфекция+ Трихомонадная инфекция	19	3,70%	9	3,00%

Представлена общая сравнительная диагностика СТЗ (исключена моноинфекция, кандидоз и папилловарусная инфекция и без учёта диагноза у полового партнёра); материалы представлены за 3 последние года

# Выявляемость основных сочетаний СТЗ у женщин и мужчин (по данным СЗИА)

Сочетание трёх инфекций	Мужчины (n=513)		Женщины (n=300)	
	Абс	%	Абс	%
Хламидийная инфекция+ Микоплазменная инфекция+ Уреаплазменная инфекция	9	1,75%	14	4,67%
Хламидийная инфекция+ Микоплазменная инфекция+ Трихомонадная инфекция	8	1,56%	3	1,00%
Хламидийная инфекция+ Уреаплазменная инфекция+ Трихомонадная инфекция	13	2,53%	6	2,00%
Микоплазменная инфекция+ Уреаплазменная инфекция+ Трихомонадная инфекция	7	1,36%	3	1,00%
Хламидийная инфекция+ Микоплазменная инфекция+ Уреаплазменная инфекция+ Трихомонадная инфекция	2	0,39%	3	1,00%

Представлена общая сравнительная диагностика СТЗ (исключена моноинфекция, кандидоз и папилловарусная инфекция и без учёта диагноза у полового партнёра); материалы представлены за 3 последние года

# **Характеристика инфекционного процесса при половых инфекциях**

**[Сталлибрасс К., 1936; Злыдников Д.М. и др., 1975; Казанцев А.П., Матковский В.С., 1989; Исаков В.А. и др., 1999; Маянский А.Н., 1999; Лобзин Ю.В. и др., 2003; Покровский В.И. и др., 2003; Гавришева Н.А., Антонова Т.В., 2006]**

# **В зависимости от давности заражения и продолжительности течения**

**■ Острая (свежая) инфекция**  
*(заражение до 3 месяцев)*

**■ Подострая инфекция**  
*(заражение от 3 до 6 месяцев)*

**■ Хроническая инфекция:**  
*(заражение от 6 месяцев и выше)*

➤ **фаза обострения (рецидива)**

➤ **фаза ремиссии**

# Основные причины хронизации инфекции

## Хронические формы инфекционного процесса

характеризуются длительным (обычно более 6 месяцев) пребыванием возбудителя в организме хозяина

### Варианты хронической инфекции:

- непрерывный
- рецидивирующий (со сменой обострений, ремиссий и рецидивов патологического процесса)

### Основные факторы хронизации:

- ограничение очага повреждения воспалительным процессом с последующим образованием соединительнотканного барьера, снижение реактивности которого приводит к обострениям
- возникновение аутоаллергических состояний
- ускользание возбудителя от иммунного ответа вследствие гипервариабельности
- длительная персистенция (в т.ч. внутриклеточная) возбудителя в организме хозяина

**В основе  
хронизации  
инфекции –  
персистенция  
патогена**

# Персистенция

**Персистенция** (от лат. *persistere* – оставаться, упорствовать) – это длительное переживание возбудителя в организме хозяина.

Персистенция является альтернативой таких исходов инфекционного процесса как гибель микро- или макроорганизма.

Это приводит к ***хроническим формам инфекционного заболевания*** или к формированию ***бактерионосительства***.

# Персистентный потенциал

**ПЕРСИСТЕНЦИЯ** (от лат. *persistere* - оставаться, упорствовать) - длительное переживание бактерий в организме хозяина, которое следует рассматривать как форму симбиоза микробов и организма человека (академик Бухарин О.В.)

Паразиту выгодно осуществить свою персистенцию без прямого поражения хозяина, без манифестных признаков болезни, т. е. сохранить состояние «сбалансированной патогенности» (Mims et al., 1993)

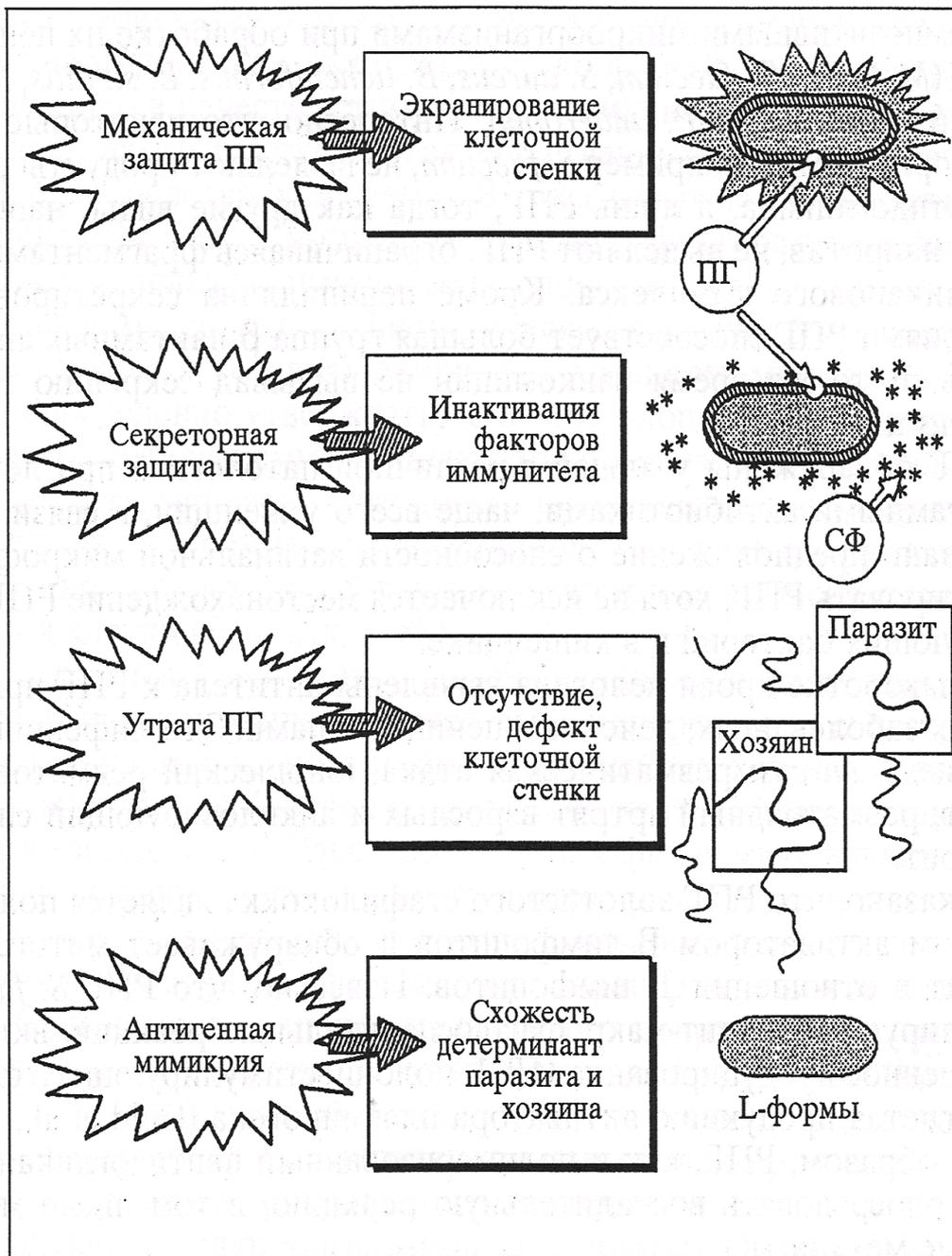
Устойчивость  
к защите хозяина

Антагонистические  
эффекты в биоценозе

Устойчивость к внешним  
факторам

# Условия персистенции бактерий

[Бухарин О.В. и  
соавт., 2006]



# Механизмы персистенции бактерий

[Бухарин О.В. и соавт., 2006]

# **В зависимости от выраженности клинических проявлений**

**Манифестная форма**

(патоген + очаг + жалобы)

**Субклиническая (инаппарантная) форма**

(патоген + очаг)

**Латентная (скрытая) форма**

/при облигатном внутриклеточном паразитизме/

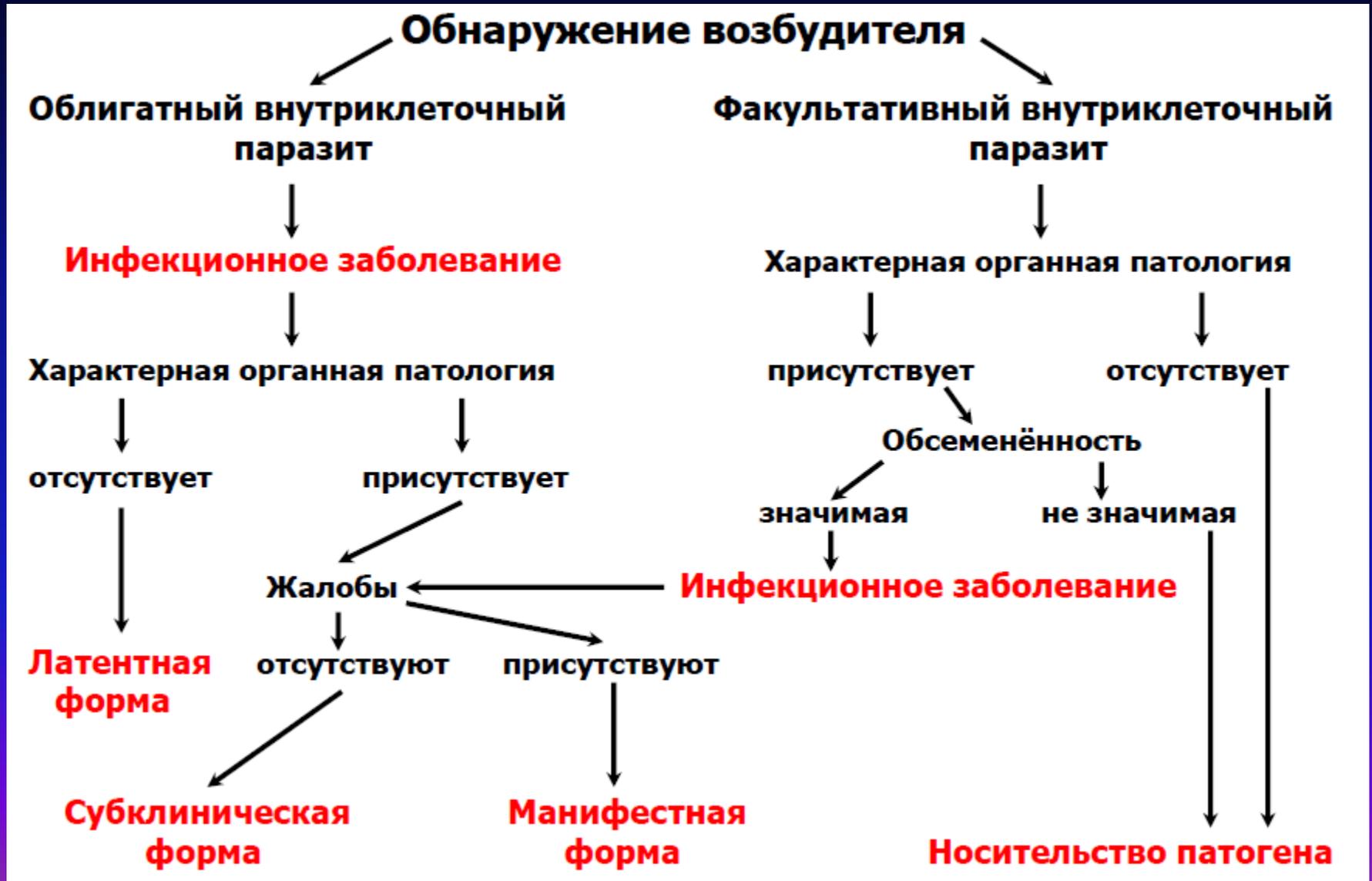
(патоген)

**Носительство**

/в случае факультативного внутриклеточного паразитизма/

(патоген)

# Принципиальные подходы по оценке выраженности инфекционного процесса



# Категории выраженности инфекции

- **Манифестная форма инфекции** – наличие лабораторных признаков инфекции, а также клинических (объективных и субъективных) и лабораторных признаков характерных воспалительных очагов
- **Субклиническая (инаппарантная) форма** – наличие лабораторного подтверждения инфекции, а также объективных клинических и лабораторных признаков (при отсутствии субъективных) характерных воспалительных очагов

# Латентная форма инфекции

(от лат. *latens* – скрытый, невидимый)

**Латентная форма инфекции** (иначе дремлющая) представляет собой длительное **бессимптомное** взаимодействие организма с инфекционным агентом.

