



ПОЛОВО-ПРЕДАВАНИ ИНФЕКЦИИ И ИНФЕРТИЛИТЕТ



проф. д-р Мария
Малинова, гм

Катедра по акушер-
ски грижк. ФОЗ,
МУ-Пловдив

ПОЛОВО-ПРЕДАВАНИТЕ ИНФЕКЦИИ (ППИ) водят до специфични усложнения. Оставени без лечение, те могат да причинят увреждания, водещи до инфертилитет. ППИ засягат фертилитета както при жените, така и при мъжете. Скринингът за ППИ е лесен и евтин. Колкото по-рано се открият ППИ, толкова по-малка е вероятността те да причинят репродуктивни проблеми.

За стерилитет говорим, когато двойката не може да постигне бременност до 12 месеца при редовен полов живот при млади двойки и до 6 месеца при

двойки ≥ 35 -годишна възраст. Инфертилитетът (И) е по-общо понятие, включващо както невъзможност за забременяване, така и невъзможност за износване и раждане на дете. Инфертилитетът засяга около 10% от двойките с проблеми в концепцията.

От тях около 10% са с неизяснена етиология. ППИ водят до специфични усложнения. Оставени без лечение, усложненията могат да причинят невъзвратими увреждания, водещи до И. За съжаление и лекуваните инфекции също могат да имат последствия, водещи до И. При жената И се дължи на причини, отнасящи се до ендокринни, вагинални, цервикални, маточни, засягащи маточни-

те тръби и тазово-перитонеални фактори. Макар че честотата варира, при около 15-30% от случаите причините за И остават неясни^[1]. Тубарният фактор за И (ТФИ) е около 30% в САЩ и даже много по-висок в други страни. Тубо-перитонеалните фактори са важна група от причините за инфертилитет. Те са отговорни за 25-30% от причините за И при жените^[2].

Тубарният стерилитет включва промени, дължащи се на възпаление, което включва фалопиевите тръби и тяхната връзка с яйчника, засягащ овулацията, транспорта на яйцеклетката, спермата и ембриото или променя функцията на маточната тръба като място на оплождане-

Ключови думи
полово-предавани
инфекции,
инфертилитет

мо. Тазово-перитонеалните адхезии, вследствие от прекарани инфекции, са най-честата причина за тубарна патология, отговорна за тубарния инфертилитет. Други състояния са ендометриоза, хидросалпинкс и обструкция на проксималния край на маточната тръба, дължаща се на усложненията от ендолуминалния ендосалпингит.

Тазовата възпалителна болест (ТВБ) е най-честата причина за увреждане на фалопиевите тръби, достигаща до 50% от случаите. След един епизод на ТВБ честотата на И е 11%, като нараства до 23 и 54% след два или три епизода респективно. Тубо-овариалният процес води до увреждане и на двете – проксималната и дисталната част на тръбата^[3].

Повечето случаи на ТФИ се дължат на салпингит, възпаление на епитела на Фалопиевите тръби с последващо възпаление и сраствания на тазовия перитонеум^[2]. Микробните причинители асцендират по лигавицата от маточната шийка към ендометриума и оттам в маточните тръби.

По този начин инфекцията се разпространява и причинява остра тазова възпалителна болест (ТВБ)^[3]. ТВБ и възпалението на вътрешните гениталии могат да доведат до инфертилитет, извънматочна бременност, рецидивирани ТВБ или хронична тазова болка при повече от 45% от жените.

Една трета от случаите с ТВБ се отнасят до гонорея и хламидия, докато останалите остават с неизяснена етиология^[4]. Приема се, че приблизително 15% от жените с ТВБ развиват ТФИ и честотата на епизоди с ТВБ е пропорционална на техния риск от инфертилитет. За съжаление, по-голямата част от жените

с тубарен фактор за инфертилитет нямат в анамнезата си данни за диагностизирана остра ТВБ. Най-често те развиват салпингит в резултат на асцендираща инфекция на гениталния тракт асимптомно или с минимални оплаквания^[2]. Точно тези инфекции, протичащи без клинично доказана ТВБ, са особено важни за своевременно откриване и лекуване.

Няколко ППИ, вкл. *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* са добре проучени по отношение тяхната роля за развитието на салпингит и последващ И. Други причинители, като *Mycoplasma genitalium* и *Trichomonas vaginalis* във вагиналния микробиом, също имат роля в увреждането на маточните тръби и сраствания, които могат да доведат до инфертилитет. В момента има методи за скрининг и лечение на *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*^[2]. Така може да се намали рискът от развитие на ТВБ и последващ ТФИ. Все още се изследва ролята на другите ППИ за тубарно увреждане. От клинична гледна точка е важен скринингът и предпазването от разпространение на тези инфекции. Най-важно е поддържането на нормалния влагалищен микробиом.

