

© В. С. Самулышко

## ВЛИЯНИЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ПРОГРАММ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНОВ

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта»  
СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург, Россия

УДК: 618.177-089.888.11:616.98:579.882.11

■ В обзоре литературы представлены исследования, направленные на выявление корреляции между обнаружением хламидийных антител в разных биологических материалах и исходами программ ЭКО и ПЭ. Рассмотрены дискуссионные вопросы относительно механизмов развития бесплодия при перенесенной хламидийной инфекции, а также роль белков теплового шока в ее патогенезе.

■ **Ключевые слова:** ЭКО; белки теплового шока массой 60кДа; *Chlamydia trachomatis*; хламидийная инфекция; бесплодие.

### Введение

Хламидийная инфекция приводит к нарушению репродуктивной функции как у мужчин, так и у женщин, а в случае наступления беременности — может стать причиной возникновения самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов и перинатальной патологии плода. Грозным осложнением заболевания является бесплодие, связанное с окклюзией маточных труб [27]. По разным данным, серологические признаки перенесенной хламидийной инфекции встречаются более чем у 70% женщин с установленной непроходимостью маточных труб [24, 5, 63, 3]. Появление вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а именно программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ), позволило преодолеть трубный фактор как основную причину бесплодия у таких пациенток. Однако остается неясным, оказывает ли перенесенная хламидийная инфекция какое-либо влияние на эффективность лечения с использованием этих методов.

Несмотря на то, что история интереса к проблеме насчитывает более двадцати лет, исследования, направленные на изучение влияния хламидийной инфекции на течение и исходы программ ЭКО и ПЭ, весьма немногочисленны. Большинство работ, представленных в современной литературе, нацелены на определение специфической иммунологической реактивности (IgG, IgA, IgM, sIgA) на основные антигены хламидий (липополисахарид (ЛПС), major outer membrane protein (МОМР), белок теплового шока хламидий массой 60 и 70 кДа (хБТШ60, хБТШ70) среди пациенток, проходящих лечение с использованием этих методов. В качестве основных материалов в различных исследованиях используются сыворотка крови, фолликулярная жидкость и отделяемое цервикального канала. В некоторых работах авторы также пытаются установить возможную взаимосвязь между специфической антихламидийной иммунореактивностью и аутоиммунитетом к белку теплового шока человека массой 60 кДа (хБТШ60) в этих биологических материалах.

Стоит отметить, что данные представленных в литературе исследований по обсуждаемой проблеме весьма неоднородны. Так, в одних работах используются прямые методы диагностики (культуральный, ПЦР) для выявления *C. trachomatis*, в то время как в других, наиболее многочисленных, объектом исследования выступают разные по своей специфичности (родо- и видоспецифические) антихламидийные антитела, определяемые разными методами: иммуноферментный анализ (ИФА), иммунопероксидазный анализ (ИПА), иммуноблоттинг. Различия наблюдаются в том числе и среди групп обследования (пациентки с бесплодием различного генеза, только с трубным фактором бесплодия, установленным разными по

специфичности диагностическими методами), групп контроля (здоровые женщины с родами в анамнезе, доноры крови женского пола), а также среди используемых клинических материалов (сыворотка крови, фолликулярная жидкость, отделяемое цервикального канала). Результаты проведенных работ и их выводы также неоднозначны: некоторые ученые утверждают, что нет абсолютно никакой взаимосвязи между наличием специфических антихламидийных антител в различных биологических материалах и течением, исходами программ ЭКО и ПЭ [57, 20, 27, 25, 23, 24, 60, 28, 33, 4, 46, 7, 48], в то время как другие указывают на отрицательное влияние инфекции на результативность этих программ [52, 63, 32, 54, 31, 6].

Таким образом, данные современной литературы противоречивы и поэтому не дают полноценного и однозначного ответа на вопросы, имеется ли взаимосвязь между перенесенной хламидийной инфекцией и результатами программ ЭКО и ПЭ, и оказывает ли влияние перенесенное заболевание на функцию яичников, процессы имплантации, течение раннего эмбриогенеза, а также развитие мужского бесплодия. Не ясны и механизмы, лежащие в основе патогенеза возможных нарушений.

В данной статье представлен обзор имеющихся на сегодняшний день исследований, рассматривающих проблему влияния хламидийной инфекции на развитие бесплодия в браке, а также на эффективность его лечения с использованием методов ВРТ.

### **Роль хламидийной инфекции в развитии мужского бесплодия**

Отсутствие наступления беременности в браке, являясь сегодня частым поводом для обращения к специалисту, не исключает перенесенную обоими супругами урогенитальную хламидийную инфекцию в качестве возможной причины патологии.

Так, в Калифорнийском Медицинском Институте в ходе проведения тестирования среди женатых мужчин с установленным идиопатическим бесплодием была определена значительно более высокая частота определения сывороточных IgG к *C. trachomatis* (ИФА) в титре 1:60 и более по сравнению с контрольной группой [59]. A. S. Dieterle и соавт. (1995) при обследовании пациентов из бесплодных супружеских пар выявили присутствие антихламидийных IgG в титре 1:4 и более в 43,3% образцов спермы [15].

Несмотря на значительную распространенность среди популяции бесплодных пар, определяющая роль хламидийной инфекции в развитии

мужского бесплодия достоверно не установлена [1]. Так, в исследовании на базе факультета акушерства и гинекологии Медицинского Университета Александрии обнаружено, что перенесенная урогенитальная хламидийная инфекция у мужчин не оказывала существенного влияния на качество спермы, а частота встречаемости антител к хламидиям у этих пациентов не коррелировала с данными анамнеза по заболеваемости и частотой перенесенной инфекции мочевого тракта [13]. В то же время, в другом сообщении J. Sheffield и соавт. (1993) указывается на отрицательное влияние хламидийной инфекции на основные показатели спермограммы: снижение количества сперматозоидов, их подвижности, процента нормальных форм, нарушение функции и проникающей способности [53]. А в работе A. Idahl и соавт. (2007) сообщается, что при обнаружении у супруга сывороточных антихламидийных антител (IgG или IgA) шансы на достижение беременности в браке снижались на треть, а при одновременном выявлении обоих классов иммуноглобулинов — на две трети [41].

При этом активно обсуждается патогенез выявленных нарушений. Среди предполагаемых механизмов можно выделить: прямое повреждающее действие элементарных телец хламидий на сперматозоиды [2], нарушение сперматогенеза за счет повреждение эякуляторных протоков, а также развитие неблагоприятной для имплантации локальной воспалительной реакции в эндометрии вследствие активации материнских Т-лимфоцитов спермальными антихламидийными антителами [28]. Также установлено, что воспалительные процессы в мужском половом тракте, в том числе ассоциированные с хламидийной инфекцией, способствуют образованию антиспермальных антител и впоследствии, возможно, могут привести к развитию иммунологического бесплодия. Это высказывание находит подтверждение в работе I. Kligman и соавт. (1995), в которой описывается влияние хламидийной инфекции на формирование местного гуморального иммунного ответа (sIgA к хламидийным антигенам в семенной жидкости) на этот микроорганизм, показатели которого коррелируют с развитием аутоиммунных реакций на сперматозоиды [63].

