

УДК 618.1

Ю. В. Хан, Е. В. Качурина, А. Ю. Богдасаров, Л. Ю. Давидян

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Аннотация. Микоплазменная инфекция у женщин репродуктивного возраста в 30 % случаев проявляется воспалительной болезнью шейки матки, ведет к изменениям иммунной защиты и создает фон для развития эпителиальных дисплазий. Для микоплазменного поражения шейки матки характерны дистрофические изменения клеток эпителия: цитоллиз, кариолизис, кариорексис, кариопикноз, увеличение размера ядер и нарушение структуры хроматина. Иммунные нарушения при микоплазмозе проявляются гипергаммаглобулинемией, увеличением циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, увеличением во влагалищной жидкости трансферрина и IgM, при уменьшении C3 – комплемента и преальбумина.

Ключевые слова: патология шейки матки, иммунитет, микоплазмоз.

Abstract. Mycoplasmosis infection at women of reproductive age is shown by inflammatory illness of a neck of a uterus in 30 % of cases. It conducts to changes of immune protection and creates a background for development of epithelial dysplasias. Mycoplasmosis defeat of a neck of a uterus is characterised by such dystrophic changes of epithelium cages as cytolysis, cariolysis, cariorexis, cariopycnosis, increase in the size of kernels and chromatin's structure damage. Immune infringements at a mycoplasmosis are shown by γ -globulini increase in blood, Circulating immune complexes increase in blood whey, transferritin and IgM increase in a vaginal liquid, at reduction C3 – increase of complement and prealbumini.

Keywords: the Pathology of a neck of a uterus, immunity, a mycoplasmosis.

Введение

Известно, что инфекции, передаваемые половым путем, оказывают негативное влияние на состояние эпителия шейки матки, создавая неблагоприятный фон для развития предрака эктоцервикса [1–3]. При этом вопросы влияния генитального микоплазмоза на шейку матки широко дискутируются в литературе [4, 5]. Вместе с тем единого мнения по поводу степени влияния микоплазм на систему местного иммунитета и развитие предраковых изменений шейки матки до настоящего времени нет. Поскольку микоплазменная инфекция является широко распространенным заболеванием, исследования, направленные на определение механизмов и этапов развития диспластических состояний шейки матки у женщин с микоплазмозом, приобретают особую актуальность [6].

Цель исследования: выявить особенности клинико-морфологических и иммунологических проявлений микоплазменной инфекции у женщин с патологией шейки матки.

Материал и методы исследования

Было проведено обследование 196 женщин репродуктивного возраста, из которых 114 страдали генитальным микоплазмозом (основная группа)

у 82 пациенток не было выявлено урогенитальной инфекции (группа сравнения). Эти женщины обследовались и получали лечение в Городской поликлинике № 225 УЗЮВАО, г. Москва. Выделенные группы женщин были сопоставимы по возрасту и медико-социальным параметрам, различаясь только по наличию микоплазменной инфекции.

Исследовались жалобы, определен характер вагинальной жидкости и оценен ее микробиоциноз, проведено кольпоскопическое исследование, оценена цитоморфологическая характеристика шейки матки и по показаниям проведено гистологическое исследование биоптатов шейки матки. Изучено состояние местного, гуморального и клеточного иммунитета.

Осмотр влагалищной части шейки матки проводился на бинокулярном кольпоскопе фирмы «OLYMPUS-OSC-2» (Япония).

Микроскопические методы исследования включали световую и люминесцентную микроскопию полученного материала. Для обнаружения микоплазм и уреоплазм препараты обрабатывали моноклональными иммунофлюоресцентными диагностикумами УреаМоноСкрин (СП Ниармедик, Москва) и «УреаСкрин» (АОЗТ ЛАБдиагностика, Россия).

Отбор, доставку и изучение клинического материала для бактериологического исследования проводили в соответствии с методическими рекомендациями (Зуева Л. П. и соавт., 1995, Кочеровец В. И. и соавт., 1996).