## Особенности:

- В основе латентной формы инфекции – **персистенция** с учётом всех её механизмов.
- Латентные формы инфекции наблюдаются преимущественно при **хронических** (главным образом вирусных) инфекционных болезнях.
- Как правило, латентная инфекция является **фазой инфекционного процесса** (сифилис, герпетическая инфекция).
- Возбудитель латентной инфекции поддерживает свою репродукцию и жизнедеятельность, находясь **внутри клеток хозяина** (облигатный внутриклеточный паразитизм), не сопровождается его выделением в окружающую среду
- При латентной форме, как правило, отсутствуют **органные воспалительные очаги**
- Под влиянием провоцирующих факторов латентная инфекция может трансформироваться в **манифестную форму**

# Носительство патогена

Это **инфекционный процесс**, сопровождающийся наличием лабораторных данных за инфекцию (обнаружение возбудителя при любой его обсеменённости) и **отсутствием клинико-лабораторных признаков активного воспалительного процесса в органах и тканях**; при этом выявляются иммунные реакции, а также функциональные и морфологические изменения в органах и тканях, типичные для соответствующего заболевания.

## Другие особенности:

- Носительство факультативных паразитов встречается часто, особенно при условии низкой инфицирующей дозы и достаточно высокой неспецифической резистентности макроорганизма.
- Носительство (или бактериовыделение) может быть продолжением **манифестного инфекционного процесса** при отсутствии каких-либо клинических проявлений инфекции
- **Острое и хроническое носительство** различают в зависимости от длительности выделения патогена: при **остром** оно продолжается **от 15 дней до 3 месяцев** с момента клинического выздоровления, а при **хроническом** – **больше 3 месяцев**

# Транзиторное носительство

**О транзитном носительстве** бактерий говорят в тех случаях, когда при одно- или двукратном посеве их выделение не обнаруживается при повторном исследовании у лиц, отрицающих заболевание в анамнезе в течение ближайших 3-х месяцев и при отсутствии специфических иммунологических реакций и характерных очагов инфекции.

- Транзиторное носительство по существу **не относят к инфекционному процессу.**
- Условием его развития являются **незначительность инфицирующей дозы и малая вирулентность возбудителя.**

# Характеристика различных вариантов инфекционного процесса при основных репродуктивно значимых инфекциях

Формы заболевания	Патоген	Характерные очаг(и)	Жалобы	Разновидность ИП
<b>Урогенитальная хламидийная инфекция (<i>Chlamydia trachomatis</i>)</b>				
Латентная форма УГХ	+	--	--	Заболевание
Манифестная форма УГХ	+	+	+	Заболевание
Субклиническая форма УГХ	+	+	--	Заболевание
<b>Урогенитальная микоплазменная инфекция (<i>Mycoplasma hominis</i>, <i>Mycoplasma genitalium</i>, <i>Ureaplasma urealyticum</i>, <i>Ureaplasma parvum</i>)</b>				
--	+	--	--	Носительство микоплазм
Манифестная форма УГМ	+	+	+	Заболевание
Субклиническая форма УГМ	+	+	--	Заболевание

# Характеристика различных вариантов инфекционного процесса при основных репродуктивно значимых инфекциях

Формы заболевания	Патоген	Характерные очаг(и)	Жалобы	Разновидность ИП
<b>Урогенитальная трихомонадная инфекция (<i>Trichomonas vaginalis</i>)</b>				
--	+	--	--	Носительство трихомонад
Манифестная форма УГТ	+	+	+	Заболевание
Субклиническая форма УГТ	+	+	--	Заболевание
<b>Урогенитальная нейссерияльная инфекция (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)</b>				
--	+	--	--	Носительство нейссерий
Манифестная форма гонореи*	+	+	+	Заболевание
Субклиническая форма гонореи*	+	+	--	Заболевание

**Клинические проявления той или иной инфекции полностью зависят от формирования характерных воспалительных очагов и их локализации.**

**Характерные для той или иной инфекции воспалительные очаги (очаг) – это очаги, формирующиеся в органах, тропных только для определённого конкретного патогена, что, в свою очередь, является проявлением защитной реакции на его внедрение в макроорганизм.**

# **Признаки, доказывающие характерные для той или иной инфекции органные очаги**

- корреляция возникновения очагов с заражением определённым возбудителем человека
- их исчезновение после санации макроорганизма от патогена
- воспроизводство очагов на человекообразных обезьянах после их заражения данным патогеном в эксперименте
- исчезновение очагов у животных после санации последних от патогена
- доказательство тропности (способности к размножению) возбудителя к клеткам органа, в котором сформировался характерный очаг

# Характерная патология органов мочеполовой системы при СТЗ у женщин

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

# Характерная патология органов мочеполовой системы при СТЗ у женщин

Патоген	Характерные очаги	Осложнения
<i>Mycoplasma hominis</i>	Уретрит, цервицит, вагинит, сальпингофорит, эндометрит, пиелонефрит (острый), цистит, бактериальный вагиноз	Реактивный артрит, осложнения при маточной беременности,
<i>Ureaplasma species</i> ( <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Ureaplasma parvum</i> )	Уретрит, цистит, вагинит, сальпингофорит, МКБ, эндометрит (?), цервицит, бактериальный вагиноз	Реактивный артрит, осложнения при маточной беременности

# Характерная патология органов мочеполовой системы при СТЗ у женщин

Патоген	Характерные очаги	Осложнения
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Уретрит, цервицит, вагинит, эндометрит, сальпингит, бактериальный вагиноз	Осложнения при маточной беременности, бесплодие
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Уретрит, вагинит, вульвит, вестибулит, эндоцервицит, эндометрит, бартолинит, бактериальный вагиноз	Осложнения при маточной беременности

# Характерная патология органов мочеполовой системы при СТЗ у женщин

Патоген	Характерные очаги	Осложнения
<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, высыпания на коже и тендосиновит

# Характерная патология органов мочеполовой системы при СТЗ у мужчин

Патоген	Характерные очаги	Осложнения
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Уретрит, цистит, везикулит, эпидидимит, орхит, простатит, проктит, конъюнктивит, венерическая лимфогранулёма	Нарушение фертильности, реактивный артрит, поражение гениталий и ЖКТ, синдром Fitz-Hugh-Curtis

# Характерная патология органов мочеполовой системы при СТЗ у мужчин

Патоген	Характерные очаги	Осложнения
<i>Mycoplasma hominis</i>	Уретрит (?), простатит (?), пиелонефрит (острый), орхит, эпидидимит, цистит	Нарушение фертильности, реактивный артрит
<i>Ureaplasma species</i> ( <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Ureaplasma parvum</i> )	Уретрит, простатит, цистит, орхит, эпидидимит, МКБ	Нарушение фертильности, реактивный артрит

# Характерная патология органов мочеполовой системы при СТЗ у мужчин

Патоген	Характерные очаги	Осложнения
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Уретрит, эпидидимит	Нарушение фертильности, реактивный артрит
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Уретрит, простатит, везикулит, эпидидимит, орхит	Нарушение фертильности, множественные стриктуры уретры и семявыносящих протоков

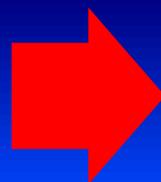
# Характерная патология органов мочеполовой системы при СТЗ у мужчин

Патоген	Характерные очаги	Осложнения
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Уретрит, простатит, везикулит, эпидидимит, орхит, деферентит, фуникулит, проктит	Нарушение фертильности, поли- и моноартралгии, высыпания на коже и тендосиновит

# Эффекты возбудителей урогенитальных инфекций и их антигенов у женщин

[Прозоровский С.В., Раковская И.В., Балабанов Д.Н., 1995-2009]

Иммунопатологические  
эффекты  
Хромосомные aberrации  
Антиапоптозный эффект



Аутоиммунные реакции  
Присоединение  
вторичной инфекции  
Опухолевая  
трансформация

**Негативные  
эффекты патогенов  
на фертильность**

**Инфекционный  
процесс  
и  
репродуктивные  
нарушения у  
мужчин**

# **Причины бесплодия у мужчин**

- 1. Количественные и качественные нарушения эякулята**
- 2. Невозможность осуществления полового акта (эректильная и/или эякуляторная дисфункция)**

Микроорганизм	Фертильные мужчины	Бесплодные мужчины	Источник
<i>Actinomyces</i> spp.	Нет свед.	16	Hillier et al., 1990
<i>Bacteriodes</i> spp.	5–16	9,8–45	Balmelli et al., 1994; Hillier et al., 1990
<i>Corinebacterium</i> spp.	94–100	43–100	Иванов, 1998; Hillier et al., 1990; Magnanelli et al., 1990
<i>C. trachomatis</i> *	Нет свед.	1,02–1,6	Кјаергаард et al., 1997
<i>Cytomegalovirus</i> *	Нет свед.	7,1	Капранос et al., 2004
Enterobacteriaceae	0	2,8–16,7	Иванов, 1998; Кјаергаард et al., 1997; Magnanelli et al., 1990; Merino et al., 1995
<i>Enterococcus</i> spp.	0	2–40	Иванов, 1998; Hillier et al., 1990; Magnanelli et al., 1990; Merino et al., 1995
<i>E. coli</i>	0	9–30	Иванов, 1998; Merino et al., 1995
<i>G. vaginalis</i>	Нет свед.	8–37	Hillier et al., 1990; Кјаергаард et al., 1997; Zugel, Kaufmann, 1999; Magnanelli et al., 1990
<i>Papillomavirus</i> *	Нет свед.	25–46	Lai et al., 1997
<i>Herpes simplex</i> *	Нет свед.	46	Капранос et al., 2004
<i>Lactobacillus</i> spp.	5–58,3	4–33	Иванов, 1998; Hillier et al., 1990; Magnanelli et al., 1990
<i>Micrococcus</i> spp.	37–66,7	5,6–26	Иванов, 1998; Magnanelli et al., 1990
<i>Mycoplasma</i> spp.	Нет свед.	0,9	Кјаергаард et al., 1997
<i>Peptococcus</i> spp.	16–37	10–37	Magnanelli et al., 1990
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	Нет свед.	62	Hillier et al., 1990
<i>S. epidermidis</i> и др. КОС	94–100	53–97	Иванов, 1998; Hillier et al., 1990; Magnanelli et al., 1990; Merino et al., 1995
<i>S. aureus</i>	0	2,2–5	Иванов, 1998; Merino et al., 1995
<i>Streptococcus</i> spp.	33–42	20–65	Иванов, 1998; Hillier et al., 1990; Magnanelli et al., 1990; Merino et al., 1995
<i>Veillonella</i> spp.	26	11–16	Hillier et al., 1990; Magnanelli et al., 1990
<i>U. urealyticum</i>	Нет свед.	11,8–20	Прозоровский и др., 1995; Кјаергаард et al., 1997

# Частота встречаемости различных микроорганизмов в сперме мужчин (в %)

[Бухарин О.В. и соавт., 2006]

\* наличие ДНК определялось в ПЦР, ЛЦР или гибридизацией *in situ*

# Роль факторов патогенности микроорганизмов в формировании мужского бесплодия [Бухарин О.В. и соавт., 2006]

Влияние микроорганизмов на репродуктивные процессы	Факторы/функции патогенности микроорганизмов		Источник
	Детерминанты	Функции	
Угнетение функции сперматозоидов	Адгезины	Адгезия к сперматозоидам, связывание фибронектина	Иванов, 1996; Anapliotou et al., 1995; Bartoov et al., 1991; Glander et al., 1990
	Белки наружной мембраны микоплазм и <i>U. urealyticum</i> мол. масса 30, 140 и 160 кДа	Адгезия, угнетение подвижности и агглютинация сперматозоидов, нарушение пенетрации	Прозоровский и др., 1995; Anapliotou et al., 1995
	ЛПС	Спермицидное действие, нарушение пенетрации	Репродуктивное здоровье, 1988; Galdiero et al., 1994
	Эластаза, протеазы, фосфолипазы А1 и А2, гемолизины	Угнетение подвижности и агглютинация сперматозоидов, повышение вязкости эякулята, спермицидное действие	Прозоровский и др., 1995; Kaur et al., 1988
Формирование аутоиммунитета к сперматозоидам вследствие воспаления	Поверхностные гликолипиды	Нарушение пенетрации, индукция перекрестного иммунного ответа	Прозоровский и др., 1995; Cimino et al., 1993
Секреторная дисфункция дополнительных половых желез	Белки hsp 60, Gro EL и Gro ES	Повышение содержания в сперме $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, индукция перекрестного иммунного ответа и синтез антиспермальных антител, устойчивость к фагоцитозу	Soffer et al., 1990; Witkin et al., 1995; Zugel, Kaufmann, 1999
	Белки, связывающие стероиды, протеазы, нейраминидаза, гиалуронидаза	Снижение содержания андрогенов и цинка в сперме Инвазия и персистенция в клетках Лейдига	Gopalkrishnan et al., 1994; Mosier et al., 1991; Бухарин, Усвяцов, 1996; Репродуктивное здоровье, 1988; Villegas et al., 1991
Развитие лейкоцитоспермии и вторичные эффекты на параметры эякулята	ЛПС, липид А, липотейхоевые кислоты, пептидогликан	Индукция синтеза цитокинов, цитотоксическое действие на сперматогенный эпителий	Прозоровский и др., 1995; Репродуктивное здоровье, 1988; Aitken, 1994; Wilson et al., 1998
	Токсины, ферменты	Деградация цитокинов, угнетение фагоцитоза, энергетический дефицит сперматозоидов	Balmelli et al., 1994; Wilson et al., 1998
	Продукция супероксиданиона $H_2O_2$	Переокисное окисление мембран сперматозоидов, цитотоксическое действие на сперматогенный эпителий	Прозоровский и др., 1995; Репродуктивное здоровье, 1988; Aitken, 1994