В настоящее время использование методов ВРТ, в частности процедуры интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку при ЭКО, позволяют преодолеть проблему мужского, в том числе, иммунного бесплодия. Результаты большинства исследований подтверждают это, указывая на отсутствие достоверных корреляций между наличием как антиспермальных, так

и антихламидийных антител в сыворотке крови, сперме, семенной жидкости супруга и процентом оплодотворения ооцитов *in vitro*, качеством полученных эмбрионов и исходами программ ЭКО и ПЭ [57, 11, 29].

Однако следует помнить, что присутствие самого возбудителя, *C. trachomatis*, в семенной жидкости представляет потенциальный риск передачи инфекции при искусственном оплодотворении и других вспомогательных мероприятиях в сфере репродукции (криоконсервация спермы, эмбрионов) [37, 15]. Поэтому, несмотря на отсутствие достоверно установленного влияния мужского фактора бесплодия, ассоциированного с хламидийной инфекцией, на эффективность использования методов ВРТ, важность обследования этих групп пациентов на наличие *C. trachomatis* перед проведением ЭКО неоспорима [53].

При изучении аспектов влияния хламидийной инфекции на течение и исходы программ ЭКО и ПЭ необходимо проводить оценку следующих показателей: эффективность стимуляции яичников (длительность стимуляции, суммарная доза использованных препаратов, количество и качество полученных при аспирации ооцитов), оценка этапа *in vitro* (процент оплодотворения клеток, темпы дробления зиготы, развития эмбрионов, количество и качество полученных при культивировании и перенесенных в матку эмбрионов) и результативность программ ЭКО (количество биохимических беременностей (частота имплантаций), беременностей раннего срока с установленным по УЗИ сердцебиением (частота беременностей), спонтанных аборт, эктопических, недоношенных, многоплодных беременностей, срочных родов в соотношении на 1 проведенный цикл. Далее в обзоре представлены результаты имеющихся на данный момент исследований, изучающих влияние хламидийной инфекции на эти показатели.

### **Влияние хламидийной инфекции на функцию яичников и эффективность их стимуляции в ходе проведения программ ЭКО и ПЭ**

Современная литература располагает немногочисленными экспериментальными данными, позволяющими судить о предположительном характере влияния хламидийной инфекции на функцию яичников. Так, S. Pal и соавт. (1998) в исследовании на мышцах проводили интравагинальную инокуляцию различных доз *C. trachomatis*, в результате чего у грызунов развивался целый ряд клинических проявлений от бесплодия до бессимптомных выкидышей,

причем патология верхних отделов генитального тракта обнаруживалась в большем проценте случаев при инфицировании во время лютеиновой, а не фолликулярной фазы менструального цикла [29]. Другие работы демонстрируют отрицательную корреляцию между значениями титров антихламидийных антител и уровнями прогестерона в сыворотке крови, а также указывают на существование взаимосвязи выделения *C. trachomatis* из проб отделяемого цервикального канала с приемом комбинированных оральных контрацептивов, лютеиновой фазой менструального цикла и возрастом [27].

Не менее важные доказательства влияния хламидийной инфекции на функцию яичников были получены при исследовании групп больных бесплодием, получающих стимуляцию овуляции гонадотропинами в ходе проведения программ ЭКО и ПЭ. Так, в исследовании 242 пациенток, S. Keay и соавт. (1998) обнаружили значительно более высокую частоту выявления сывороточных антихламидийных антител (IgG к *C. trachomatis* у пациентов со сниженным ответом яичников на ежедневную стимуляцию 300 МЕ ФСГ, приводящим в итоге к прерыванию цикла [58]. Авторы заключили, что урогенитальная хламидийная инфекция может вызывать значительные изменения овариальной функции и неблагоприятно влиять на эффективность стимуляции овуляции в ходе программ ЭКО и ПЭ. В то же время в исследовании S. Radowski и соавт. (1992) не было обнаружено взаимосвязи между наличием серологических признаков перенесенной хламидийной инфекции и ответом яичников на стимуляцию, однако были выявлены положительные корреляции между титрами антител классов G и A к *C. trachomatis* и повышением уровня пролактина в сыворотке крови [50]. К сожалению, в своей работе авторы не дали предположительного объяснения выявленным закономерностям.

На сегодняшний день возможные патогенетические механизмы влияния хламидийной инфекции на функцию яичников остаются неясны. Так, S. Keay и соавт. (1998) предположили значимость фактора адгезии (спаечного процесса в области придатков) в развитии овариальной дисфункции. В то же время в экспериментальных работах на животных моделях установлено влияние основных яичниковых гормонов на экспрессию микробных генов, проявляющееся *down*-регуляцией большинства из них при воздействии эстрадиола и *up*-регуляцией генов энергетического метаболизма при добавлении прогестерона в ходе исследований *in vitro* [57]. А в исследовании D. Patton и соавт. (1993) с помощью метода гибридизации

*in situ* антигены и ДНК *C. trachomatis* были выделены из биопсированной при лапароскопии ткани яичников женщин, получивших предварительное лечение по поводу воспалительных заболеваний органов малого таза хламидийной этиологии. Результаты позволили предположить возможность персистенции возбудителя в этом органе [60].

Таким образом, в современной литературе отсутствует единое мнение о характере нарушений, происходящих в яичниках под действием хламидийной инфекции. Более того, результаты, сходные полученным S. Keay и соавт. в 1998 г., единичны, а большинство исследователей на сегодняшний день, напротив, не описывает значимых корреляций между значениями титров антихламидийных антител в разных биологических материалах и эффективностью стимуляции овуляции в ходе программ ЭКО и ПЭ. Такая противоположность результатов, возможно, связана с различием во временных периодах, к которым относятся данные исследования. Очевидно, развитие в настоящее время рынка фармакологических препаратов и совершенствование подходов к выбору оптимальных протоколов стимуляции овуляции позволяют исключить наличие какого-либо влияния хламидийной инфекции на эффективность стимуляции овуляции в ходе программ ЭКО и ПЭ.

### **Влияние хламидийной инфекции на процессы *in vitro* в ходе проведения программ ЭКО и ПЭ**

Во всех работах, направленных на изучение влияния хламидийной инфекции на результативность программ ЭКО, указывается на отсутствие существенных различий в показателях эффективности этапа *in vitro* (процент оплодотворения, темпы дробления, качество и количество эмбрионов) между группами пациентов обоих полов, имеющих антихламидийные антитела (даже в высоких титрах) в различных биологических материалах, и при их отсутствии. «Единогласие» результатов позволяет предположить, что наличие у обоих супругов хламидийной инфекции в настоящее время или в анамнезе не влияет ни на способность ооцитов и сперматозоидов к оплодотворению, ни на темпы развития эмбрионов *in vitro* [54, 38, 47, 27, 25, 60, 4].