Вагиналният микробиом е специфична част от човешкия микробиом. Уникалното в състава на влагалището е малкото разнообразие от микроорганизми, обикновено лактобацили. Те са в състояние да усвояват гликогена, който е под контрола на естрогените. Лактобацилите и другите ферментиращи бактерии заедно с епителните вагинални клетки образуват млечна киселина и са отговорни за киселинността на влагалищното съдържимо. Млечната киселина съществува в две изомерни форми, и тяхното съотношение

дава на влагалищния микробиом стабилност и способност да отстоява на някои инфекции. Малкото разнообразие в микробите на влагалището създават т.нар. еубиоза. Повишеното разнообразие парадоксално води до дисбиоза, като например бактериалната вагиноза (БВ)^[5].

Промените във вагиналния микробиом включват намалено количество лактобацили и увеличение на факултативните и анаеробни микроорганизми, водещи до БВ, която предиспозира към преждевременно раждане.

От друга страна, вагиналният микробиом се преобразува по време на бременност, с по-малко бактериално разнообразие с доминиране на лактобацили. Промененият вагинален микробиом, с намален брой лактобацили, особено по време на бременност, води до индукция на ексцесивно възпаление и преждевременно раждане.

Тъй като вагиналният микробиом играе важна роля по време на имплантацията на ембриото, не е изненадващо, че БВ е често срещана при инфертилни жени и е свързана с намалена честота на концепция при ин витро фертилизация (ИВФ)^[6]. Микробиотът на репродуктивната система е тясно свързан с идиопатичния инфертилитет.

Наличието на лактобацили дава по-голяма гаранция за успех на техниките на асистирана репродукция^[7]. От влагалището най-често се изолират *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, или *L. Jensenii*, но главно *Lactobacillus crispatus* са основните типове във влагалището^[8]. *Lactobacillus* представляват ключа към влагалищната екосистема чрез образуването на млечна киселина. Приема се, че

тя потиска колонизацията на влагалището от патогенните организми. Основните нутриенти за лактобацилите включват захарта, получавана при разграждането на гликогена от α -амилазата на влагалището. Приема се, че α -амилазата е ключовият ензим на влагалищната екосистема, която деполимеризира гликогена до прости олигозахариди, и тези захари ферментират посредством *Lactobacillus* за образуване на млечна киселина.

Изобилието на *Lactobacillus spp.* е позитивно свързано с нивата на естрогените и съдържанието на гликоген във влагалището. Високите нива на естрогените водят до задебеляване на влагалищния епител с натрупване на гликоген в епителните клетки. Това съвпада с повишаване на броя на *Lactobacillus spp.* във влагалището^[9]. Естествено, не може да се посочи само един основен причинител на инфертилитета. Напоследък бактериалната вагиноза (БВ) също се посочва като евентуален причинител на инфертилитет. В мета-анализ, изследващ ролята на БВ върху инфертилитета показва, че БВ е превалираща при жени с ИВ в сравнение с бременни жени от същата популация.

Същото проучване показва, че една на пет инфертилни жени има БВ и най-малко една на три има патологична вагинална флора. Четири проучвания показват, че БВ значително превалира при жени с тубарен инфертилитет, отколкото при жени без проблеми с маточните тръби. Допълнително, като се съобразят няколко фактора, включително настояща инфекция с *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* или *T. vaginalis*, БВ е свързана с лапароскопски потвърдена ТВБ, ендометрит и салпингит.

Това предполага, че ефектът на БВ не се ограничава само в долния генитален тракт, а може да е свързан и с инфертилитет при жената^[10]. Все пак не е категорично дали БВ сама по себе си директно уврежда фалопиевите тръби, благодарение на ролята на прекомерното разрастване на анаеробните причинители, биофилма и промяна във вагиналния микробиом. Факт е, че се открива БВ при по-голяма част от жените с ТФИ^[2,3]. Наличие на *Gardnerella* в маточната шийка и Ureaplasma във влагалището са свързани с жени с анамнеза за инфертилитет. Много често БВ остава недиагностицирана и нелекувана^[2,3]. Мета-анализ през 2015 г. показва, че инфекция с *M. genitalium* статистически достоверно повишава риска от цервицит, ендометрит, ТВБ, преждевременно раждане, спонтанен аборт и риск от инфертилитет^[11].

Трихомонас вагиналис е анаеробен камшичест протозоа, често изолиран от женския генитален тракт. Трихомоназата е асимптомна при повече от 70% от засегнатите жени. Свързва се с повишена трансмисия, продължителност на инфекцията и повишен риск от ТВБ, предаване на ХИВ и състояния като цервикална неоплазия, инфертилитет и усложнения на бременността като ниско тегло при раждането, преждевременно пукане на околоплодния мехур и преждевременно раждане. Малко са проучванията, изучаващи съчетаването на трихомонас вагиналис и ТВБ. Нито едно от тях не е проучило връзката между трихомоназата и хистологично потвърдената ТВБ. Жените положителни на вагинален *Trichomonas vaginalis* имат два пъти по-често хистологичен доказан ендометрит в сравнение с тези без трихомони-

аза и по-често превалиране на трихомоназа сред инфертилни жени, в сравнение с контролите^[12].