# Механизмы формирования мужского бесплодия [Бухарин О.В. и соавт., 2006]



# Количественные и качественные нарушения эякулята

## 1. Тестикулярные нарушения за счёт орхита (секреторное и иммунологическое бесплодие)

### а) повреждение клеток герминативного эпителия и интерстиция:

- вовлечение в воспалительный процесс герминативного эпителия приводит к нарушению сперматогенеза за счёт нарушения аутокринных механизмов и рецепции к ФСГ (*снижение количества и качества сперматозоидов*)
- вовлечение в воспалительный процесс интерстициальных клеток Лейдига нарушает рецепцию к ЛГ и снижает выработку тестостерона – нарушение по типу гипергонадотропного гипогонадизма (*снижение количества и качества сперматозоидов*)

### б) повреждение сперматозоидов:

- факторами патогенности микроорганизмов (*снижение качества сперматозоидов*)
- возникновение аутоиммунных реакций (*снижение качества сперматозоидов*)

# Количественные и качественные нарушения эякулята

## 2. Посттестикулярные нарушения за счёт воспалительного процесса в других органах репродуктивной системы (эскреторное и иммунологическое бесплодие)

а) повреждение семявыносящих протоков за счёт рубцового процесса - непроходимость семявыносящих путей  
*(снижение количества сперматозоидов)*

б) повреждение сперматозоидов:

➤ факторами патогенности микроорганизмов *(снижение качества сперматозоидов)*

➤ возникновение аутоиммунных реакций *(снижение качества сперматозоидов)*

в) снижение качества семенной плазмы за счёт снижения качества эскретов семенных пузырьков и предстательной железы *(снижение качества сперматозоидов)*

**Инфекционный  
процесс  
и  
репродуктивные  
нарушения у  
женщин**

# Причины бесплодия у женщин

- 1. Инфекционное (трубно-перитонеальное) бесплодие** – органические или функциональные нарушения проходимости маточных труб за счёт воспалительного процесса
- 2. Эндокринное бесплодие** – овуляторные нарушения и нарушение жёлтого тела при воспалительном процессе в яичниках
- 3. Маточное бесплодие** – нарушение созревания эндометрия при воспалительных процессах

# **Инфекционное (трубно-перитонеальное) бесплодие**

- **Полая непроходимость труб для сперматозоидов за счёт сальпингита, осложнённого спаечным процессом**
- **Дефимбризация проходимых труб за счёт сальпингита**

# Эндокринное бесплодие

■ **Нарушение адекватной рецепции в яичниках к ФСГ и ЛГ, а также паракринных механизмов за счёт оофорита, в результате которых формируется:**

- **ановуляция в виде атрезии или персистенции фолликула (вторичное кистозное изменение яичников)**
- **недостаточность жёлтого тела при наличии овуляции (НЛФ-синдром)**
- **лютеинизация неовулировавшего фолликула (ЛНФ-синдром)**

■ **Нарушение стероидогенеза в яичниках, как проявление гипергонадотропного гипогонадизма с нарушением роста и созревания эндометрия:**

- **отсутствие полноценной nidации оплодотворённой яйцеклетки и полноценной плацентации (из-за снижения ПРГ) (в этом случае может проявляться как привычный выкидыш)**

# Маточное бесплодие

- **Нарушение роста и созревания эндометрия за счёт нарушения рецепции к половым стероидам при эндометрите (нарушение нидации и плацентации)**
- **Нарушение нидации и плацентации за счёт спаечного процесса как осложнения хронического эндометрита (как один из вариантов – синдром Ашермана)**
- **Изменение цервикальной слизи при эндоцервицитах (цервикальный фактор бесплодия)**

**Таким образом, инфекционная патология является ведущим фактором репродуктивных нарушений у женщин и мужчин, а также основной причиной неудачных ЭКО.**

**В связи с этим первостепенное значение в решении проблемы бесплодия имеет проведение адекватных диагностических и лечебных мероприятий с учётом особенностей инфекционного процесса и патогенеза репродуктивных нарушений.**



**Какие**

**взаимоотношения**

**репродуктивно**

**значимых патогенов**

**и урогенитальной**

**микробиоты?!**



# Терминология

**Эндогенная микрофлора** или  
**эндогенная микробиота** или  
**эндогенный микробиоценоз**

Как частный случай:

❖ **урогенитальная эндогенная микрофлора**

или

❖ **урогенитальная эндогенная микробиота**

# Терминология

**Биотоп** — участок среды обитания эндогенной микрофлоры, характеризующийся однородными условиями существования. Эндогенная микрофлора данного биотопа составляют его **микробиоценоз** или **микробиоту**; каждому биотопу соответствует свой микробиоценоз или микробиота.

## Частные случаи:

- ❖ Вагинальный биотоп
- ❖ Уретральный биотоп

**Эндогенная микрофлора,  
микробиота, или эндогенный  
микробиоценоз (как частный пример  
- урогенитальная микробиота)**

**□ Облигатная (резидентная,  
постоянная, индигенная, автохтонная)  
(мутуализм)**

**□ Факультативная (транзиторная,  
непостоянная, аллохтонная)  
(комменсализм)**

# Условия облигатности

## Симбиоз макро- и микроорганизма по типу **мутуализма**

**Мутуализмом** (от лат. mutuus — взаимный) называют такой симбиоз, при котором оба связанных между собой организма извлекают из совместного существования взаимные выгоды.

# **Условия облигатности**

- Микроорганизм живёт в определённом биотопе, не причиняя вреда макроорганизму (отсутствие факторов патогенности)**
- Микроорганизм обеспечивает колонизационную резистентность в биотопе**

# Колонизационная резистентность

определяется как совокупность механизмов, придающих индивидуальную и анатомическую стабильность нормальной микрофлоре и предотвращающих заселение хозяина посторонними микроорганизмами

[Шендеров и др., 1998]

т.е. реализация **микробоцидных** и **фунгицидных** свойств

# Эндогенная микробиота вагины

(Wilson, 2005; Тихомиров А.Л. и др., 2005 в модификации)

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)	Условная патогенность
<u>Факультативные анаэробы</u>		
<i>Lactobacillus spp.</i>	50-90/71-100	--
<i>Staphylococcus spp.</i>	0-65/62	+
<i>Corynebacterium spp.</i>	0-60/30-40	+
<i>Atopobium spp.</i>	?	+
<i>Streptococcus spp.</i>	10-59/30-40	+
<i>Enterococcus spp.</i>	0-27	+
<i>G. vaginalis</i>	17-43/6-60	+
<i>Enterobacteriaceae</i>	6-15/5-30	+
<i>Ureaplasma spp.</i>	0-54/6-7	+
<i>Mycoplasma hominis</i>	2-15	+

# Эндогенная микробиота вагины

(Wilson, 2005; Тихомиров А.Л. и др., 2005 в модификации)

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)	Условная патогенность
<u>Облигатные анаэробы</u>		
<i>Peptostreptococcus spp</i>	14-28/80-88	+
<i>Lactobacillus spp.</i>	29-60/5-30	--
<i>Eubacterium spp.</i>	0-36	+
<i>Bacteroides spp.</i>	4-80/9-13	+
<i>Fusobacterium spp.</i>	0-23/14-40	+/--
<i>Veillonella spp.</i>	9-29/11-14	+/--
<i>Propionibacterium spp.</i>	0-14/25	+
<i>Bifidobacterium spp.</i>	5-15/12	--
<i>Clostridium spp.</i>	5-18/10-25	+

# Эндогенная микробиота вагины

(Wilson, 2005; Тихомиров А.Л. и др., 2005 в модификации)

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)	Условная патогенность
<u>Облигатные анаэробы (продолжение)</u>		
<i>Prevotella spp.</i>	60	+
<i>Porphyromonas spp.</i>	31	+
<i>Mobiluncus spp.</i>	30-90	+
<u>Грибы</u>	13-16/15-20	+

# Эндогенная микробиота вагины

Бактериальные механизмы колонизационной резистентности облигатной **лактобациллярной** флоры:

- ❑ препятствие адгезии
- ❑ прямой антагонизм:
  - органические кислоты (лактат)
  - антибактериальные ферменты (лизоцим)
  - перекись водорода
  - продукция бактериоцинов и бактериоцинподобных веществ
- ❑ косвенный (непрямой) антагонизм, или подавление персистентных характеристик аллохтонных микроорганизмов

# Физиологическое состояние влагалища у здоровых женщин на протяжении жизни.

Возрастной период	Беременность Новорожденность	Препубертатный	Постпубертатный	Постменопаузальный
Показатели				
Уровень эстрогенов	+++ Высокий	+ Низкий	+++ Высокий	+ Низкий
Значение pH	Кислое	Нейтральное	Кислое	Нейтральное
Окислительно-восстановительный потенциал	Повышен	Снижен	Повышен	Снижен
Содержание гликогена	Очень высокое ++++	Низкое +	Высокое +++	Низкое +
Облигатные анаэробы	Не преобладают	Преобладают	Не преобладают	Преобладают
Общее количество бактерий	Повышено ↑	Понижено ↓	Повышено ↑	Понижено ↓
Разнообразие микроорганизмов	Повышено ↑	Понижено ↓	Повышено ↑	Понижено ↓

# Эндогенная микробиота у мужчин

Основным видом уретральных сапрофитов является

*S. epidermidis* [Ильин, 1983]

Частота выделения различных видов микроорганизмов из уретры здоровых мужчин (% к числу обследованных)

Микроорганизм	Шмидт и др., 1988	Kumar et al., 1995	Микроорганизм	Шмидт и др., 1988	Kumar et al., 1995
<i>S. epidermidis</i> . . . . .	88	28	<i>Lactobacillus</i> spp. . . . .	6	6
<i>S. aureus</i> . . . . .	1,5	2	<i>E. coli</i> . . . . .	4	0
<i>Corynebacterium</i> spp. . .	69	20	<i>G. vaginalis</i> . . . . .	37	0
<i>E. faecalis</i> . . . . .	7	2	<i>Acinetobacter</i> spp. . . . .	3	0
<i>Streptococcus</i> spp. ( <i>nonhaemolyticus</i> ) . . . .	39	4	<i>Propionibacterium</i> spp. .	15	0
			<i>Anaerobes</i> spp. . . . .	1,5–7,5	0
			Нет роста	0	30

# Эндогенная микробиота у мужчин

## Предположительно:

**облигатной (резидентной, автохтонной) микробиотой уретры у мужчин могут быть:**

- **эпидермальные стафилококки (частота выделения 74-89%)**
- **коринебактерии (частота выделения 36-69 %).**

**Все остальные микроорганизмы составляют факультативную (транзиторную, непостоянную, аллохтонную) микробиоту.**

При этом анаэробные микроорганизмы в уретре здоровых мужчин выделяются реже и относятся к следующим таксонам:

*Peptococcus, Peptostreptococcus, Clostridium, Bacteroides, Fusobacterium, Propionibacterium* [Stein, 1994].