### **Влияние хламидийной инфекции на результативность программ ЭКО и ПЭ Исследования сыворотки крови.**

Методом исследования, используемым в подавляющем числе работ, посвященных данной проблеме, является наиболее доступное и малоинвазивное определение специфической анти-

хламидийной иммунореактивности в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа. При этом большинство авторов пытается выявить взаимосвязь между результатами программ ЭКО и ПЭ и определением антител к основным структурным антигенам хламидий (ЛПС, МОМР, хБТШ60, хБТШ70) в этом клиническом материале.

Несмотря на различия в использованных не-прямых методах диагностики (ИФА в некоторых работах, ИФА) и в критериях включения в обследованные группы, анализ результатов исследований по данной теме позволяет выявить ряд общих закономерностей. Так, в большинстве работ установлено превалирование трубного фактора бесплодия среди проходящих программу ЭКО женщин, сероположительных на *C. trachomatis* [14, 47, 29, 24], а в некоторых даже продемонстрирована связь этой серопозитивности с социально-групповой принадлежностью пациенток. Также подавляющее число авторов не выявило какой-либо взаимосвязи между результативностью ЭКО и присутствием антихламидийных антител (IgG, А к ЛПС, МОМР, хБТШ60, хБТШ70) в сыворотке крови, вследствие чего сделали вывод об отсутствии влияния заболевания (при его диагностике серологическими методами) на исходы программ [57, 20, 29, 25, 23, 47, 24, 60, 28, 33, 4, 46].

Однако, несмотря на схожесть большинства заключений, в современной литературе можно встретить отдельные, выбивающиеся из общего числа работы, демонстрирующие противоположные результаты. Так, в ретроспективном исследовании E. Lunenfeld и соавт. (1990) выявлена значительно более высокая частота определения сывороточных IgG (титры 1:64 и более) и IgA (титры 1:16 и более) к *C. trachomatis* методом иммунопероксидазного анализа у пациенток, не достигших беременности, в отличие от женщин, родоразрешившихся в срок, по завершению программы [14].

Еще одна, отличающаяся от общего числа, работа была проведена в Чикагском Центре по лечению бесплодия, в котором оценивалось влияние гидросальпинксов на результативность программ ЭКО и ПЭ среди большой популяции женщин с трубным фактором бесплодия: 63 пациентки с эхологически выявленными гидросальпинксами (группа 1) и без них (группа 2), прошедших 103 и 89 циклов, соответственно [38]. В ходе исследования антихламидийные антитела были выявлены у 71,5% женщин обеих групп, причем те из них, у которых титр сывороточных IgG к *C. trachomatis* (ИФА) был 1:16 и выше, получили лечение доксициклином

(200 мг в течение 10 дней) до вступления в протокол. По окончании работы не было обнаружено значимых различий в возрасте, количестве полученных ооцитов, перенесенных в матку эмбрионов и прерываний беременности на ранних сроках между двумя группами. Тем не менее, наблюдалась тенденция выявления более высокой частоты имплантаций и беременностей в группе 1 по сравнению с группой 2 (12,6% по сравнению с 9,8%; 33,7% по сравнению с 24,8%, соответственно), хотя эти различия и оказались статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ). На основании полученных результатов авторами сделан вывод о том, что наличие гидросальпинксов, в том числе хламидийной этиологии, не оказывает негативного влияния на результативность программ ЭКО и ПЭ, и, напротив, ассоциировано с тенденцией к выявлению более высокой частоты имплантации и беременности. Исследователи также отметили, что в ряде случаев имеет место очевидное преимущество в использовании профилактических доз антибиотиков у пациентов с выявленными гидросальпинксами перед вступлением в протокол [22].

Другое интересное заключение было сделано F. Sharaga и соавт. (1999) при анализе пятилетнего опыта по проведению циклов переноса гамет в фаллопиеву трубу (ГИФТ) в Чикагской клинике по лечению бесплодия. Исследователи сообщили, что наличие сывороточных IgG к *C. trachomatis* у пациенток, получающих лечение бесплодия этими методами, коррелировало со значительным снижением частоты имплантаций ( $p = 0,003$ ) и меньшим количеством беременностей (34,6%) по сравнению с серонегативной группой (47,7%). Также авторы отметили, что за весь пятилетний период применения ГИФТ, не было получено ни одной эктопической беременности по завершению программ. По мнению F. Sharaga и соавт. (1999) перенесенная хламидийная инфекция негативно влияет на исходы лечения бесплодия с использованием этих методов [52].

Похожие выводы были сделаны Канадскими исследователями при серологическом обследовании 195 женщин с трубным фактором бесплодия, получавших лечение с использованием ЭКО, на наличие антител (IgG, IgA) к групповому антигену хламидий (*C. trachomatis*), а также к хламидийному БТШ массой 60 кДа [54]. В ходе работы было определено, что не у всех обследуемых, положительных на IgG к *C. trachomatis*, присутствовали иммуноглобулины класса G к хБТШ60 в сыворотке крови. В то же время частота наступления беременности у пациенток с положительным серологическим тестом на антитела к обоим хламидийным антигенам (групповой и хБТШ60)

оказалась значительно более низкой по сравнению с сероположительной только на антитела к *C. trachomatis* группой. Исследователи заключили, что хБТШ60 ассоциированы с хронизацией хламидийной инфекции, а обнаружение сывороточных антител к их эпитопам коррелирует с неудачными попытками лечения последствий заболевания с использованием методов ЭКО и ПЭ [23, 21].

Таким образом, не смотря на разногласия между учеными, результаты большинства работ позволяют предположить отсутствие диагностической значимости определения сывороточных антихламидийных антител для прогноза исходов программ ЭКО и ПЭ. Очевидной также остается и необходимость дальнейших исследований в этой области.

С целью выявления более достоверных взаимосвязей некоторые исследователи проводили определение специфических *антихламидийных антител* и в других биологических материалах. Несмотря на немногочисленность таких работ, их результаты представляют значительный научный и клинический интерес.

#### **Исследования фолликулярной жидкости.**

Количество работ по исследованию специфической антихламидийной иммунореактивности в фолликулярной жидкости, аспирированной при трансвагинальной пункции фолликулов в ходе проведения программы ЭКО и ПЭ, не насчитывает и десяти. Сообщаемая их авторами частота выявления антител к *C. trachomatis* в этом клиническом материале существенно отличается. Так, A. Nuer и соавт. (1997), при обследовании бесплодных пациенток, проходящих программу ЭКО и ПЭ, обнаружили у них в фолликулярной жидкости IgG к ЛПС и МОМР хламидий методом ИФА в 42% и 41% случаев, соответственно, а IgA к этим же хламидийным антигенам в 82% и 28% случаев [33]. В то же время, E. Lunnelfeld и соавт. (1990) при тестировании этого же биологического материала методом ИПА, получили частоту выявления IgG и IgA к *C. trachomatis*, равную 91% и 92%, соответственно. Обеими группами ученых был сделан вывод о том, что высокие титры антихламидийных антител, определяемые в фолликулярной жидкости, могут достоверно свидетельствовать о связи хламидийной инфекции с бесплодием, обусловленным, возможно, не только трубно-перитонеальным фактором [14].