ПЦР-анализ клинического образца состоял из трех основных этапов: пробоподготовка, амплификация специфического фрагмента ДНК *M. urealítica* при помощи циклической элонгации специфичных для ДНК *M. urealítica* праймеров термостабильной ДНК-полимеразой и регистрация результатов.

Иммунологические исследования включали в себя:

1) идентификацию лимфоцитов и их субпопуляций в крови с помощью моноклональных антител с их поверхностными дифференцированными антигенами (CD3, CD4, CD8, CD16);

2) определение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов крови по их способности поглощать частицы полистерольного латекса;

3) оценку содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов классов А, G, М методом радиальной иммунодиффузии;

4) определение уровня циркулирующих иммунных комплексов при осаждении полиэтиленгликолем; для оценки местного иммунитета влагалища в вагинальной жидкости определяли содержание IgA, M, G, SIgA.

Статистическая обработка представленных данных произведена на персональном компьютере IBM PC/AT – Pentium IV в среде Windows XP с применением пакета компьютерных программ и электронных таблиц (Excel, Open Access) с использованием методов описательной статистики, корреляционного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ клинических проявлений заболевания свидетельствовал о том, что бессимптомное течение генитального микоплазмоза (жалобы отсутствуют) было у 45,6 % женщин основной группы. У остальных пациенток микоплазмоз сопровождался неспецифическими жалобами, характерными для проявлений воспалительного процесса гениталий. Большинство пациенток указывали на такие проявления, как обильные гнойные или серозно-гнойные (бели) выделения, дискомфортные ощущения, зуд и жжение во вла-

галище и дизурические расстройства (ложные позывы к мочеиспусканию, учащенное, болезненное мочеиспускание, боли в области мочевого пузыря).

Часть женщин отмечала расстройства менструального цикла, которое в основном проявлялось дисменореей 4,2 %. У 10,5 % пациенток основной группы было выявлено первичное (25 %) и вторичное (75 %) бесплодие.

Проведенная кольпоскопия свидетельствовала о том, что нормальные кольпоскопические картины (оригинальный сквамозный эпителий, цилиндрический эпителий, нормальная зона трансформации) выявлялись у 21,1 % женщин в основной группе и высоко достоверно чаще у 63,4 % пациенток в группе сравнения ($p < 0,001$).

Аномальные кольпоскопические картины в зоне трансформации и за пределами зоны трансформации (ацетобелый эпителий, плоский, микропапиллярный, пунктация нежная и грубая, мозаика нежная и грубая, лейкоплакия тонкая и толстая, йоднегативная зона, атипические сосуды), были характерны для 39,4 % обследованных основной группы и достоверно реже у 15,8 % группы сравнения соответственно ($p < 0,001$).

Кольпоскопическая картина с подозрением на инвазивную карциному выявлена у трех (5,7 %) обследованных основной и только у одной (1,2 %) женщины в группе сравнения ($p > 0,05$).

Проведенные цитологические исследования показали, что у 57,06 % женщин с микоплазменной инфекцией и у 78,0 % пациенток группы сравнения мазки были полноценными ($p < 0,001$). У 28,1 % женщин в основной против 15,8 % в группе сравнения цитологическая оценка была возможна, но ограничена ($p < 0,05$). У 14,9 и 6,1 % женщин полученный для исследования материал был неполноценным, что требовало проведения повторного цитологического исследования ($p < 0,05$).

Цитологическая картина в пределах нормы выявлена у 55,2 % пациенток с урогенитальным микоплазмозом и у 76,8 % пациенток без урогенитальной инфекции ($p < 0,001$). Умеренные изменения клеток эпителия были характерны для 24,5 % женщин основной и 13,4 % пациенток группы сравнения ($p < 0,05$). Значительные изменения клеток эпителия были выявлены у 20,1 % пациенток основной и 7,3 % женщин группы сравнения ($p < 0,01$).