# Эндогенная микробиота у мужчин

## Интенсивность микробной обсемененности урогенитального биотопа здоровых мужчин по М.Д. Кузьмину [2002]

Микроорганизм	ПМО, lg КОЕ/мл
<i>S. epidermidis</i> . . . . .	2,9±0,1
<i>S. haemolyticus</i> . . . . .	2,0±0,3
<i>S. saprophyticus</i> . . . . .	2,7±0,3
<i>S. capitis</i> . . . . .	2,0±0,2
<i>S. hominis</i> . . . . .	1,4±0,7
<i>C. genitalium</i> . . . . .	2,4±0,4

Микроорганизм	ПМО, lg КОЕ/мл
<i>C. pseudogenitalium</i> . . . . .	2,2±0,5
<i>Lactobacillus</i> spp. . . . .	2,1±0,5
<i>Streptococcus salivarius</i> . . . . .	2,0±0,6
<i>Enterococcus faecalis</i> . . . . .	1,8±0,6
<i>Micrococcus</i> spp. . . . .	2,4±0,3

# **Дисбиоз (дисбактериоз) – как вариант смешанной эндогенной или аутоинфекции**

[Гавришева Н.А., Антонова Т.В., 2006]

Под **дисбактериозом** понимают стойкие количественные и качественные изменения в составе бактериальной микрофлоры, обусловленные нарушением микроэкологии биотопа в результате дефекта механизмов адаптации, защитных и компенсаторных реакций; большое значение в возникновении аутоинфекционных процессов принадлежит снижению резистентности организма – **возникновение иммунодефицитов.**

# Нарушение вагинальной микробиоты у женщин и его последствия

Нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры, а также грибов в биотопе (дисбактериоз вагины)

Бактериемия,  
антигенемия

Возникновение  
вагинита

Возникновение  
воспалительных  
очагов в других  
органах

Возникновение  
осложнений

# **Воспалительные очаги как проявление эндогенной бактериальной инфекции**

**К эндогенным бактериальным инфекциям (ЭБИ) относятся неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые комменсальной аутофлорой, которая при определенных условиях проявляет свой патогенный потенциал либо в местах своего естественного обитания (урогенитальный тракт), либо в других органах при инфицировании внутренней среды макроорганизма, что сопровождается нарушением его гомеостаза с развитием воспалительной реакции локального и/или системного характера.**

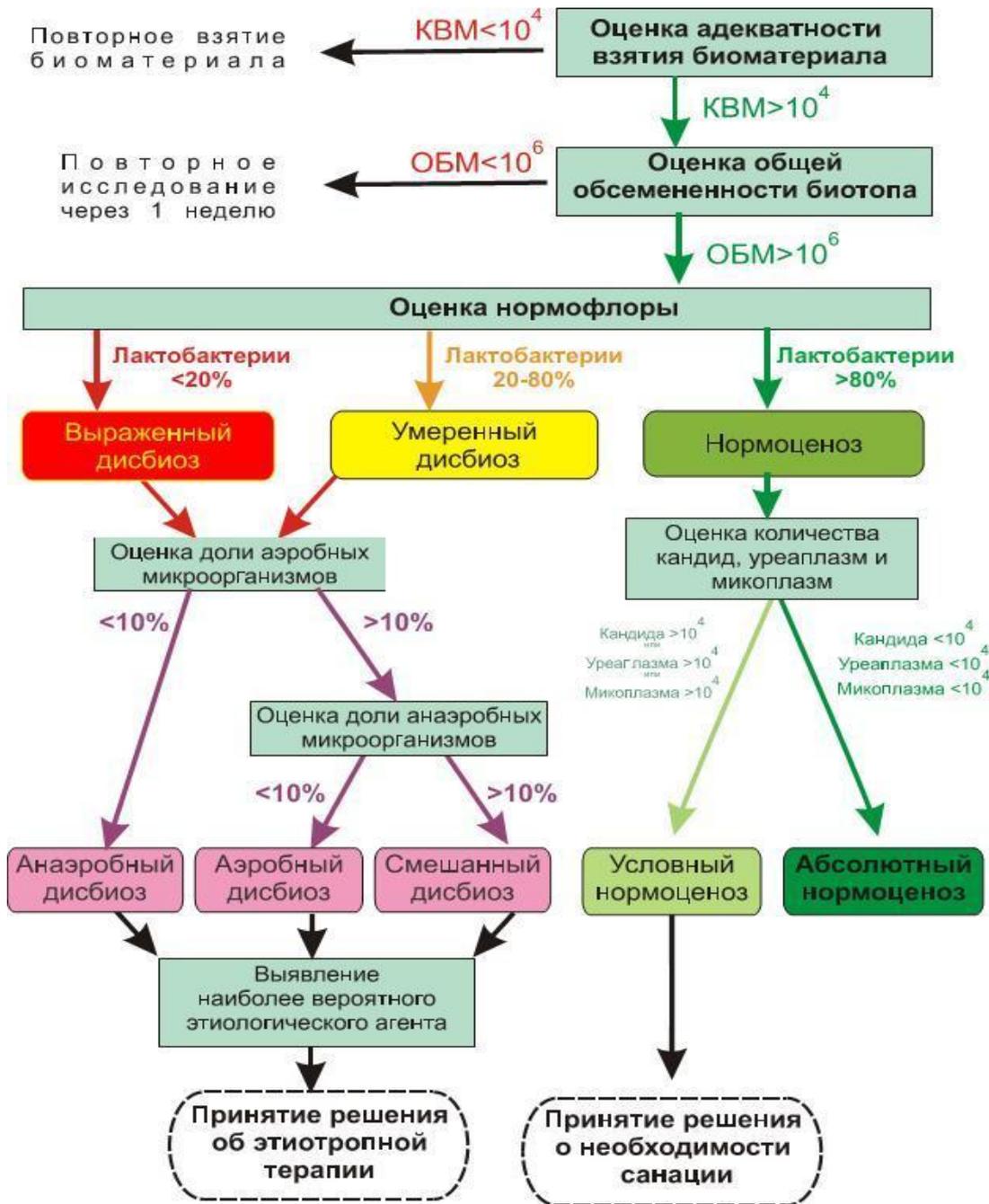
***[В.А. Гриценко, Ю.Б. Иванов, 2009]***

# Пути распространения микробиоты вагины за пределы своего биотопа

- ❖ Лимфогенный и гематогенный
- ❖ Восходящий (каналикулярный)
  - ❖ Половой

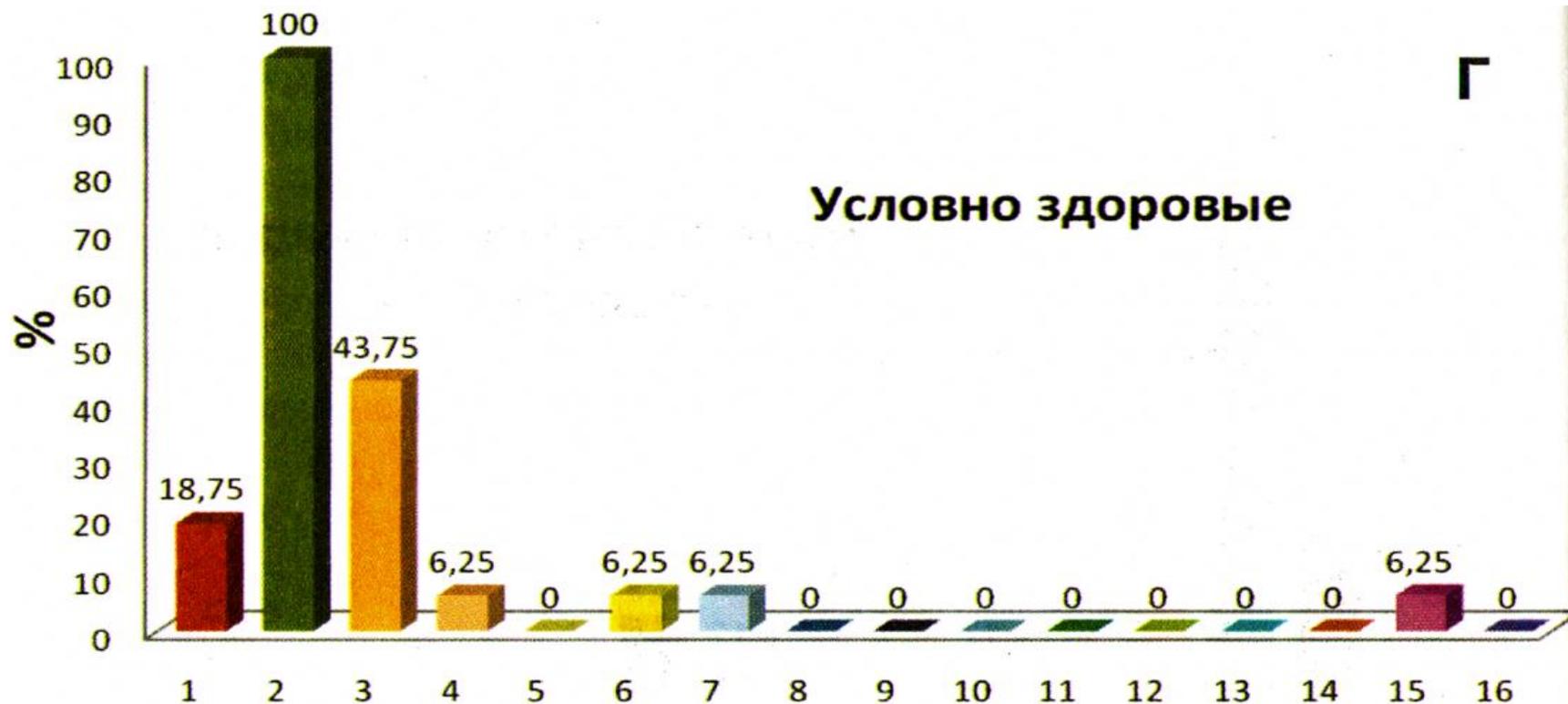
# Клиническая оценка выраженности дисбактериоза:

- **Компенсированный дисбактериоз**, при котором организм не реагирует на нарушение микрофлоры патологическим процессом;
- **Субкомпенсированный**, при котором появляются локальные воспалительные процессы разной продолжительности;
- **Декомпенсированный или генерализованный**, при котором снижение общей резистентности организма приводит к генерализации инфекционного процесса и образованию метастатических очагов в различных паренхиматозных органах.



## Разновидности дисбиотических процессов в вагине

# Нормоценоз



1. *Gardnerella vaginalis*; 2. *Lactobacillus spp.*; 3. *Staphylococcus epidermidis*; 4. *Staphylococcus saprophiticus*; 5. *Staphylococcus aureus*; 6. *Streptococcus sp.*; 7. *Candida sp.*; 8. *Corynebacterium sp.*; 9. *Escherichia coli*; 10. *Enterobacter cloacae*; 11. *Salmonella arizonae*; 12. *Morganella morganii*; 13. *Mobiluncus spp.*; 14. П<sup>-</sup> - неидентифицированные аэробные грамотрицательные палочки; 15. К<sup>+</sup> - неидентифицированные грамположительные кокки; 16. П<sup>-</sup> - неидентифицированные анаэробные грамотрицательные палочки.

# Бактериальный вагиноз



1. *Gardnerella vaginalis*; 2. *Lactobacillus spp.*; 3. *Staphylococcus epidermidis*; 4. *Staphylococcus saprophiticus*; 5. *Staphylococcus aureus*; 6. *Streptococcus sp.*; 7. *Candida sp.*; 8. *Corynebacterium sp.*; 9. *Escherichia coli*; 10. *Enterobacter cloacae*; 11. *Salmonella arizonae*; 12. *Morganella morganii*; 13. *Mobiluncus spp.*; 14. П<sup>-</sup> - неидентифицированные аэробные грамотрицательные палочки; 15. К<sup>+</sup> - неидентифицированные грамположительные кокки; 16. П<sup>-</sup> - неидентифицированные анаэробные грамотрицательные палочки.

# Бактериальный вагиноз

- ❖ *G.vaginalis* самый известный участник из состава полимикробной флоры БВ-ассоциированных микроорганизмов.
- ❖ Кроме того, здесь могут присутствовать также:
  - ✓ *S.agalactiae*,
  - ✓ *E.coli*,
  - ✓ *Peptostreptococcus species*,
  - ✓ *Bacteroides species*,
  - ✓ *Prevotella species*,
  - ✓ *Mobiluncus species*,
  - ✓ *S.epidermidis*,
  - ✓ *E. faecalis*
  - ✓ *M.hominis*.

# Бактериальный вагиноз

❖ Этот список недавно пополнился:

- ✓ *Atopobium vaginae*,
- ✓ *Mycoplasma genitalium*,
- ✓ *Leptotrichia u*
- ✓ *Megasphaera species*,
- ✓ неидентифицированными видами *Clostridium*.

Среди «новобранцев» все, кроме микоплазмы, - строгие анаэробы.