Вообще, рассматривая сообщения об исследовании этого биологического материала, можно отметить, что практически все полученные в них результаты, в отличие от таковых по анализу сыворотки крови, демонстрируют наличие связи

между выявлением антихламидийных антител (IgG, А к ЛПС, МОМР, хБТШ60) в фолликулярной жидкости и неблагоприятными исходами программ ЭКО и ПЭ (низкая частота имплантации, беременности, срочных родов) [31, 6, 33, 12]. К примеру, S. Jakus и соавт. (2008) на базе Нью-Йоркского медицинского института провели анализ фолликулярной жидкости 253 пациенток, проходящих цикл ЭКО и ПЭ, на содержание IgG к хБТШ60 (ИФА) [4]. Исследователи сообщили, что эти антитела выявляются в 69,5 % случаев при наличии трубного фактора бесплодия, а также определяются у 74,1 % женщин, не достигших беременности по завершению протокола, и у 47,4 % пациенток с частотой 1–3 имплантации на 1 цикл ЭКО и ПЭ. В исследовании не выявлено какой-либо взаимосвязи с возрастом пациенток, количеством полученных ооцитов, процентом оплодотворения клеток *in vitro* и перенесенных в матку эмбрионов. Тем самым, S. Jakus и соавт. (2008) подтвердили предыдущие высказывания о том, что восходящая хламидийная инфекция приводит к сенсбилизации к хБТШ60, а иммунитет в отношении этих белков связан с развитием бесплодия трубно-перитонеального генеза. В то же время исследователи также обнаружили, что выявление специфических антител (IgG) к хБТШ60 в фолликулярной жидкости может быть использовано для предикции неблагоприятного прогноза репродуктивного исхода программ ЭКО и ПЭ.

Похожие результаты были получены A. Raschiarotti и соавт. (2009) при анализе результативности программ ЭКО и ПЭ среди 235 бесплодных пациенток, у которых в рамках регулярного обследования перед вступлением в протокол методом ПЦР были выделены *C. trachomatis* в соскобах из цервикального канала [6]. После проведенной антибиотикотерапии, за показатель эффективности которой принимали отрицательные результаты повторного анализа ПЦР, A. Raschiarotti и соавт. (2009) провели исследование фолликулярной жидкости на содержание антихламидийных антител, полученной у 228 пациенток, все же начавших программу. Специфические IgA к *C. trachomatis* методом ИФА были выявлены у 109 из 228 женщин. Более того, обнаружение этих иммуноглобулинов достоверно коррелировало со снижением частоты как имплантаций, так и беременностей в расчете на проведенный цикл. Исследователи заключили, что лечение с использованием программ ЭКО и ПЭ следует начинать только при отсутствии сывороточных IgA к *C. trachomatis*.

Таким образом, исследования фолликулярной жидкости, получаемой на обязательном этапе программы ЭКО, могут быть многообещающими для определения дальнейшей тактики ведения

пациенток с отягощенным по хламидийной инфекции анамнезом. Очевидной становится необходимость проведения более масштабных работ по изучению антихламидийной иммунореактивности в этом биологическом материале.

#### **Исследование отделяемого цервикального канала.**

Еще более немногочисленны работы по изучению локального антихламидийного иммунитета — определению sIgA к *C. trachomatis* в отделяемом цервикального канала. Широкое проспективное исследование специфической антихламидийной иммунореактивности в этом биологическом материале было проведено S. Witkin и соавт. (1994) на базе Корнелловского Медицинского Университета [62]. Авторы пытались установить взаимосвязь между результатами ЭКО и ПЭ и наличием цервикальных антител (sIgA) к *C. trachomatis* при анализе 216 проведенных циклов. Обнаружено, что среди 130 женщин, не достигших беременности после ПЭ, 27,7 % были позитивны на sIgA к хБТШ60, а у 18,8 % выявили секреторные антитела к другим поверхностным антигенам хламидий. Более того, было определено, что антитела к хБТШ60 в цервикальной слизи присутствовали у 30 % пациенток, беременность у которых была достигнута в результате ЭКО и закончилась самопроизвольным выкидышем на раннем сроке. Исследователи заключили, что локальная секреция антител к хБТШ60 определяет неудачу программ ЭКО и ПЭ как на этапе имплантации, так и на ранних стадиях беременности.

В ходе работы авторами сделано интересное наблюдение: у большинства пациенток, позитивных на sIgA к *C. trachomatis* в цервикальных пробах, обнаруживались также и sIgA к хБТШ60, однако только у 35 % женщин, у которых были выявлены антитела к хБТШ60, определялись sIgA и к другим структурным белкам хламидий. Ученые предположили, что именно хБТШ60 является доминантным иммуногеном среди бесплодных пациенток. Поэтому с целью более глубокого изучения роли этих белков, S. Witkin и соавт. (1994) при исследовании 122 женщин из этой же группы пациенток впервые провели анализ локальной специфической иммунологической реактивности (sIgA) на синтетические пептиды к уникальным и консервативным эпитопам хБТШ60. Среди обследованных женщин доминантными были признаны антитела к пептиду, соответствующему аминокислотному остатку 260–271 молекулы хБТШ60, которые также представлены и в молекуле гомологичного человеческого белка (чБТШ60). Более того, выявление sIgA именно к этому рекомбинантному БТШ60

(260–271) среди всех пациенток с наличием sIgA к хБТШ60 коррелировало в 22,2% случаев с наступлением беременности, за которой следовало самопроизвольное ее прерывание на различных сроках (ранние эмбриональные потери). В выводах Witkin S. и соавт. заключили, что наличие в цервикальном отделяемом антител к консервативным регионам хБТШ60 ассоциировано с потерей беременности на ранних сроках, достигнутой в результате ЭКО, в основе которой могут лежать аутоиммунные перекрестные реакции именно с этим (260–271), общим для обеих молекул (чБТШ60 и хБТШ60), эпитопом белка.

Таким образом, исследование отделяемого цервикального канала на наличие антител к *C. trachomatis* может оказаться неинвазивным и наиболее доступным методом диагностики неблагоприятных исходов программ ЭКО. Однако остается не установленным, антитела к каким хламидийным антигенам и в каких концентрациях можно считать информативным параметром для установления таких прогнозов.

В связи с неоднозначностью результатов представленных работ, важное значение приобретает поиск новых маркеров специфической антихламидийной иммунореактивности с целью изучения ее влияния на эффективность программ ЭКО и ПЭ. Особое место среди этих исследований занимает определение пролиферативной активности моноцитов, индуцированной антигенами *C. trachomatis*, а также анализ влияния иммунитета к чБТШ60 на исходы программ ВРТ и его взаимосвязи со специфической иммунореактивностью на гомологичный хламидийный белок.