Достоверное увеличение заключений «Значительные изменения клеток эпителия» и «Умеренные изменения клеток эпителия» в основной группе по сравнению с группой сравнения, по-видимому, объясняется большим количеством кольпитов и хронических эндоцервицитов, вызывающих выраженные изменения эпителиальных клеток шейки матки, что затрудняет цитологическую диагностику.

Распределение женщин, страдающих урогенитальным микоплазмозом по типу цитологических картин по Папаниколау, показало, что цитограммы I типа по Папаниколау – «Цитограмма без особенностей» (наличие клеток многослойного сквамозного и железистого эпителия, морфологические особенности которого соответствуют возрасту обследуемой здоровой женщины) выявлены у 18,4 % пациенток в основной и больше половины (75,6 %) у группы сравнения ($p < 0,001$).

При воспалительном типе мазка морфологически наблюдались дегенеративные, экссудативные и репаративные изменения.

Дегенеративные изменения проявлялись повреждением и дистрофическими изменениями клеток эпителия: цитолизом, кариолизисом, кариорекси-

сом, кариопикнозом, увеличением размера ядер, нарушением структуры хроматина.

Экссудативные изменения характеризовались появлением клеточных элементов воспаления, таких как нейтрофильные гранулоциты, эозинофильные гранулоциты, гистиоциты, макрофаги, лимфоидные клетки, плазматические клетки.

Репаративные изменения характеризовались увеличением ядер эпителиальных клеток, укрупнением ядрышек. Как правило, клетки лежали в скоплениях, но без наслоения друг на друга. Иногда встречались единичные фибробласты, эндотелиоциты в скоплениях при образовании капилляров в грануляциях.

III тип цитологических мазков (наличие в цитограмме изменений эпителия, соответствующих предопухоловому состоянию шейки матки) был выявлен у 14,9 % женщин в основной и у 3,6 % в группе сравнения соответственно ($p < 0,01$). Из них цитологическая картина, соответствующая умеренному предопухоловому состоянию, выявлена у 7,8 % женщин с урогенитальным микоплазмозом и у 2,4 % обследованных без микоплазменной инфекции ($p > 0,05$). Тяжелая дисплазия IIIb степени цитологически определена у 7,0 % женщин основной и у одной 1,2 % пациенток в группе сравнения ($p < 0,05$).

При выявлении выраженности диспластических изменений эпителия шейки матки учитывалась совокупность следующих признаков: способность эпителиальных клеток к дифференцировке, выраженность клеточной атипии, ослабление межклеточных связей.

У 7,0 % в основной группе и у 1,2 % в цитологической картине выявлялись изменения, дающие основание заподозрить рак («Подозрение на рак»), что при дальнейшем гистологическом исследовании не подтвердилось. V тип цитологической картины (рак шейки матки) выявлен у 1,7 % обследованных основной группы, в группе сравнения таких пациенток выявлено не было. VI тип – цитограммы, не укладывающиеся в рамки вышеуказанных цитологических типов («Неполноценность мазка»), – определен у 14,9 % в основной и у 6,1 % женщин в группе сравнения ($p < 0,05$).

У всех женщин с выявленными кольпоскопическими и цитологическими изменениями эпителия шейки матки было проведено гистологическое изучение биоптатов шейки матки.

Проведенные гистологические исследования эпителия шейки матки показали, что плоскоклеточная метаплазия выявлена у 4,3 % пациенток основной группы и у 1,2 % в группе сравнения; полипы шейки матки – у 5,2 и 2,4 % женщин соответственно. Железистая гиперплазия была характерна для 13,1 % обследованных, страдающих генитальным микоплазмозом, и для 6,1 % группы сравнения. Обращает на себя внимание достоверно большее число слабо выраженной дисплазии шейки матки у женщин, страдающих микоплазменной инфекцией, – 7,8 %, в группе сравнения выявлено 2,4 % случаев.