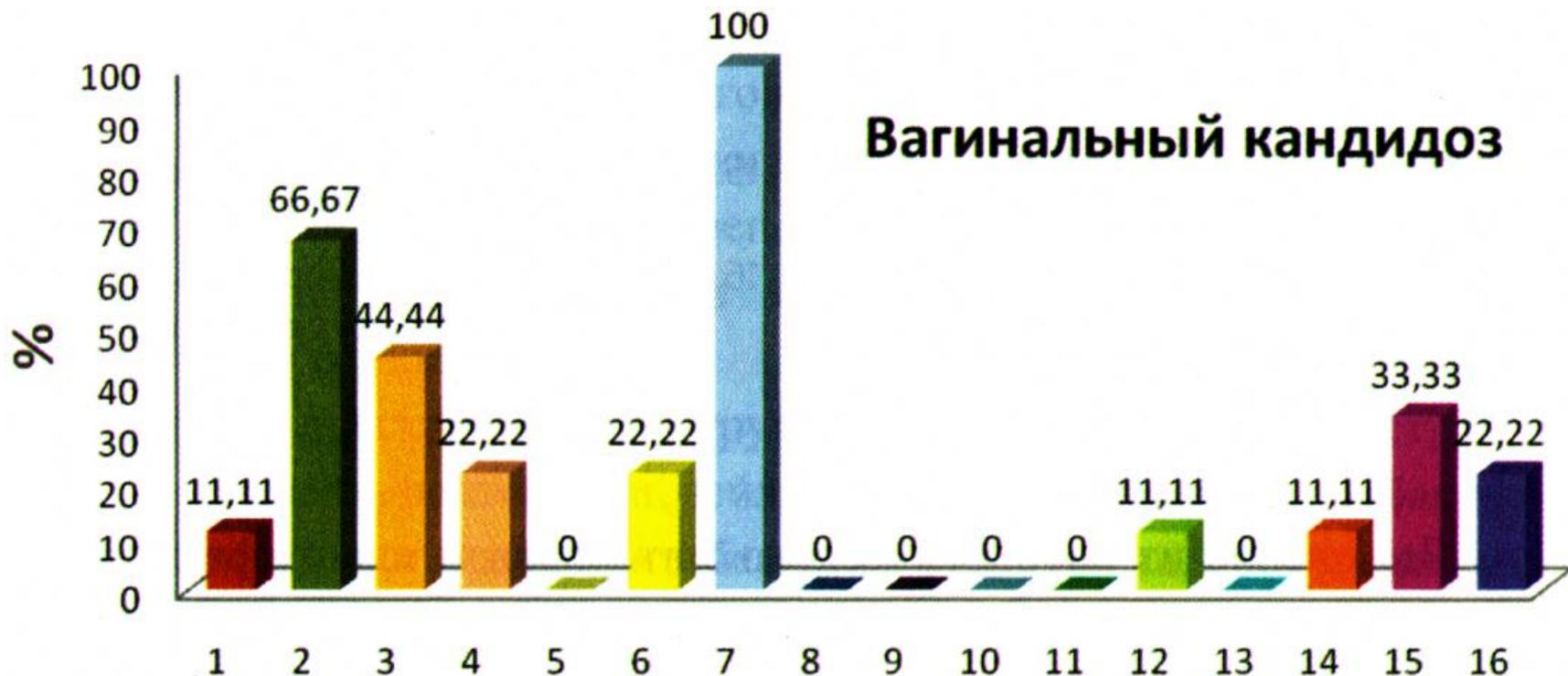
**Бактериальный вагиноз** –  
проявление анаэробноза в мочеполовой  
системе.

У 83,7% случаев – сочетание с  
дисбактериозом кишечника

### **Основные условные патогены:**

- гарднереллы – у 82%
- бактероиды – у 44%
- *mobiluncus* – у 22%
- *fusobacterium* – у 11%
- *atopobium vaginae*

# Вагинальный кандидоз



1. *Gardnerella vaginalis*; 2. *Lactobacillus spp.*; 3. *Staphylococcus epidermidis*; 4. *Staphylococcus saprophiticus*; 5. *Staphylococcus aureus*; 6. *Streptococcus sp.*; 7. *Candida sp.*; 8. *Corynebacterium sp.*; 9. *Escherichia coli*; 10. *Enterobacter cloacae*; 11. *Salmonella arizonae*; 12. *Morganella morganii*; 13. *Mobiluncus spp.*; 14. П<sup>-</sup> - неидентифицированные аэробные грамотрицательные палочки; 15. К<sup>+</sup> - неидентифицированные грамположительные кокки; 16. П<sup>-</sup> - неидентифицированные анаэробные грамотрицательные палочки.

# **Причины дисбиоза вагины (в т.ч. бактериального вагиноза или анаэробного дисбиоза)**

## **1. ЭНДОГЕННЫЕ ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ**

- **Эндокринопатии и гормональные изменения при половом созревании, при беременности, после родов, аборт.**
- **Нарушение в системе общего и местного иммунитета**
- **Нарушение соотношений облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия)**
- **Снижение уровня перекись-продуцируемых лактобацилл вагинального секрета (снижение колонизационной резистентности лактобацилл)**
  - **Желудочно-кишечный тракт в качестве резервуара микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом**
- **Нарушение целостности и/или атрофия участков эпителия слизистой влагалища.**

# Причины дисбиоза вагины (в т.ч. бактериального вагиноза или анаэробного дисбиоза)

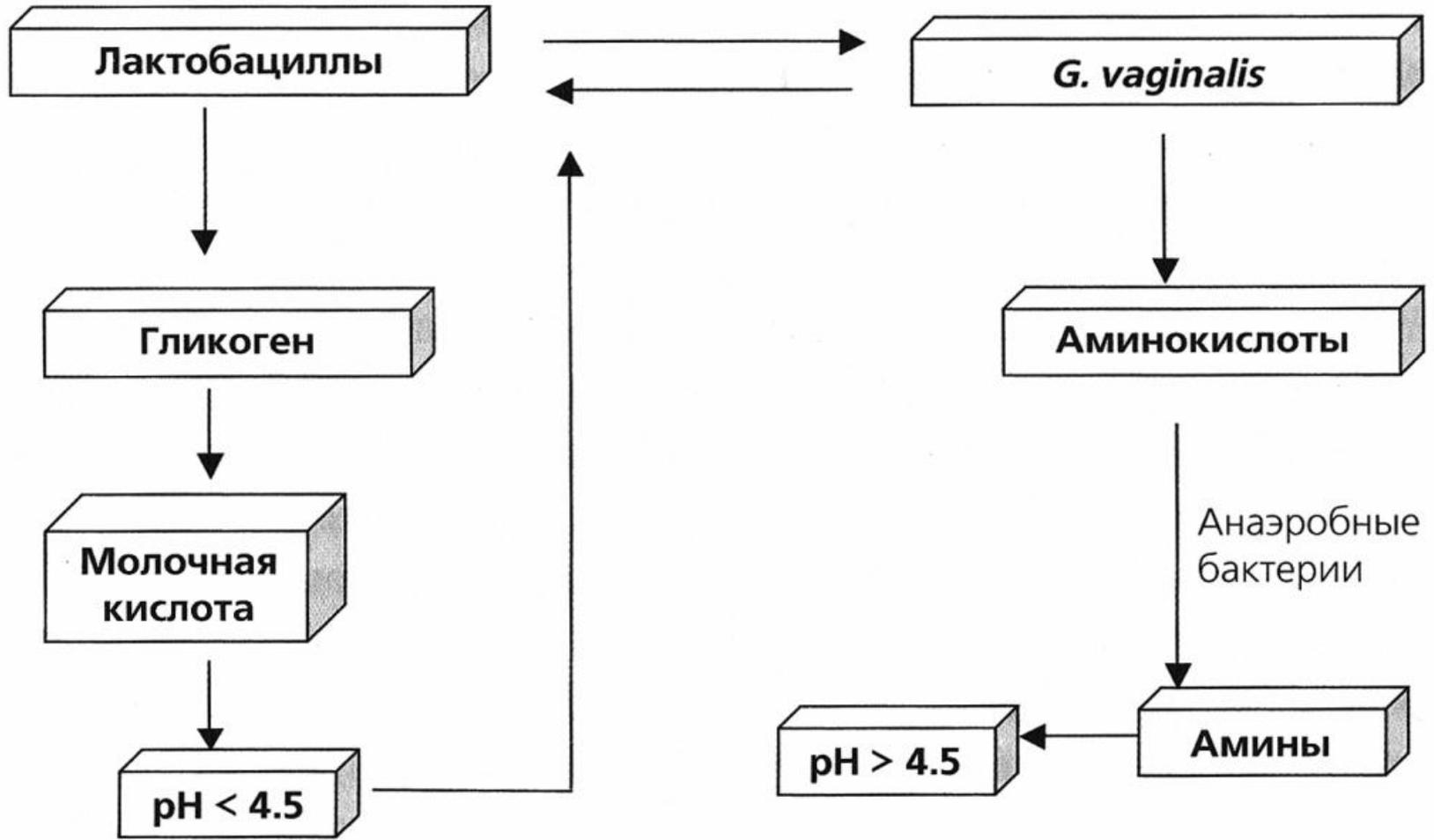
## 2. ЭКЗОГЕННЫЕ ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ

- Терапия антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, противовирусными, противогрибковыми препаратами, лучевая терапия.
  - Частые и чрезмерные влагалищные души, спринцевания.
- Беспорядочные половые связи с большим количеством сексуальных партнеров (воздействие спермы и смегмы).
- Пороки развития и анатомические деформации после разрывов в родах, хирургических вмешательств и/или лучевой терапии.
  - Инородные тела во влагалище, матке: влагалищные тампоны или диафрагмы, пессарии, ВМС и др., спермициды.
- Воздействие химических и физических факторов (в т.ч. облучения).
  - Стрессы, дефекты питания (белковое и витаминное голодание)
    - **Репродуктивно значимые инфекции (хламидии, микоплазмы, трихомонады)**

# Индукция лизогении лактофлоры



# Увеличение pH вагинальной среды



# Состояние защитных механизмов

## Состояние врождённого иммунитета:

- *биологические барьеры*
- *гуморальные факторы*
- *клеточные факторы*

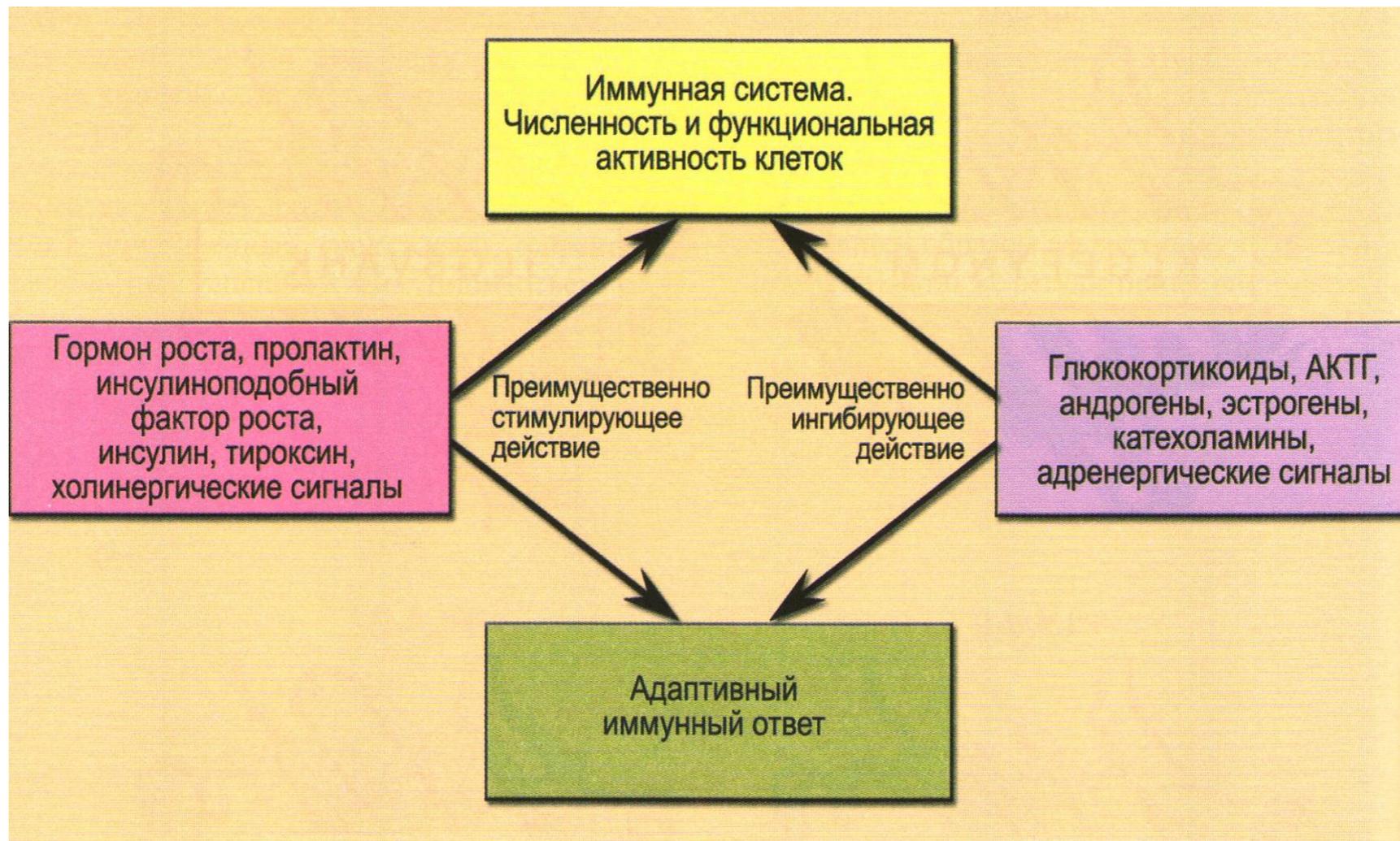
## Состояние адаптивного иммунитета:

- *клеточного*
- *гуморального*

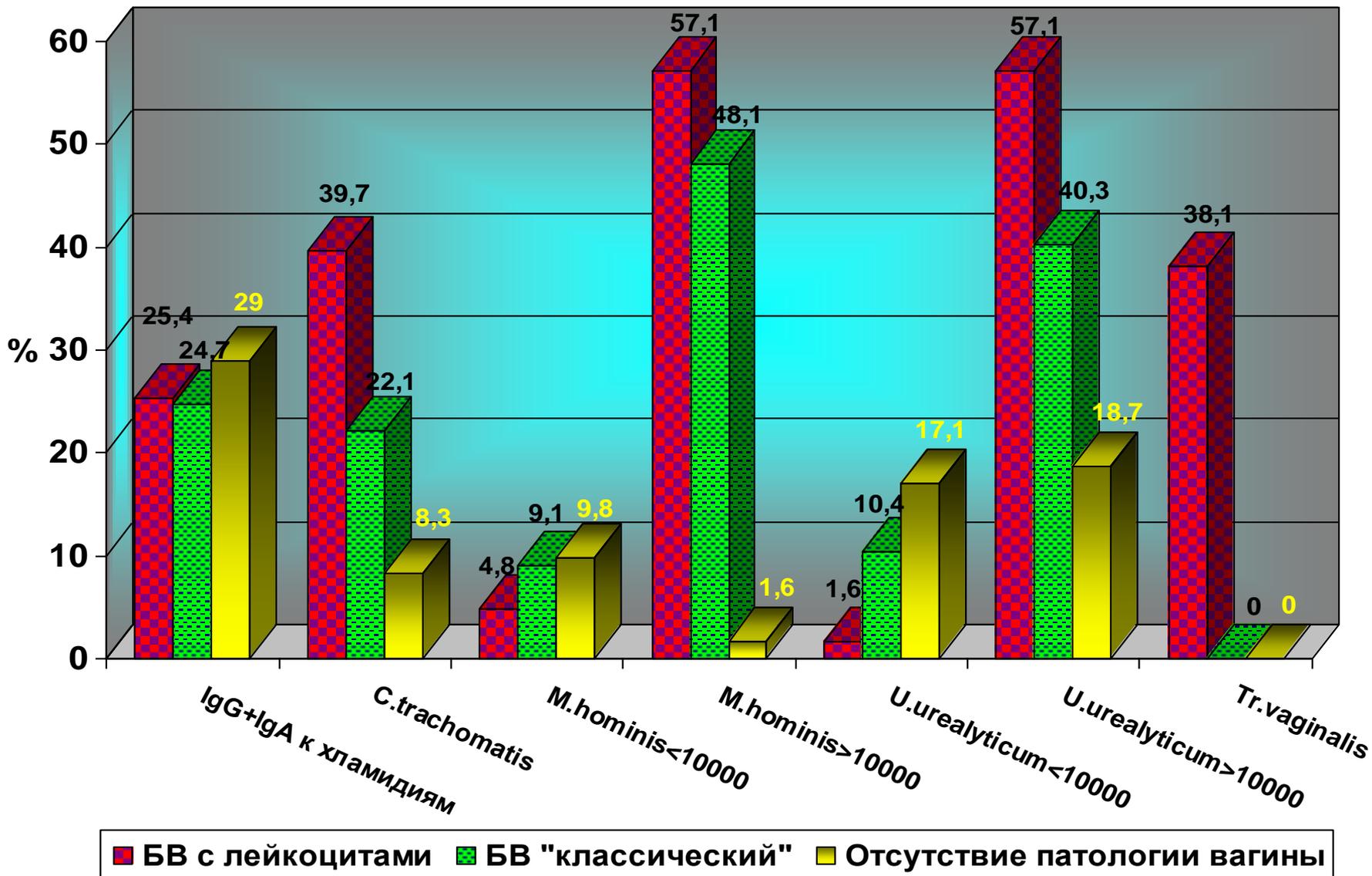
*Важное значение имеет выраженность иммунологических адаптивных реакций при **первичном заражении** или при повторном с уже сформированной **иммунологической памятью***

# Действие гормонов и вегетативных нервных стимулов на адаптивную иммунную систему

(Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В., 2011)



# Лабораторные признаки некоторых СТЗ при бактериальном вагинозе в зависимости от наличия лейкоцитов



**Таким образом наблюдается  
частая ассоциация  
репродуктивно значимых  
инфекций (хламидийной,  
микоплазменной и  
трихомонадной) и БВ.**

# Осложнения у женщин

## ■ Нарушение фертильности:

- **Трубно-перитонеальное бесплодие** – органические или функциональные нарушения проходимости маточных труб за счёт воспалительного процесса
- **Эндокринное бесплодие** – овуляторные нарушения и нарушение жёлтого тела при воспалительном процессе в яичниках
- **Маточное бесплодие** – нарушение созревания эндометрия при воспалительных процессах

# Осложнения у женщин

- ВЗОМТ без формирования бесплодия
- Эktopическая беременность
- Осложнения при маточной беременности:
  - Привычное невынашивание плода (13-25%)
  - Преждевременный разрыв плодного пузыря
  - Преждевременные роды
  - Послеродовый эндометрит
  - Хориоамнионит, плацентит
  - Внутриутробное инфицирование плода (8-12%) и внутриутробная гибель плода
- Хронические абдоминальные боли
- Синдром Fitz-Hugh-Curtis
- Реактивный артрит
- Неудачи в попытках ЭКО

# Осложнения у мужчин

## ■ Нарушение фертильности:

➤ Тестикулярные нарушения за счёт орхита  
(секреторное и иммунологическое бесплодие)

➤ Посттестикулярные нарушения за счёт  
воспалительного процесса в других органах  
репродуктивной системы

(экскреторное и иммунологическое бесплодие)

■ Реактивный артрит

■ Поражение гениталий и ЖКТ

■ Синдром Fitz-Hugh-Curtis

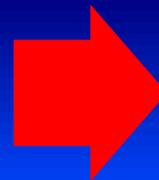
■ Эректильная и эякуляторная дисфункция

# Возможные эффекты условно патогенной факультативной микробиоты и её антигенов ?

**Имунопатологические  
эффекты**

**Хромосомные aberrации**

**Антиапоптозный эффект**



**Аутоиммунные реакции**

**Присоединение  
вторичной инфекции**

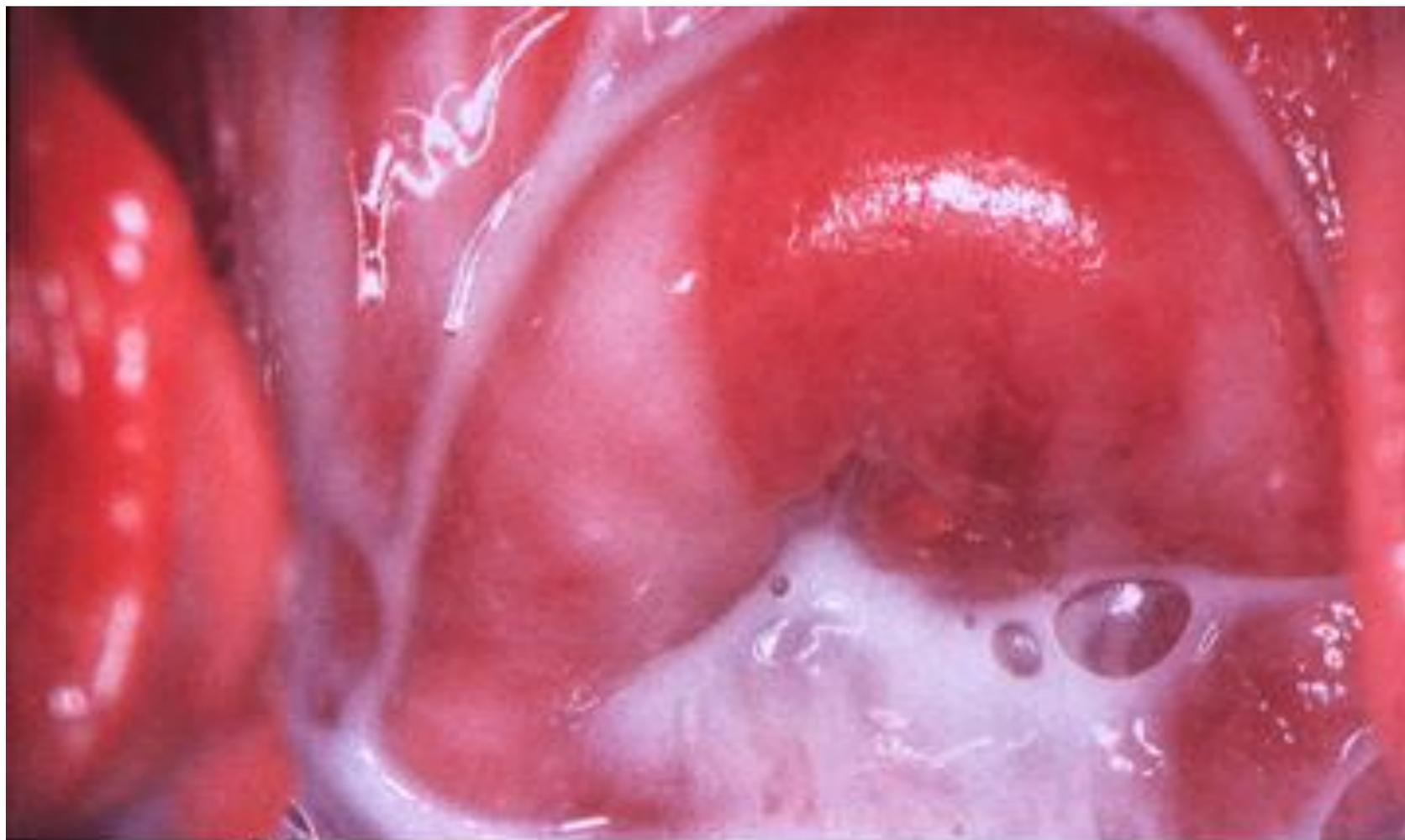
**Опухолевая  
трансформация**

# **Диагностические ПОДХОДЫ**

# **Основные направления диагностики**

- Констатация дисбиоза и его  
разновидности**
- Определение причины дисбиотического  
процесса**
- Определение сочетанной репродуктивно  
значимой инфекции**