#### **Исследование специфических антител к человеческому БТШ60 (чБТШ60) в различных биологических материалах.**

Известно, что хБТШ60 гомологичны по ряду эпитопов аналогичным человеческим белкам (по разным источникам — до 50% гомологии), а восходящая инфекция может вызывать развитие аутоиммунных перекрестных реакций на эти антигены и приводить к нарушению имплантации [16, 35, 32]. Так, исследования в США и Франции показали, что одновременное выявление циркулирующих антител (IgG) к структурным антигенам хламидий с антителами к чБТШ60, в отличие от определения каждого из иммуноглобулинов в отдельности, коррелировало с анамнезом,отягощенным по невынашиванию беременности [14, 34]. В связи с такими наблюдениями особый интерес представляет исследование влияния аутоиммунитета к хБТШ60 на исходы программ ЭКО и ПЭ, а также его связи со специфическим иммунитетом к *C. trachomatis*.

В ряде работ по изучению специфической антихламидийной иммунореактивности параллельно был проведен анализ содержания антител к чБТШ60 в различных биологических материалах. Так, в исследовании Witkin S. и соавт. установлено, что 50% образцов сыворотки крови, положительных на IgG к чБТШ60, были позитивны на антитела к консервативному эпитопу хБТШ60 (260–271) ( $p = 0,03$ ) [16]. А в работе, проведенной в Нью-Йоркском медицинском университете, антитела IgA к чБТШ60 (ИФА) обнаруживались в 11,6% образцов фолликулярных жидкостей, полученных в ходе проведения программы ЭКО и ПЭ, а их выявление положительно коррелировало с определением иммуноглобулинов этого же класса к структурным антигенам *C. trachomatis*, в том числе, и к хБТШ60 [62]. Также в этом исследовании все пациентки, имеющие антитела к чБТШ60, имели трубноперитонеальный фактор бесплодия и не достигли беременности по окончании программы, что позволило авторам предположить, что сочетание IgA к структурным антигенам хламидий и чБТШ60, выявляемых в фолликулярной жидкости, определяет неблагоприятный прогноз исхода программ ВРТ.

В другом исследовании S. Witkin и соавт. (1996) провели анализ содержания sIgA к чБТШ60 в отделяемом цервикального канала среди страдающих бесплодием пациенток. Результаты показали, что выявление этих антител ассоциировано с отсутствием беременностей в анамнезе, т. е. первичным бесплодием ( $p = 0,003$ ), а также коррелирует с обнаружением провоспалительных цитокинов IVF-гамма и TNF-альфа в исследуемых образцах [34]. Авторы заключили, что локальный аутоиммунитет к чБТШ60 связан с развитием воспалительных реакций в генитальном тракте, которые, возможно, могут вмешиваться в иммунные механизмы, регулирующие нормальный эмбриогенез [66]. Это предположение получило косвенное подтверждение в работе A. Nueg и соавт. (1997), в которой в ходе проведения программы ЭКО на этапе *in vitro* к эмбриональной среде добавляли материнскую сыворотку крови [35]. В исследовании была отмечена значимая корреляция между присутствием антител к чБТШ60 в материнской сыворотке и замедлением темпов развития эмбрионов *in vitro*, проявляющимся в том числе и остановкой их роста. Эти же авторы в экспериментах на животных моделях продемонстрировали ингибирующий эффект на развитие мышечных эмбрионов, возникающий при добавлении к эмбриональной среде моноклональных синтетических антител к чБТШ60 [63].

Полученные в ходе экспериментов и клинических исследований результаты позволяют с большой вероятностью предположить, что чБТШ60, экспрессируясь на поверхности эмбриона с ранних этапов его развития, являются целью для аутоантител, а эти аутоиммунные реакции, возможно, имеющие перекрестный характер, и лежат в основе ранних эмбриональных потерь у пациенток с ХИ в анамнезе, проходящих лечение бесплодия с использованием методов ЭКО и ПЭ [32].

#### **Исследование пролиферативной клеточной активности моноцитов периферической крови.**

S. Witkin и соавт. (1996) в вышеописанной работе предположили, что в основе ранних потерь беременности при наличии хламидийной инфекции в анамнезе лежат аутоиммунные механизмы. Реакции «отторжения» иммунной системой всегда клеточно опосредованы, поэтому особый интерес приобретают исследования клеточно-индуцированного иммунитета на хламидийные антигены, его корреляции с бесплодием, невынашиванием беременности и результативностью программ ЭКО и ПЭ. Эти работы еще более многочисленны.

В исследовании A. Tiitinen и соавт. (2003) продемонстрировано, что среди бесплодных пациенток с трубной непроходимостью пролиферативный ответ периферических моноцитов крови, индуцированный элементарными тельцами хламидий, выявлялся в 81,8% случаев по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ), в то время как у 45,5% женщин ( $p < 0,001$ ) наблюдался хБТШ60-активированный синтез цитокинов [63, 66]. А в работе I. Kligman и соавт. (1995) проводилось исследование пролиферативного ответа периферических мононуклеарных лимфоцитов, выделенных из крови пациенток, проходящих процедуру ЭКО [64]. Авторами было установлено преобладание клеточно-индуцированного иммунитета на чБТШ60 среди обследованных женщин (21,8%) по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Исследователи также сообщили, что у 40,7% находящихся в цикле пациенток, этот иммунитет был связан с отсутствием беременности по завершении программы ЭКО ( $p = 0,003$ ). В работе не было обнаружено связи между функциональной активностью мононуклеаров и анамнезом, отягощенным искусственным прерыванием беременности и индуцированными выкидышами раннего срока. I. Kligman и соавт. (1995) заключили, что именно длительный процесс отторжения эмбриона приводит к развитию клеточно-опосредованного иммунитета к чБТШ60, который ассоциирован с потерей последующих беременностей.

Результаты ряда исследований демонстрируют корреляцию между выявлением специфических антител к *C. trachomatis* и неблагоприятными исходами программ ЭКО и ПЭ. При этом механизмы отрицательного влияния хламидийной инфекции на процессы имплантации и течение эмбриогенеза на сегодняшний день остаются до конца не выясненными. Тем не менее, высказывается ряд гипотез, объясняющих патогенез возможных нарушений.

#### **Механизмы влияние на имплантацию и эмбриогенез.**

Известно, что для успешной имплантации и последующего эмбриогенеза необходимо сочетание факторов со стороны самого эмбриона, эндометрия (рецептивность) и установления между ними полноценного диалога. Для осуществления этого взаимодействия пре- и перимплантационный эмбрион продуцирует на своей поверхности различные антигены (в том числе и чБТШ60), факторы роста, провоспалительные (Inf-tau, Inf-гамма, Tnf-альфа) и противовоспалительные (IL-10) цитокины. С другой стороны, успех имплантации зависит и от рецептивности эндометрия, в том числе обусловленной оптимальным составом иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих мембранные белки и медиаторы (EGF, CSF, LIF и IL1) [5]. Считается, что только баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, продуцируемыми как эмбрионом, так и эндометрием, может обеспечить оптимальные условия для успешной имплантации и дальнейшего развития эмбриона, а нарушение этого соотношения — к отсутствию наступления беременности.