Полово-предавани инфекции и мъжки инфертилитет

Миграцията на човешката сперма през женските полови органи (ЖПО) се влияе от различни проблеми на репродуктивните органи. Влагалище, маточна шийка, матка, фалопиеви тръби и яйчници могат да намалят фертилността на спермата в ЖПО. Сперматозоидите трябва да пропътуват през женския репродуктивен тракт и да оплодят яйцеклетката. В момента на еякулацията милиони сперматозоиди в няколко милилитра еякулат се депозират в задния влагалищен свод и започват своето пътешествие към мястото на оплождането – ампуларната част на маточната тръба. Това става чрез различни фактори, като подвижност на сперматозоидите, контрактилност на матката и маточните тръби и движенията на цилиарния апарат на епителните клетки^[13].

Според *Корнеев и съвт.* около една трета от мъжете в безплоден брак съобщават за понесена ППИ по-рано в живота си, като често при тях се откриват отклонения в показателите на еякулата. Уврежданията се получават по различни патологични механизми: транспорта на спермата, сперматогенезата и жизнеспособността на сперматозоидите. Докато някои автори демонстрират, че гонококи, трихомони, сифилис, хламидии, микоплазми, уреоплазми, вируси на хепатит В и С, херпес, а също и цитомегаловирус, ХИВ намаляват фертилността на мъжа,

други автори не потвърждават тези данни. В продължение на много години хламидиозата остава една от най-често срещаните ППИ в много страни в света, докато в същото време болните от гонорея и сифилис намаляват. Епидемиологични изследвания показват, че около 90% от населението на земята са носители на поне единия вирус на херпес, като при 60-65% в кръвта им се откриват специфични противовирусни антитела, но у много от тях инфекцията протича асимптомно. По данни на популационни изследвания 45-100% от мъжете и жените са серопозитивни на цитомегаловирус^[14].

Урогениталната инфекция с *Chlamydia trachomatis* е причина за около 15% от мъжкия фактор на инфертилитета. ППИ могат да увредят фертилитета при мъжете чрез увреждане на органи, увреждане на клетките по пътя на медиаторите на възпалението, обструкция и директно на сперматозоидите. Може да се развие възпаление на тъканите на тестисите и гениталния тракт като орхит и епидидимит, частична или пълна обструкция на гениталния тракт, намалена жизнеспособност и подвижност на сперматозоидите. Инфекциите с *C. trachomatis* при мъжете най-често са безсимптомни и могат да причинят уретрит, простатит, епидидимит и епидимо-орхит. Пенилната уретра е предилекционното място на инфекцията с *C. trachomatis* при мъжете. Най-честата клинична изява е уретритът. Има и хронична тиха генито-уринарна инфекция, водеща до ретрограден епидидимит, епидимо-орхит и много вероятно простатит. Епидидимитът при мъжете се причинява в около 40-50% от случаите. Симптоми имат около 50% от мъжете, положителни на *Chlamydia*. Експози-

цията на сперматозоидите при инфектирани мъже с *C. trachomatis* по време на сперматогенезата и натрупването в епидидима и транспорта може да промени параметрите на спермата. Инфекцията се асоциира различно с лошо качество на спермата. Други автори твърдят, че спермата е активен носител на елементарните тела на *Chlamydia* и така пренасят инфекцията на своята партньорка. Количеството на спермата не се засяга директно^[15]. Bryan доказва, че инфекцията с *C. trachomatis* е свързана с лошо качество на спермата, но не непременно с патология^[16]. *Ureaplasmas* са причина за негонококов, нехламидиален уретрит при мъжете и простатит с честота между 11 и 16.1%^[11].

Спермалната вирусна инфекция с HPV повишава инцидентите на анеуплоидия и ДНК сегментация на същата. Промиването на спермата е една от най-ефективните процедури за намаляване на контаминацията и предаването на инфекцията^[17]. Инфертилните мъже имат по-високо наличие на семинална HPV инфекция в сравнение с общата популация. HPV в спермата може да окаже влияние върху качеството ѝ и репродукцията^[18].

Заклучение

Нормалната вагинална флора, доминирана от *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri* или *L. jensenii*, е мощен предпазващ фактор срещу *C. Trachomatis*, *M. genitalium* и другите ППИ. Профилактиката на ППИ трябва да включва интервенции, които намаляват случаите на БВ и промотират нормална вагинална флора^[19-21]. Нелекуваните ППИ са отговорни за инфертилитета при много двойки.