# Клинические признаки БВ



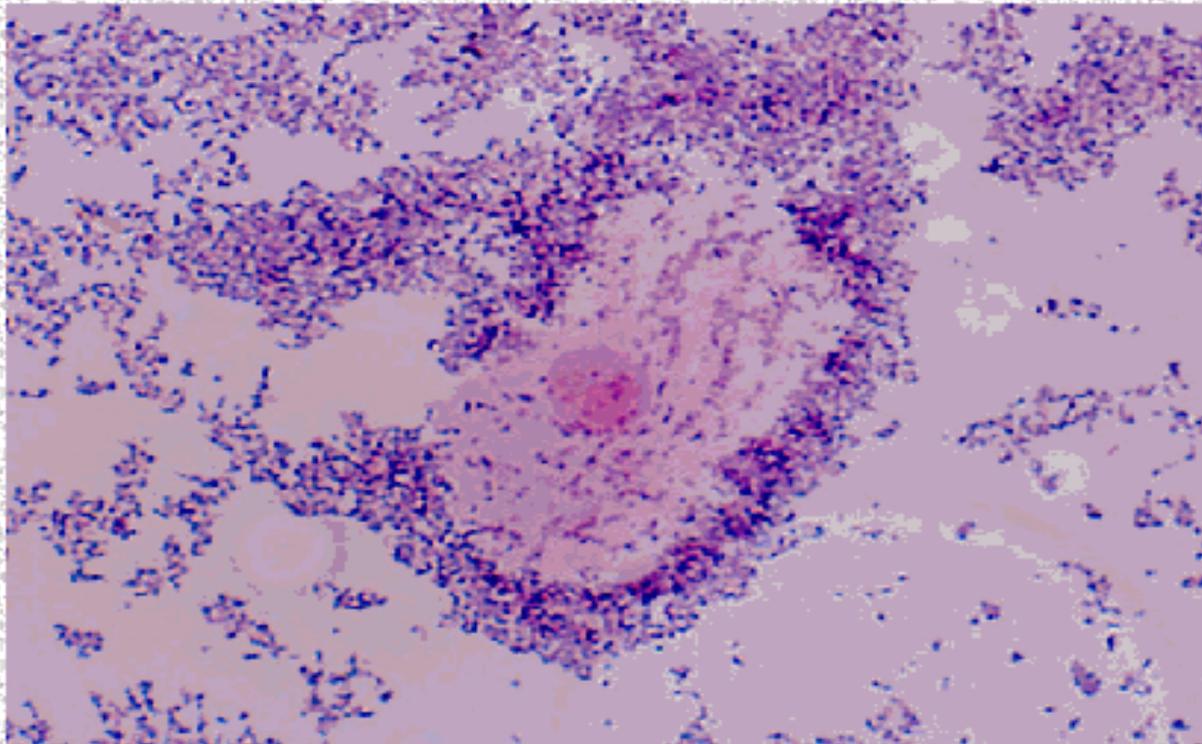
# Клинико-лабораторные критерии

## Критерии Амсела (Amsel R. et al., 1983)

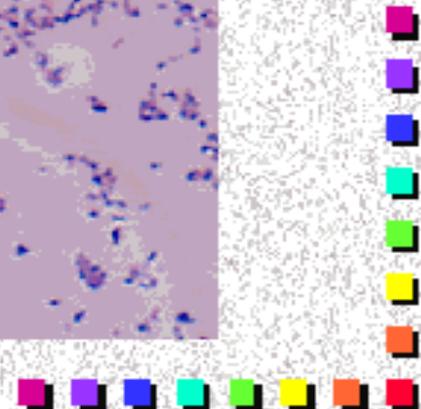
- ▶ Жидкие серовато-белые гомогенные выделения (иногда пенистые)
- ▶ рН влагалищной жидкости  $> 4,5$
- ▶ Появление «рыбного» запаха при добавлении щёлочи (10% КОН)
- ▶ Присутствие «ключевых клеток» при прямой микроскопии

# Микроскопия

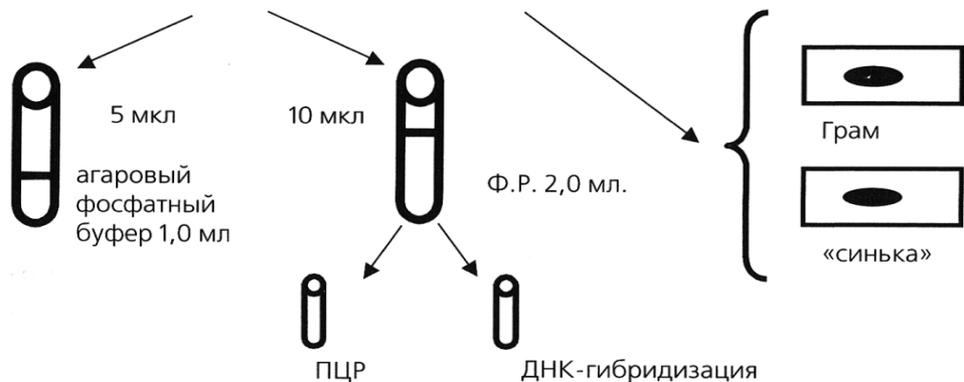
## Clue cell



July 1998



## Исследование клинического материала (влагалищный секрет)



● среда Эндо

● желточно-солевой агар

● среда Сабуро

● кровяной агар

анаэробные  
условия  
GasPak CO<sub>2</sub>  
System BBL

● МРС

● колумбийский  
агар +5% кровь  
+ гентамицин 4 мг/л  
+ налидиксовая кислота 30 мг/л  
+ амфотерицин В 2 мг/л

Выделение  
чистой  
культуры



# Культу- ральный

# Альтернативные методы

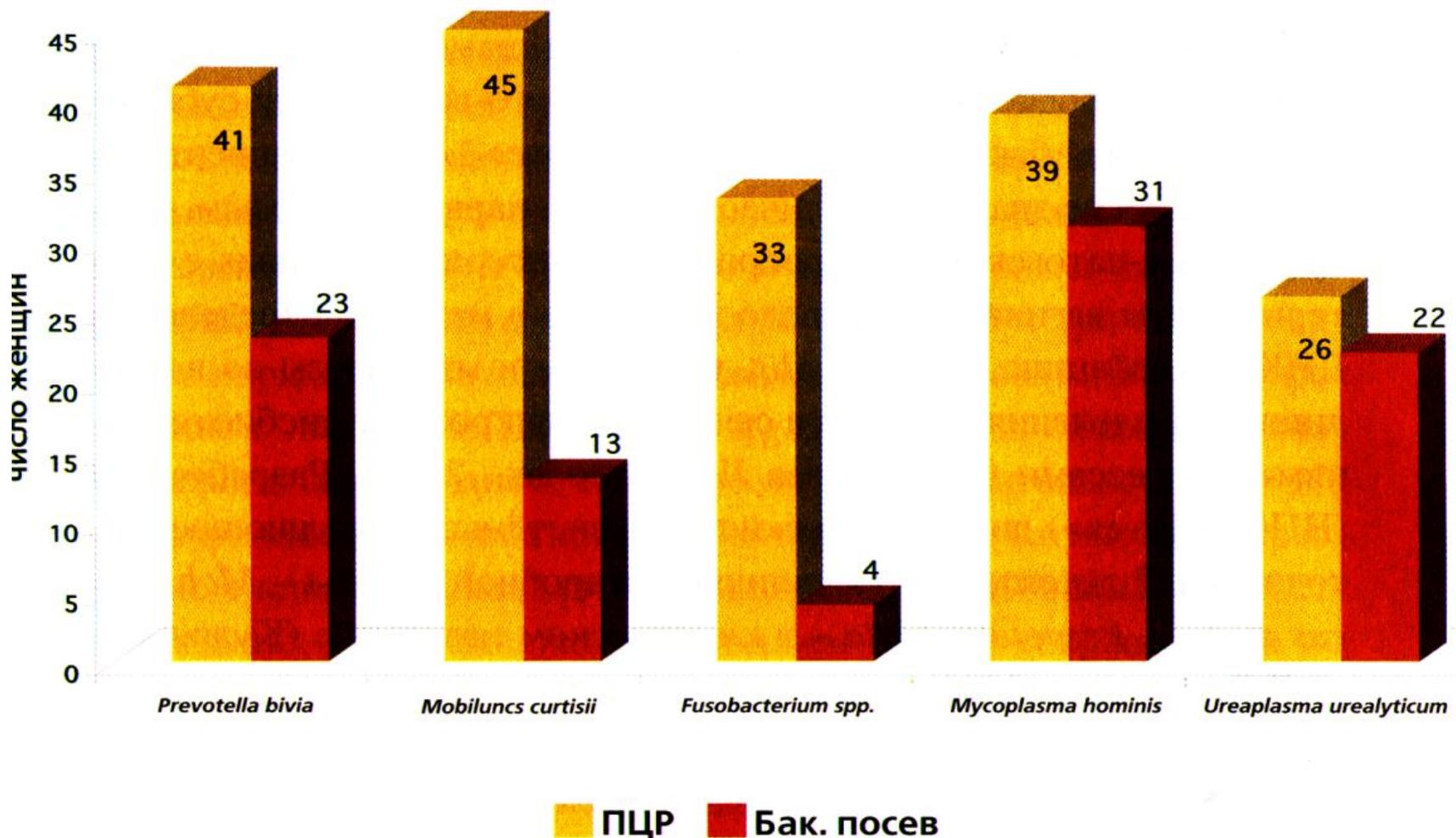
□ Хромато-масс-спектрометрия  
(ХМС)

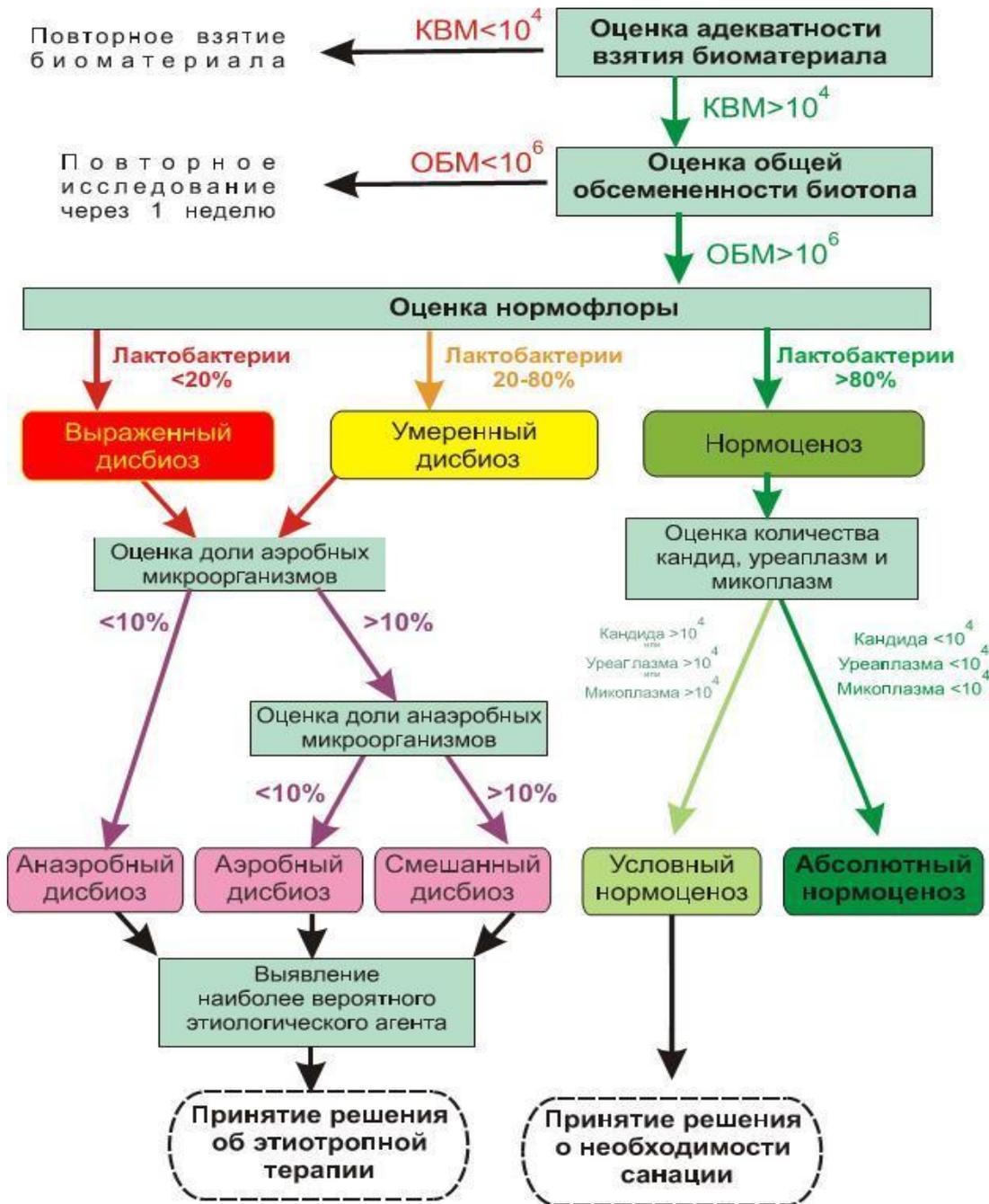
□ Газожидкостная  
хроматография (ГЖХ).

# Фемофлор

- ❖ технология, основанная на использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) «в режиме реального времени».
- ❖ позволяет дать самую полную количественную и качественную характеристику нормальной и условно-патогенной флоры урогенитального тракта у женщин.
- ❖ позволяет проводить исследование труднокультивируемых анаэробных микроорганизмов
- ❖ обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью.