В гистологических препаратах при дисплазиях наблюдалось утолщение плоского эпителия за счет пролиферации и укрупнения клеток базального и шиповатого слоев. На поверхности обычно располагался слой клеток, сохранивших нормальное строение, в котором почти не встречались фигуры деления. Относительная дифференцировка клеток шиповатого и поверхностного слоев создавала видимость комплексности, т.е. правильного чередования слоев эпителиального пласта.

Также отмечалась умеренная пролиферация клеток базального и парабазального слоев эпителиального пласта. Клетки вышележащих слоев сохранили нормальное строение и полярность расположения. Фигуры митозов сохранили нормальный вид и находились лишь в нижней половине эпителиального пласта. Ядерно-цитоплазматическое соотношение сохранилось в объеме, характерном для данного слоя эпителия. Эпителиальные клетки верхнего отдела имели вид зрелых и дифференцированных.

В 2,6 % биоптатов пациенток основной группы были выявлены пролиферирующие клетки с нарушением дифференцировки, которые занимали нижнюю половину эпителиального слоя – умеренная дисплазия.

Умеренная дисплазия отличалась нарастанием митотических делений клеток, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения. Верхние слои эпителиального пласта сохраняют стратификацию. При использовании ШИК-реакции гликоген определяется в небольшом количестве, только в верхних слоях многослойного плоского эпителия.

При резко выраженной дисплазии (CIN III) в 1,7 % препаратов у пациенток, страдающих генитальной микоплазменной инфекцией, наблюдалась дискомплексация глубоких слоев эпителия.

Непосредственно на базальной мембране располагались крупные светлые полиморфные клетки с крупными светлыми тесно расположенными ядрами и относительно узким ободком цитоплазмы. Контуры ядер были не ровные, в них определялось много фигур деления и многочисленные ядрышки. Местами между ними на базальной мембране определялись клетки базального типа с вытянутыми гиперхромными ядрами.

При всех степенях дисплазии отмечено разобщение аргирофильных волокон, составляющих базальную мембрану, и ее разволокнение. Эти изменения были наиболее выражены при наличии акантоза и склонности акантотических тяжей к погружению в подэпителиальную ткань.

В подлежащей ткани обнаружено неравномерное набухание коллагеновых волокон, их фрагментация и беспорядочное расположение, увеличение межуточного вещества. В строме вблизи мембраны увеличивалось количество капилляров с расширенными просветами. Под базальной мембраной выявлялись лаброциты (тучные клетки) – 3–5 в поле зрения.

В основной группе был также выявлен один (0,8 %) случай карциномы *in situ*.

Полученные кольпоскопические, цитологические и гистологические заключения позволили распределить выявленные изменения эпителия шейки матки по нозологическим формам согласно клинко-морфологической классификации состояний шейки матки (ВОЗ X, 1995).

Анализируя структуру патологии шейки матки в общеклиническом плане, мы определили, что достоверных различий в изучаемых группах по таким нозологиям, как эрозия и эктропион шейки матки, лейкоплакия, старый разрыв, эндометриоз шейки матки и полипы, выявлено не было ($p > 0,05$). Вместе с тем у женщин, страдающих генитальным микоплазмозом, высоко достоверно чаще выявлялась воспалительная болезнь шейки матки: цервицит, эндоцервицит, экзоцервицит с эрозией или эктропионом или без них в сравнении с обследованными группам сравнения 27,1 и 7,3 % соответственно ($p < 0,05$). Необходимо указать, что у женщин с микоплазменной инфекцией достоверно чаще выявлялись дисплазии шейки матки (12,2 %) в сопоставле-

нии с пациентками группы сравнения 3,6 % ($p < 0,05$). Также у одной пациентки основной группы выявлена карцинома *in situ* шейки матки.

Следовательно, проведенные морфологические исследования эпителия шейки матки у женщин, страдающих генитальным микоплазмозом, показали высокую частоту воспалительной болезни шейки матки (цервицит, эндоцервицит, экзоцервицит с эрозией или эктропионом или без них), что создает фон для развития эпителиальных дисплазий и в последующем рака шейки матки.