Хламидийная инфекция, как и любая инфекция генитального тракта, вызывает развитие локальной воспалительной реакции [51, 19], тем самым разрушая баланс между антагонистическими цитокинами и вмешиваясь в течение нормального эмбриогенеза. Так, установлено, что провоспалительные INF-гамма и TNF-альфа, обнаруживаемые в биоптатах при хроническом эндометрите хламидийной этиологии, превалируют также и в плацентах плодов после самопроизвольного выкидыша [5]. Более того, в последних работах было продемонстрировано, что даже при отсутствии самого возбудителя антихламидийные антитела могут индуцировать экспрессию провоспалительных цитокинов материнскими Т-клетками и макрофагами, создавая неблагоприятную среду для развития эмбриона. Эта «провоспалительная гипотеза» находит подтверждение в ряде исследований. Так, обнаружено, что выявление повышенных уровней цитокинов (INF-гамма, TNF-альфа) в отделяемом

цервикального канала в сочетании с секреторными антителами к *C. trachomatis* коррелирует с неблагоприятными исходами беременности.

Полагают, что ключевая роль в патогенезе нарушения имплантации и невынашивания беременности, ассоциированных с хламидийной инфекцией, принадлежит стрессовым белкам теплового шока массой 60 кДа (БТШ60), до 50% эпитопов которых идентичны в молекулах хламидийного и человеческого протеинов. Известно, что БТШ играют значительную роль в процессах быстрого роста и дифференцировки клеток, а, следовательно, и в основывающихся на них механизмах гаметогенеза, оплодотворения и раннего эмбриогенеза [32]. Так, два БТШ (HSPD1, HSP90B), представленные на поверхности головки сперматозоидов, способствуют их связыванию с блестящей зоной, а БТШ массой 60 и 70 кДа синтезируются и активно функционируют на всех этапах оогенеза. Участие этих белков также необходимо на ранних стадиях эмбриогенеза: предимплантационный мышинный эмбрион экспрессирует большое количество БТШ60 на своей поверхности, в то время как аналогичный человеческий белок широко представлен на ранних этапах беременности на мембранах эпителиальных клеток децудуальной оболочки и трофобласта [35].

Длительно текущая хламидийная инфекция приводит к формированию специфической иммунологической резистентности на основные антигены *C. trachomatis*, в том числе и на хБТШ60. В этом случае в ходе физиологической беременности или при вспомогательном переносе эмбриона в матку экспрессируемые на его поверхности чБТШ60 могут активировать предварительно сенсибилизированные к гомологичному хламидийному белку материнские Т-лимфоциты, которые индуцируют развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа и синтез провоспалительных цитокинов. Такие процессы и приводят к «иммунному отторжению» эмбриона. Эта гипотеза получает косвенное подтверждение в некоторых исследованиях *in vitro*, подробно описанных в предыдущем разделе, в которых наблюдалась остановка роста эмбрионов при добавлении к среде антител к чБТШ60 [32]. К сожалению, проведение дальнейших работ по этой теме ограничено в связи с этическим фактором.

Еще одна гипотеза «антигравидарного» действия *C. trachomatis*, нечасто обсуждаемая в научных кругах, связана со способностью микроорганизма индуцировать апоптоз клеток посредством активации Toll-подобных рецепторов, представленных в том числе и на поверхности раннего человеческого эмбриона. А недавно

F. Betsou и соавт. (2003) обнаружили, что антитела к хБТШ массой 10 кДа способны вступать в перекрестную реакцию с одной из форм человеческого шаперона массой 10 кДа (Cpn10) — ранним фактором беременности (EPF), активно экспрессируемым на начальных этапах эмбриогенеза и необходимым для прогрессирования беременности [19].

Таким образом, перекрестная аутоиммунная реакция с гомологичным человеческим белком, наличие неспецифического воспаления в эндометрии и инициация воспалительных процессов предварительно сенсибилизированными макрофагами являются основными предполагаемыми причинами плохих результатов программ ЭКО и ПЭ у пациенток, которые перенесли ХИ в анамнезе.

### Заключение

Анализ исследований, направленных на изучение влияния хламидийной инфекции на течение и исходы программ ЭКО и ПЭ показывает, что серологические признаки перенесенной хламидийной инфекции выявляются у большинства пациенток, обращающихся к лечению с использованием методов ВРТ. В преобладающем числе случаев бесплодие у таких женщин обусловлено трубно-перитонеальным фактором. Результаты исследований большинства авторов указывают на отсутствие взаимосвязи между результатами ЭКО и ПЭ и наличием хламидийной инфекции в анамнезе у супруга. Однако в связи с высоким риском передачи инфекции при мероприятиях в сфере репродукции, высказывается необходимость обследования этих групп пациентов на антитела к *C. trachomatis* в сыворотке крови и эякуляте. Продемонстрирована положительная корреляция между определением специфических IgA к хБТШ60 в фолликулярной жидкости, отделяемом цервикального канала и неблагоприятными исходами программ ЭКО и ПЭ. Однако в связи с немногочисленностью подобных исследований, полученные результаты требуют дальнейшего подтверждения. Установлено, что антитела к хБТШ60 являются иммунодоминантными среди бесплодных пациенток, поэтому определение иммуноглобулинов к этим белкам (в сыворотке крови, цервикальных пробах) может быть рекомендовано для использования в рамках обследования пациенток по бесплодию. Показано, что у женщин вслед за инфекцией верхних отделов генитального тракта, вызванной *C. trachomatis*, может развиваться аутоиммунный ответ к чБТШ60, возможно, как следствие перекрестной реакции с эпитопом хБТШ60 (260–271). Эти наблюдения имеют фун-

даментальное значение для понимания патогенеза неблагоприятных исходов программ ЭКО и ПЭ у пациентов с хламидийной инфекцией в анамнезе. Некоторыми авторами высказана целесообразность использования профилактических доз антибиотиков перед вступлением в протокол для пациенток с эхологически диагностированными гидросальпинксами, ассоциированными с хламидийной инфекцией. На данный момент не установлена тактика ведения пациентов с перенесенной в анамнезе хламидийной инфекцией, вступающих в программу ЭКО и ПЭ: требуется ли им проведение антибактериальной, иммунокорректирующей, противовоспалительной терапии; следует ли отказаться от проведения переноса эмбриона при обнаружении антител к хламидийным антигенам в фолликулярной жидкости на этапе пункции яичников.