# Сравнительный анализ ПЦР и бактериологического исследования





## Фемофлор-16

<b>N</b>	<b>Выявляемый показатель</b>
1	общая бактериальная масса
2	нормофлора – <i>Lactobacillus</i> spp.* /ВК
3	<i>Enterobacteriaceae</i>
4	<i>Streptococcus</i> spp.
5	<i>Staphylococcus</i> spp..
6	<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.
7	<i>Eubacterium</i> spp.
8	<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.
9	<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veilonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.
10	<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.
11	<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp.
12	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
13	<i>Atopobium vaginae</i>
14	<i>Mycoplasma (hominis +genitalium)</i>
15	<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>
16	<i>Candida</i> spp./контроль взятия материала

**Комплектация  
набора  
реагентов  
Фемофлор 16**

# Примеры результатов проведенных исследований (1)



br013		Фемофлор-16 КВМ=6,1 ВК=3,6	
A5	Бакмасса	8,1	
B5	Лактобактерии	8,1	
C5	Enterobacterium_spp.	2,4	
D5	Streptococcus_spp.	2,0	
E5	Staphylococcus_spp.	3,2	
F5	Gard/Pre/Porph	4,8	
G5	Eubacterium_spp.	4,0	
H5	Sne/Lept/Fuso	1,2	
A6	Mega/Veil/Dial		
B6	Lachno/Clost	1,1	
C6	Mobi/Coryne		
D6	Peptostrept	3,4	
E6	Atopobium_vaginae		
F6	Mycoplasma_spp.		
G6	Ureaplasma_spp.	4,6	
H6	Candida_spp.	2,8	

## Нормоценоз\*

Состояние нормоценоза характеризуется следующими показателями:

Контроль взятия материала (КВМ)  $> 10^4$  (4 Log)

Общая бакмасса от  $10^6$  до  $10^9$  (6-9 Log)

Нормофлора (*Lactobacillus spp*) не менее 95% общего количества бактериальной массы (Кисина В.И., 2004).

Аэробная и анаэробная условно-патогенная флора менее 5% общей бактериальной массы.

Микоплазмы: *Mycoplasma (hominis + genitalium)* – отсутствуют;

Уреоплазмы: *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* менее 5% общей бактериальной массы.

Грибы рода *Candida*. Менее  $10^3$  (<3 Log).

Нормальный биоценоз обладает свойствами устойчивости и саморегуляции.

\* для женщин репродуктивного возраста.

# Примеры результатов проведенных исследований (2)

№	Идентификатор	Log	
br0104			Фемофлор-16 КВМ=5,9 ВК=3,6
A7	Бакмасса	7.0	
B7	Лактобактерии	6.5	
C7	Enterobacterium_spp.	2.2	
D7	Streptococcus_spp.	3.8	
E7	Staphylococcus_spp.	2.3	
F7	Gard/Pte/Porph	6.4	
G7	Eubacterium_spp.	5.7	
H7	Sne/Lept/Fuso	4.2	
A8	Mega/Veil/Dial	4.5	
B8	Lachno/Clost	4.7	
C8	Mobi/Coryne	4.2	
D8	Peptostrept	3.6	
E8	Atopobium_vaginae	2.7	
F8	Mycoplasma_spp.		
G8	Ureaplasma_spp.		
H8	Candida_spp.	2.5	

## Умеренный дисбаланс

Состояние умеренного дисбаланса характеризуется следующими показателями:

**Контроль взятия материала (КВМ)  $>10^4$  (4 Log)**

**Общая бакмасса** от  $10^6$  до  $10^9$  (6-9 Log)

**Нормофлора** (*Lactobacillus spp.*) не менее 60% общей бактериальной массы (Nugent et al, 1991).

**Аэробная и анаэробная условно-патогенная флора** не более 40% общей бактериальной массы.

**Микоплазмы:** *Mycoplasma (hominis + genitalium)* – отсутствуют;

**Уреоплазмы:** *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* менее 5% общей бактериальной массы.

**Грибы рода Candida.** Менее  $10^3$  (<3 Log).

# Примеры результатов проведенных исследований (3)

025		Фемофлор-16 КВМ=5,9 ВК=3,8	
A1	Бакмасса	7,0	
B1	Лактобактерии	3,5	
C1	Enterobacterium_spp.	2,4	
D1	Streptococcus_spp.	1,3	
E1	Staphylococcus_spp.	3,6	
F1	Gard/Pre/Porph	6,4	
G1	Eubacterium_spp.	5,2	
H1	Sne/Lept/Fuso	6,4	
A2	Mega/Veil/Dial	6,2	
B2	Lachno/Clost	2,3	
C2	Mobi/Coryne	5,1	
D2	Peptostrept	5,1	
E2	Atopobium_vaginae	6,2	
F2	Mycoplasma_spp.	4,6	
G2	Ureaplasma_spp.		
H2	Candida_spp.	2,8	

## Выраженный дисбаланс

Состояние выраженного дисбаланса характеризуется следующими показателями:

Контроль взятия материала (КВМ)  $> 10^4$  (4 Log)

Общая бакмасса может иметь нормальный, повышенный или пониженный уровень.

Нормофлора (*Lactobacillus spp.*) менее 15% общей бактериальной массы или отсутствует (Nugent et al, 1991).

Аэробная и анаэробная условно-патогенная флора отличается разнообразием микроорганизмов. Доля большей части представителей условно-патогенной микрофлоры превышает долю лактобактерий в общей бактериальной массе.

Микоплазмы: *Mycoplasma (hominis + genitalium)* – могут присутствовать;

Уреоплазмы: *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* доля может превышать 5% общей бактериальной массы.

Грибы рода *Candida*, присутствие более  $10^3$  ( $>3$  Log) является неблагоприятным прогностическим признаком.

# **Определение сочетанной репродуктивно значимой инфекции**

**Оптимизированные подходы изложены в  
новой публикации:**

**Рищук С.В. Обоснование методических рекомендаций по  
оптимизации диагностики репродуктивно значимых  
инфекций у половых пар / С.В. Рищук // Бюллетень  
Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2013. – №3. -**

**[http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2013-3/Articles/RishukSV\(2013-3\).pdf](http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2013-3/Articles/RishukSV(2013-3).pdf)**

# Варианты обсеменённости патогеном различных эпитопов репродуктивной системы у мужчин

Эпитопы	Уретра	Предстательная железа	Семенные пузырьки	Придатки яичек и яички	Острота процесса
Вариант 1	■				Чаще острый процесс
Вариант 2	■	■			Чаще хронический
Вариант 3		■			Чаще хронический
Вариант 4	■	■	■		Чаще хронический
Вариант 5	■	■	■	■	Чаще хронический
Вариант 6		■	■	■	Чаще хронический
Вариант 7			■	■	Чаще хронический
Вариант 8				■	Чаще хронический

# Варианты обсеменённости патогеном различных эпителиев репродуктивной системы у женщин

Эпитопы	Вагина	Шейка матки	Полость матки	Придатки	Острота процесса
Вариант 1	■				Чаще острый процесс
Вариант 2	■	■			Чаще острый процесс
Вариант 3		■			Чаще острый процесс
Вариант 4	■	■	■		Чаще хронический
Вариант 5	■	■	■	■	Чаще хронический
Вариант 6		■	■	■	Чаще хронический
Вариант 7			■	■	Чаще хронический
Вариант 8				■	Чаще хронический

# Проблемные вопросы

Относительно микоплазм: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species* (*Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*) – отнесены к факультативной (аллохтонной) эндогенной микрофлоре или микробиоте.

# **Проблемные вопросы**

**Как поступать с *Trichomonas vaginalis*, если имеет место инфекционный процесс в виде носительства?**

**И**

***Chlamydia trachomatis*, которая пожизненно, вероятнее всего, персистирует в виде аберрантных телец в клетке (периодически может происходить активация в виде РТ и ЭТ)?**

# **Проблемные вопросы**

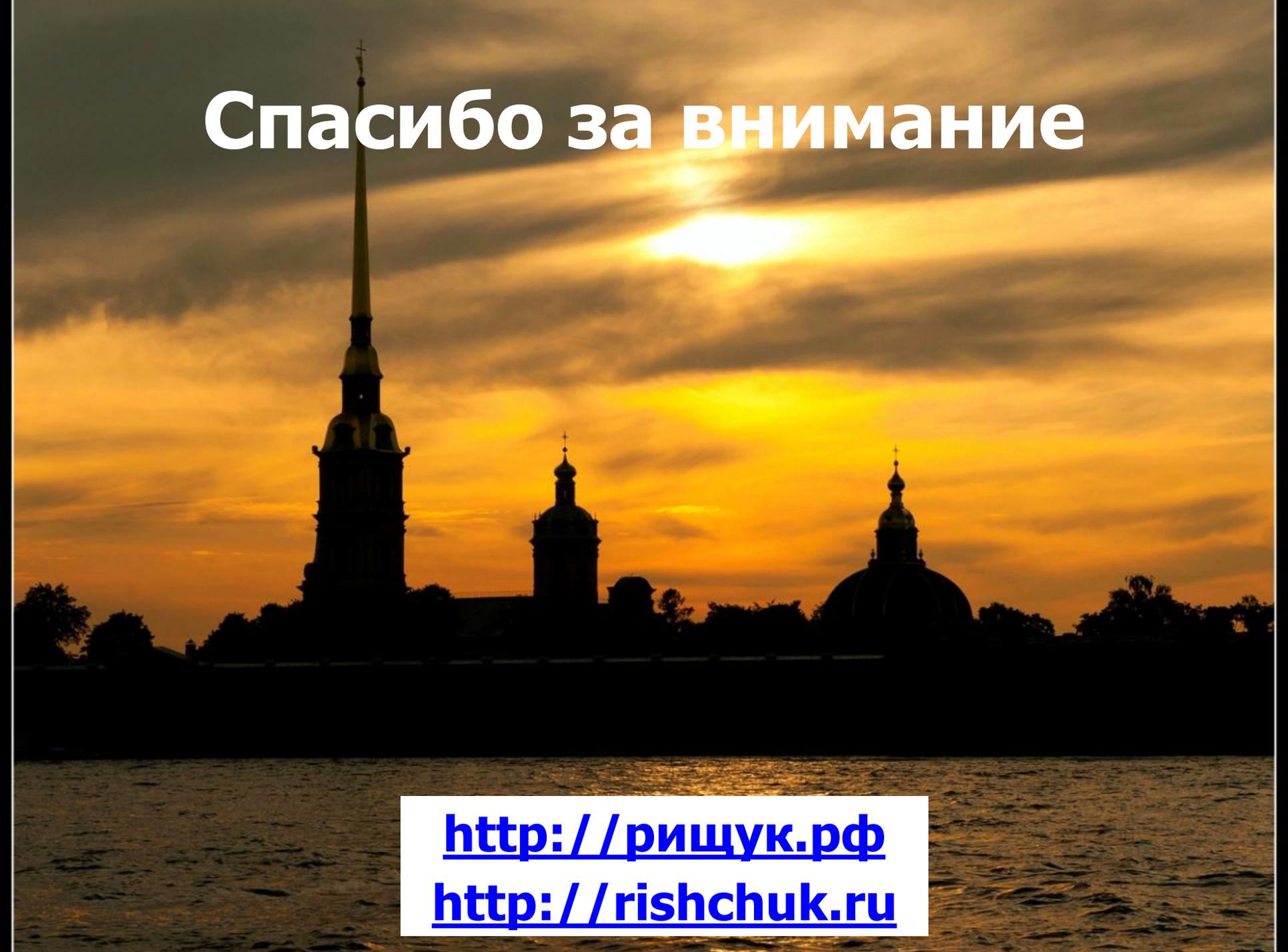
**В этом случае – чем хламидийная инфекция отличается от генитального герпеса?, который также пожизненно может персистировать в спинальных ганглиях (латенция) и периодически при активации может присутствовать среди факультативной микробиоты вагины!?**

# **Проблемные вопросы**

**Через какой промежуток времени после инфицирования макроорганизма репродуктивно значимый патоген можно считать полноценным представителем факультативной (аллохтонной) частью микробиоты?**

**Можно ли в этом случае говорить о носительстве данного условного патогена как разновидности инфекционного процесса?**

**Если «да», то тогда с этим же успехом мы можем применить эту характеристику и ко всем остальным участникам факультативной микробиоты**

The background of the slide is a photograph of a city skyline at sunset. The sky is filled with warm, golden light from the setting sun, with scattered clouds. In the foreground, the dark silhouettes of several buildings are visible against the bright sky. On the left, a tall, slender spire with a cross on top rises prominently. To its right, there are two smaller domed structures, and further right, a large, rounded dome. The buildings are reflected in the dark water in the foreground.

**Спасибо за внимание**

<http://рищук.рф>

<http://rishchuk.ru>