Нами было проведено исследование состояния клеточного, гуморального и местного иммунитета. При оценке клеточного звена иммунитета у женщин сравниваемых групп нами из общего комплекса методов оценки иммунного статуса были выбраны параметры: лейкоциты и общий пул лимфоцитов крови, относительное и абсолютное содержание зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперы/индукторы ($CD4^+$), Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$ клетки), иммунорегуляторный индекс.

Было определено, что у женщин основной группы выявляется достоверное увеличение относительного содержания зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$ клеток) до 69,3 %. Анализ изменений содержания лейкоцитов и общего пула лимфоцитов не выявил различий в сравниваемых группах. Увеличение уровня содержания Т-лимфоцитов у женщин, страдающих микоплазменной инфекцией, сопровождалось достоверным увеличением относительного и абсолютного содержания Т-хелперов/индукторов ($CD4^+$ клетки) по сравнению с таковыми у женщин группы сравнения. Выявленные в основной группе изменения содержания $CD4^+$ к $CD8^+$ лимфоцитов привело к высоко достоверному ($p < 0,001$) увеличению до 1,43 иммунорегуляторного индекса по сравнению с группой сравнения – 0,86, что свидетельствует о выраженной нагрузке клеточного звена иммунитета у женщин, страдающих микоплазменной инфекцией.

Так как необходимым условием выработки антител против большинства антигенов в организме является клеточная кооперация между Т- и В-лимфоцитами, через функционирование последних реализуется гуморальный иммунитет. Для оценки данного звена иммунной системы у женщины с генитальным микоплазмозом определялось относительное и абсолютное содержание В-лимфоцитов ($CD19^+$ клетки), уровень Ig A, Ig G и Ig M, а также циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Анализ состояния гуморального звена иммунитета у женщин, страдающих генитальным микоплазмозом, выявил увеличение концентрации Ig A до 2,49 г/л, что было в 1,8 раза выше, чем у женщин группы сравнения – 1,34 г/л ($p < 0,001$). У этих же обследованных отмечено снижение увеличения уровня Ig G до 11,7 г/л в основной против 6,5 г/л в группе сравнения ($p < 0,05$). При этом относительное и абсолютное содержание В-лимфоцитов ($CD19^+$ клетки) у изучаемых женщин достоверно не отличалось. Отмечена тенденция увеличения уровня циркулирующих иммунных комплексов (98,3 %) в основной группе.

Суммируя данные о влиянии микоплазменной инфекции на состояние гуморального иммунитета, можно отметить значительную нагрузку на гуморальное звено иммунитета, проявляющуюся гипергаммаглобулинемией и увеличением ЦИК в сыворотке крови по сравнению с женщинами, у которых не выявлялась генитальная инфекция.

Изменения в системе местного иммунитета у женщин основной группы по сравнению с пациентками группы сравнения характеризовались достоверно высокими концентрациями иммуноглобулинов класса А – 0,059 и 0,042 г/л соответственно ($p < 0,05$). Отмечено некоторое увеличение концентрации Ig G 0,021 и 0,018 г/л ($p > 0,05$). При этом у пациенток, страдающих микоплазменной инфекцией, отмечено достоверное увеличение Ig М во влагалищной жидкости – 0,028 и 0,012 г/л ($p < 0,01$).

Изменения в системе местного иммунитета у женщин, страдающих микоплазменной инфекцией, также характеризовались увеличением во влагалищной жидкости трансферетина 0,329 г/л при уменьшении С3-комплемента 0,084 г/л и преальбумина – 0,024.

Таким образом, проведенные исследования позволили сформулировать следующие выводы:

1. Основным клинико-морфологическим проявлением микоплазменной инфекции у женщин репродуктивного возраста является воспалительная болезнь шейки матки (цервицит, эндоцервицит, экзоцервицит с эрозией или эктропионом или без них), которая определяется у каждой третьей женщины с выявленным микоплазмозом и создает фон для развития эпителиальных дисплазий и в последующем рака шейки матки.