Ранната диагноза и своевременно лечение намаляват риска от усложнения като ТВБ и последващ инфертилитет. Скринингът за ППИ е лесен и евтин. Колкото по-рано се открият те, толкова по-малко вероятно е да причинят репродуктивни проблеми. Пероралните и вагинално прилагани пробиотици имат най-голям успех при лечение на БВ и възстановяване на нормалния микробиом при жената. ■

Книгопис:

- Vajpeyee M., Yadav L.B., Tiwari S. et al. To understand the reproductive tract microbiome associated with infertility through metagenomics analysis. Middle East Fertil Soc J 2021, 26:31. <https://doi.org/10.1186/s43043-021-00078-z>.
- Tsevat D.G., Wiesenfeld H.C., Parks C., et al. "Sexually transmitted diseases and infertility." American journal of obstetrics and gynecology 2017, 216:(1): 1-9.
- Khanum S., Ahmed J.U., Rahim M.A., et al. Evidence Based Diagnostic Approach to Tubal Factor Infertility. Birdem Med J. 2014, 4:(1): 33-37.
- Wiringa A.E., Ness R.B., Darville T., et al. Trichomonas vaginalis, endometritis and sequelae among women with clinically suspected pelvic inflammatory disease. Sexually Transmitted Infections 2020, 96:436-438.
- Buchta V. Vaginal microbiome. Ceska Gynekol. 2018, 83:(5):371-379.
- Saraf V.S., Sheikh S.A., Ahmad A., et al. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. Arch Microbiol. 2021, 203:(7):3793-3802.
- Kiecka A., Macura B., Szczepanik M. The influence of the reproductive system microbiota on female and male infertility. The role of Lactobacillus bacteria. Advancements of Microbiology 2021, 60:(2): 151-159.
- Shiptsiyna E., Khusnutdinova T., Budilovskaya O., et al. Bacterial vaginosis-associated vaginal microbiota is an age-independent risk factor for Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Trichomonas vaginalis infections in low-risk women, St. Petersburg, Russia. European journal of clinical microbiology & infectious diseases. 2020, 39:(7):1221-1230.
- Nunn K.L., Clair G.C., Adkins J.N., et al. Amylases in the Human Vagina. mSphere. 2020;5(6):e00943-20.
- van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., et al. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2013, 28:(7):1809-1815.
- Lis R., Rowhani-Rahbar A., Manhart L.E. Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2015, 61:(3):418-426.
- Wiringa A.E., Ness R.B., Darville T., et al. Trichomonas vaginalis, endometritis and sequelae among women with clinically suspected pelvic inflammatory disease Sex Transm Infect 2020, 96:436-438.
- Mahdaviniazad, F., Gharai, R., Farmani, A.R. et al. The Potential Relationship Between Different Human Female Reproductive Disorders and Sperm Quality in Female Genital Tract. Reprod. Sci. 2021. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00520-7>.
- Korneyev I.A., Zasseev R.D., Shevchuk I.G., Pelipejchenko A.A. Prevalence of sexually transmitted diseases among men from infertile couples. Urologicheskie vedomosti. 2018, 8:(2):30-35. doi: 10.17816/uroved8230-35.
- Ishrat S., Hossain M., Jahan Sh. et al. The relationship between male factor infertility and Chlamydia infection, still an undecided issue. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2021, 10:(5):1-5.
- Bryan E. R. Chronic Chlamydia infections in males: impacts on testicular function and spermatogenesis. Thesis School of Biomedical Sciences Faculty of Health Queensland University of Technology, 2018, 5-7.
- Aliakbari F., Taghizabet N., Rezaei-Tazangi F. et al. Effect of semen washing methods on diminishing the transmission of viral infections in artificial reproductive technology. J Prev Epidemiol. 2021, 6:(2):e33. doi: 10.34172/jpe.2021.33.
- Moreno-Sepulveda J., Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. Andrology. 2021, 9:(2):478-502. doi: 10.1111/andr.12948. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33220146.
- Shiptsiyna E., Khusnutdinova T., Budilovskaya O., et al. Bacterial vaginosis-associated vaginal microbiota is an age-independent risk factor for Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Trichomonas vaginalis infections in low-risk women, St. Petersburg, Russia. European journal of clinical microbiology & infectious diseases. 2020, 39:(7):1221-1230.
- Saraf V.S., Sheikh S.A., Ahmad A., et al. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. Arch Microbiol. 2021, 203:(7):3793-3802.
- Nader-Macias M.E.F., De Gregorio P.R., Silva J.A. Probiotic lactobacilli in formulas and hygiene products for the health of the urogenital tract. Pharmacol Res Perspect. 2021, 9:(5):e00787.