## Литература

1. Акулова И. К. Урогенитальные инфекции и бесплодие // Проблемы репродукции. — 1997. — № 2. — С. 68–74.
2. Маевров Г.И. Электронно-микроскопическое исследование взаимодействия *Chlamydia trachomatis* со сперматозоидами человека // Микробиологический журнал. — 1995. — Т. 57, № 2. — С. 74–79.
3. Роль хламидийной инфекции в генезе трубноперитонеального бесплодия у женщин / Медведев Б. И. [и др.] // Акушерство и гинекология. — 1993. — № 5. — С. 36–39.
4. Antibody to the *Chlamydia trachomatis* 60 kDa heat shock protein in follicular fluid and in vitro fertilization outcome / Jakus S. [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. — 2008. — Vol. 59. — P. 85–89.
5. Askienazy Elbhar M. Immune consequences of *Chlamydia* infections in pregnancy and in vitro fertilization outcome // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 4. — P. 143–148.
6. Autoimmune response to *Chlamydia trachomatis* infection and in vitro fertilization outcome / Pacchiarotti A. [et al.] // Fertil. Steril. — 2009. — Vol. 91. — P. 946–948.
7. Bacterial vaginosis and past chlamydial infection are strongly and independently associated with tubal infertility but do not affect in vitro fertilization success rates / Gaudoin M. [et al.] // Fertil. Steril. — 1999. — Vol. 72. — P. 730–732.
8. Brunham R. C., Peeling R. W. *Chlamydia trachomatis* antigens: role in immunity and pathogenesis // Infect. Agents Dis. — 1994. — Vol. 3. — P. 218–233.
9. Chlamydia trachomatis infection in women / Jerant-Patic V. [et al.] // Med. Pragm. — 1990. — Vol. 43. — P. 263–241.
10. *Chlamydia trachomatis* and chlamydial heat shock protein 60-specific antibody and cell — mediated responses predict tubal factor infertility / Tiitinen A. [et al.] // Hum. Reprod. — 2006. — Vol. 21. — P. 1533–1538.
11. *Chlamydia trachomatis* in subfertile couples undergoing an in vitro fertilization program: a prospective study / de Barbeyrac B. [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2006. — Vol. 129. — P. 46–53.
12. *Chlamydia trachomatis* Infection, Immunity, and Pregnancy Outcome / Witkin S. S. [et al.] // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 5. — P. 128–132.
13. Chlamydial antibodies in semen: search for «silent» chlamydial infections in asymptomatic andrological patients / Weidner W. [et al.] // Infection. — 1996. — Vol. 24. — P. 309–313.
14. Chlamydial IgG and IgA in serum and follicular fluid among patients undergoing in vitro fertilization / Lunenfeld E. [et al.] // J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1990. — Vol. 37. — P. 163–173.
15. Chlamydial immunoglobulin IgG and IgA antibodies in serum and semen are not associated with the presence of *Chlamydia trachomatis* DNA or rRNA in semen from male partners of infertile couples / Dieterle S. [et al.] // Hum. Reprod. — 1995. — Vol. 10. — P. 315–319.
16. Circulating antibodies to a conserved epitope of the *Chlamydia trachomatis* 60 kDa heat shock protein (hsp60) in infertile couples and its relationship to antibodies to *C. trachomatis* surface antigens and the *Escherichia coli* and human HSP60 / Witkin S. S. [et al.] // Hum. Reprod. — 1998. — Vol. 13. — P. 1175–1179.
17. Chlamydiae in gynecology / Carol W. [et al.] // Genec. Rundsch. — 1990. — Vol. 30. — P. 84–91.
18. Correlation between serologic anti *Chlamydia trachomatis* (anti-CT) IgG and secretory seminal anti *Chlamydia trachomatis* IgA (slgA) titers in men / Askienazy-Elbhar M. [et al.] // Infect. Immunol. Dis. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 4. — P. 116.
19. Cross-reactivity between *Chlamydia trachomatis* heat shock protein 10 and early pregnancy factor / Betsou F. [et al.] // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2003. — Vol. 10. — P. 446–450.
20. Detection of chlamydia antibodies in non-standard biological fluids in women with fertility disorders / Semberová J. [et al.] // Česka Gynekol. — 2004. — R. 69. — S. 210–214.
21. Detection of *Chlamydia trachomatis* in semen of artificial insemination donors by the polymerase chain reaction / Brule A. J. [et al.] // Fertil. Steril. — 1993. — Vol. 59. — P. 1098–1104.
22. Direct and indirect detection of *Chlamydia* in infertile married couples in the assisted reproduction program / Sulová A. [et al.] // Česka Gynekol. — 1997. — R. 62. — S. 134–137.
23. Does serologic evidence of remote *Chlamydia trachomatis* infection and its heat shock protein (CHSP 60) affect in vitro fertilization embryo transfer outcome? / Claman P. [et al.] // Fertil. Steril. — 1996. — Vol. 65. — P. 146–149.
24. Does previous *Chlamydia trachomatis* infection influence the pregnancy rate of in vitro fertilization and embryo replacement? / Osser S. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 162. — P. 40–44.
25. Effect of chlamydial antibodies on the outcome of in vitro fertilization (IVF) treatment / Tasdemir I. [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. — 1994. — Vol. 11. — P. 104–106.
26. Eggert-Kruse W., Weltin M., Strowitzki T. Are *Chlamydia* lipopolysaccharide — directed antibodies in seminal plasma