2. Частота диспластических процессов в шейке матки у пациенток с микоплазменной инфекцией в 3,4 раза выше, чем у женщин, не имеющих указанной инфекции, что подтверждается цитогистологическими, кольпоскопическими и микробиологическими исследованиями.

3. Клиническая манифестация микоплазменной инфекции обусловлена изменениями иммунной защиты. При этом гуморальное звено иммунитета у женщин, страдающих микоплазменной инфекцией, характеризуется гипергаммаглобулинемией и увеличением ЦИК, увеличением уровня содержания Т-лимфоцитов, имеется достоверное увеличение относительного и абсолютного содержания Т-хелперов/индукторов ($CD4^+$ клетки). Изменения местного иммунитета проявляются достоверно высокими концентрациями Ig А, увеличением концентрации Ig G, Ig М и трансферритина во влагалищной жидкости.

Список литературы

1. **Дорохова, Е. В.** Прогностическое значение экспрессии p16INK4a, Ki67, p53, VEGF в цервикальных интраэпителиальных неоплазиях / Е. В. Дорохова, Е. В. Шпонька, В. А. Потапов // Патология шейки матки и генитальные инфекции – от теории к практике : материалы Российской научно-практической конференции. – М., 2007. – С. 25.
2. **Богдасаров, А. Ю.** Дисплазия шейки матки у женщин, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды / А. Ю. Богдасаров // Гинекология. – 2005. – № 3. – С. 174–177.
3. **Nam Eun Ji.** The expressions of the Rb pathway in cervical intraepithelial neoplasia; predictive and prognostic significance / Nam Eun Ji, Kim Jae Wook, Kim Sang Wun, Kim Young Tae, Kim Jae Hoon, Yoon Bo Sung, Cho Nam Hoon, Kim Sunghoon // Gynecologic Oncology. – 2007. – V. 104. – № 1. – P. 207–211.
4. **Астарян, А. А.** Микоплазмы и микоплазмозы / А. А. Астарян, О. В. Козлова // Сборник научных трудов НИИ ЭМ им. Гамалеи АМН СССР. – М., 1985. – С. 31–35.
5. **Прилепская, В. Н.** Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы : клинические лекции / В. Н. Прилепская. – М. : МЕДпресс, 1999. – 432 с.

6. **Andersson, S.** A Comparison of the Human Papillomavirus Test and Papanicolaou Smear as a Second Screening Method for Women with Minor Cytological Abnormalities / Sonia Andersson, Lena Dillner, Kristina Elfgren, Miriam Mints, Maria Persson, Eva Rylander // *Obstetrical & Gynecological Survey*. – 2006 – V. 61. – № 2. – P. 99–100.

Хан Юлия Владимировна

аспирант, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет

E-mail: azat-01@mail.ru

Khan Yuliya Vladimirovna

Postgraduate student, Institute of medicine, ecology and physical training, Ulyanovsk state university

Качурина Елена Владимировна

аспирант, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет

E-mail: theone007@yandex.ru

Kachurina Elena Vladimirovna

Postgraduate student, Institute of medicine, ecology and physical training, Ulyanovsk state university

Богдасаров Азат Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор, кафедра последипломного образования и семейной медицины, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет

E-mail: azat-01@mail.ru

Bogdasarov Azat Yurievich

Doctor of medicine, professor, sub-department of postgraduate education and family medicine, Institute of medicine, ecology and physical training, Ulyanovsk state university

Давидян Лиана Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор, кафедра последипломного образования и семейной медицины, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет

E-mail: a.bogdasarov@mail.ru

Davidyan Liana Yurievna

Doctor of medicine, professor, sub-department of postgraduate education and family medicine, Institute of medicine, ecology and physical training, Ulyanovsk state university

УДК 618.1

Хан, Ю. В.

Клинико-морфологические особенности патологии шейки матки у женщин репродуктивного возраста с микоплазменной инфекцией / Ю. В. Хан, Е. В. Качурина, А. Ю. Богдасаров, Л. Ю. Давидян // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 112–119.