- or serum clinically significant during investigation of male infertility? // *Urology*. — 2011. — Vol. 77. — P. 1101–1106.
27. Elevated serum Chlamydia trachomatis IgG antibodies. What do they mean for IVF pregnancy rates and loss? / Sharara F. I. [et al.] // *J. Reprod. Med.* — 1997. — Vol. 42. — P. 281–286.
  28. Evidence of antibodies against the chlamydial heat shock protein (cHSP60) in women from «in vitro» fertilization program / Pospisil L. [et al.] // *Česka Gynekol.* — 2004. — R. 69. — S. 253–257.
  29. Factors influencing the induction of infertility in a mouse model of Chlamydia trachomatis ascending genital tract infection / Pal S. [et al.] // *J. Med. Microbiol.* — 1998. — Vol. 47. — P. 599–605.
  30. Failure of in vitro fertilization and embryo replacement following infection with Chlamydia trachomatis / Rowland G. F. [et al.] // *J. in Vitro Fert. Embryo Transf.* — 1985. — Vol. 2. — P. 151–155.
  31. Follicular fluid antibodies to Chlamydia trachomatis and human heat shock protein — 60 kDa and infertility in women / Cortiñas P. [et al.] // *Arch. Med. Res.* — 2004. — Vol. 35. — P. 121–125.
  32. Heat Shock Protein Expression During Gametogenesis and Embryogenesis / Neuer A. [et al.] // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 7. — P. 10–16.
  33. Humoral immune response to membrane components of Chlamydia trachomatis and expression of human 60 kDa heat shock protein in follicular fluid of in-vitro fertilization patients / Neuer A. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1997. — Vol. 12. — P. 925–929.
  34. Immune recognition of the 60 kD heat shock protein: implications for subsequent fertility / Witkin S. S. [et al.] // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 4. — P. 152–158.
  35. Immune Sensitization to the 60 kD Heat Shock Protein and Pregnancy Outcome / Neuer A. [et al.] // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 5. — P. 154–157.
  36. Immune Sensitization to the 60 kD Heat Shock Protein and Pregnancy Outcome / Neuer S. [et al.] // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 5. — P. 154–157.
  37. Impact of Chlamydia trachomatis in the reproductive setting: British Fertility Society Guidelines for Practice / Akande V. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2006. — Vol. 21. — P. 1533–1538.
  38. Influence of Chlamydiae serology and the presence of a pelvic inflammatory state on the results of in-vitro fertilization / Agnani G. [et al.] // *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.* — 1991. — Vol. 4. — P. 327–330.
  39. In-vitro fertilization outcome in women with hydrosalpinx / Sharara F. I. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1996. — Vol. 11. — P. 526–530.
  40. Lack of association between serum antibodies to Chlamydia trachomatis and a history of recurrent pregnancy loss / Paukku M. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1999. — Vol. 72. — P. 427–430.
  41. Male serum Chlamydia trachomatis IgA and IgG, but not heat shock protein 60 IgG, correlates with negatively affected semen characteristics and lower pregnancy rates in the infertile couple / Idahl A. [et al.] // *Int. J. Andrology.* — 2007. — Vol. 30. — P. 99–107.
  42. Mucosal and peripheral immune responses to chlamydial heat shock proteins in women infected with Chlamydia trachomatis / Agrawal T. [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2007. — Vol. 3. — P. 462–468.
  43. Olsson S. E., Mardh P. A. / Antichlamydial activity of cervical secretion in different phases of the menstrual cycle and influence of hormonal contraceptives // *Contraception* — 1994. — Vol. 49. — P. 265–274.
  44. Peek J. C., Graham F. M., Hookham A. Prevalence of chlamydial antibodies in women with tubal disease: impact of Chlamydia trachomatis on the demand for in vitro fertilization // *N. Z. Med. J.* — Vol. 103. — P. 63–65.
  45. Persistent chlamydia infection of the ovary / Toth M. [et al.] // *II Ind. Eur. Congr. ESIDOG and IV-th World Congr. Infect. Immunol. Dis. Obstet. Gynecol. and Infect. Dis. Urol. Dermatol.:* abstr, oct. 29-nov. 5, 1995, Marbella. — New York, 1995. — P. 143.
  46. Positive chlamydial serology and its effect on factors influencing outcome of IVF treatment / Driscoll G. L. [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* — 1991. — Vol. 31. — P. 145–147.
  47. Pospisil L., Canderle J. Chlamydial heat shock protein (hsp 60) and fertility disorders // *Česka Gynekol.* — 2003. — R. 68. — S. 186–190.
  48. Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: a meta-analysis of published comparative studies / Camus E. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 14. — P. 1243–1249.
  49. Previously undetected Chlamydia trachomatis infection, immunity to heat shock proteins and tubal occlusion in women undergoing in-vitro fertilization / Spandorfer S. D. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 14. — P. 60–64.
  50. Radowicki S., Tyc M., Dowgiallo-Smolarczyk J. Infection with chlamydia trachomatis among women with infertility treatment // *J. Ginek. Pol.* — 1992. — R. 63. — S. 288–290.
  51. Recovery of Chlamydia trachomatis from the endometria of women with unexplained infertility / Fedele L. [et al.] // *J. Reprod. Med.* — 1989. — Vol. 34. — P. 393–396.
  52. Relationship of vaginal bacteria and inflammation with conception and early pregnancy loss following in-vitro fertilization / Eckert L. O. [et al.] // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 11. — P. 11–17.
  53. Rezacova J., Masata J., Sodja I. Chlamydia trachomatis-riziko ohrozeni reprodukcní schopnosti žen. Chlamydia trachomatis — a risk for reproductive capacity in women // *Čas. Lek. Česk.* — 1998. — R. 137. — S. 619–623.
  54. Sharara F. I., Queenan J. T. Elevated serum Chlamydia trachomatis IgG antibodies. Association with decreased implantation rates in GIFT // *J. Reprod. Med.* — 1999. — Vol. 44. — P. 581–586.
  55. Sheffield J. S., Andrews W. W., Klebanoff M. A. Spontaneous resolution of asymptomatic Chlamydia trachomatis in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 105. — P. 557–562.

56. *Stephens A. J., Aubuchon M., Schust D. J.* Antichlamydial antibodies, human fertility, and pregnancy wastage // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 2011. URL: <http://www.hindawi.com/journals/idog/2011/525182> (дата обращения 23.05.2012).
57. Success rates in in vitro fertilization treatment and its correlation with high titer antibodies for Chlamydia trachomatis / Lessing J. B. [et al.] // *Česka. Gynkol.* — 2004. — Vol. 69. — P. 20–26.
58. The relation between immunoglobulin G antibodies to Chlamydia trachomatis and poor ovarian response to gonadotropin stimulation before in vitro fertilization / Keay S. D. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1998. — Vol. 70. — P. 214–218.
59. The relationship of Chlamydia trachomatis infection and male infertility / Greendale G. A. [et al.] // *Am. J. Public. Health.* — 1993. — Vol. 83. — P. 996–1001.
60. The role of chlamydial antibodies in an in vitro fertilization program / Torode H.W. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1987. — Vol. 48. — P. 987–990.
61. The role of spermatozoa in the pathogenesis of Chlamydia trachomatis salpingitis in a primate model / Patton D. L. [et al.] // *Sex. Transm. Dis.* — 1993. — Vol. 20. — P. 214–219.
62. Unsuspected Chlamydia trachomatis infection and in vitro fertilization outcome / Witkin S. S. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 171. — P. 1208–1214.
63. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Is there a single «parameter of excellence»? / Pinborg A. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 19. — P. 1052–1054.
64. *Witkin S. S.* Immunity to HSPs and pregnancy outcome immunity to HSPs and pregnancy outcome // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 7. — P. 35–38.
65. *Witkin S. S., Kligman I., Bongiovanni A. M.* Relationship between an asymptomatic exposure to Chlamydia trachomatis and an autoimmune response to spermatozoa // *Hum. Reprod.* — 1995. — Vol. 10. — P. 2952–2955.
66. Women Chlamydia trachomatis heat shock protein-60 induced interferongandinterleukin — 10 production in infertile women / Kinnunen A. [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2003. — Vol. 131. — P. 299–303.

Статья представлена А. М. Савичевой  
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург

INFLUENCE OF PREVIOUS EXPOSURE TO CHLAMYDIA TRACHOMATIS ON IN VITRO FERTILIZATION AND EMBRYO TRANSFER PROGRAMS OUTCOME  
**Samulyzhko V. S.**

■ **Summary:** This review presents the existing literature on association between the presence of Chlamydia trachomatis antibodies in various biological materials and the success of IVF and ET treatment. This article discusses major mechanism of infertility within patients with previous exposure to C. trachomatis and the role of chlamydial heat shock protein in its pathogenesis.

■ **Key words:** infertility; chlamydia trachomatis; chlamydial infection; 60 kDa heat shock protein; IVF.

■ **Адреса авторов для переписки**

*Самулышко Валерия Сергеевна* — аспирант. Отдел вспомогательных репродуктивных технологий, ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН.  
199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.  
**E-mail:** [valerysamlzh@yandex.ru](mailto:valerysamlzh@yandex.ru).

*Samulyzhko Valeriya Sergeevna* — PhD student. Department of Assisted Reproductive Technologies. FSBI “The D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology” NWB RAMS. 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.  
**E-mail:** [valerysamlzh@yandex.ru](mailto:valerysamlzh@yandex.ru).