

Инфекционно-воспалительная концепция развития гиперпластических процессов гениталий

Лукач А.А., кандидат медицинских наук, Ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

Inflammatory infectious conception development hiperplastic process genitals

Lukach A.A.

Резюме

Целью исследования явилось изучение связи инфекционных патогенов с развитием гиперпластических процессов гениталий. Для решения поставленных задач за период с 1998 по 2008 год было обследовано 397 женщин находившихся на лечении в отделении гинекологии МУ ГКБ № 40 г. Екатеринбурга. При исследовании установлено наличие хронического воспаления в эндометрии и миометрии. При этом в биоптатах эндометрия, миомы матки и эндометриоза регулярно выявлялись инфекционные патогены. Комплексное клинико-морфологическое исследование показало патогенетическую связь инфекционной патологии с гиперпластическими процессами гениталий. Изучение параметров системного иммунитета выявило нарушение иммунокомпетентности пациенток.

Ключевые слова: гиперпластические процессы, инфекция, воспаление.

Summary

The aim of work is to define meaning of infectious pathogens in development hiperplastic process genitals. The work is based on the date of prospective examination women with hiperplastic processes of genitalium (n = 397). Chronic inflammation was availability of 85,2% patients with hiperplastic processes of genitalium. On a regular basis infectious pathogens was revealed. Study was revealed pathogenetic connection infectious pathology with hiperplastic processes of genitalium. The reseach discovered immunosuppressed processes to women with infection.

Key words: hiperplastic processes of genitalium, chronic inflammation, infection.

Введение

По данным разных авторов, гиперпластическими процессами гениталий (гиперплазия эндометрия в сочетании с миомой матки и/или аденомиозом) страдают от 6,0 до 41,5% женщин репродуктивного возраста, и частота этих заболеваний нарастает с годами [1,2,3,4].

Гиперпластические процессы эндометрия чаще всего встречаются у социально активной группы женщин репродуктивного и перимено-паузального возрастов [5,6].

Роль инфекций является одним из малоизученных факторов в возникновении и развитии гиперпластических процессов эндометрия в сочетании с миомой матки и аденомиозом. В литературе встречаются предположения о возможной роли инфекций в генезе миомы матки [7].

Вирусной инфекции придается большое значение при формировании плацентарной недостаточности [8], трубно-перитонеальном бесплодии [9]. Имеются данные

о 100% инфицированности эндометрия при хроническом эндометрите уреазплазмами и микоплазмами, либо вирусами и хламидиями у больных, страдающих бесплодием [10].

Анализ научных исследований и собственных данных позволяет считать, что изучение роли инфекционных факторов при гиперпластических процессах гениталий поможет патогенетически обосновать и оптимизировать диагностический и лечебный комплекс мероприятий у женщин с данной патологией.

Целью исследования явилось изучение связи инфекционных патогенов с развитием гиперпластических процессов гениталий.

Материал и методы

Для решения поставленных задач за период с 1998 по 2008 год было обследовано 397 женщин находившихся на лечении в отделении гинекологии МУ ГКБ № 40 г. Екатеринбурга.

Выбор больных для исследования был обусловлен принципом сочетания двух и более заболеваний (гиперплазия эндометрия, миома матки и аденомиоз).

Критериями включения служили гиперпластические процессы эндометрия, миома матки и аденомиоз

Ответственный за ведение переписки -
Лукач Анна,

г. Екатеринбург, ул. Энгельса 17, кв. 7.

E-mail: Ann_lukach@list.ru

(морфологически верифицированные), фертильный возраст (18–45 лет), больные не получавшие иммуносупрессивной терапии за 6 месяцев до поступления в стационар.

Критериями исключения были морфологически не верифицированные гиперпластические процессы эндометрия, доброкачественные новообразования, кроме миомы матки, воспалительные заболевания придатков матки, пациентки до 18 лет и старше 45 лет, получавшие в последние 6 месяцев иммуносупрессивную и гормональную терапию.

На основании клинического течения заболевания, данных генитального статуса и патоморфологического заключения были сформированы три клинических группы:

1-я группа – пациентки с гиперпластическим процессом эндометрия и миомой матки ($n = 113$); 2-я группа – пациентки с гиперпластическим процессом эндометрия и аденомиозом ($n = 112$); 3-я группа – пациентки с гиперпластическим процессом эндометрия, аденомиозом и миомой матки ($n = 101$). Группу сравнения составили данные ретроспективного обследования больных с гиперплазией эндометрия ($n = 71$) без сочетания с миомой матки и аденомиозом.

Больные основных 3-х групп по результатам генно-молекулярного исследования (ПЦР - тест) на инфекционные агенты (*Ureaplasma Urealiticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamidia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Herpes*, *Cytomegalovirus*) были разделены на подгруппы: 1а - с обнаружением инфекционных агентов ($n = 59$), 1б - без обнаружения ($n = 54$). Соответственно 2а и 2б ($n = 57$ и 55), 3а и 3б ($n = 54$ и 47).

Частота хронического эндометрита от общего числа биопсий эндометрия у пациенток с обнаружением инфекционных агентов составила 62,9%. У больных без обнаружения инфекционной патологии хронический эндометрит был зафиксирован в 35 (22,4%) случаях. В качестве контрольной группы использованы клинические и лабораторные данные 90 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Для обнаружения инфекционных агентов исследовался биоматериал отделяемого цервикального канала и биоптаты эндометрия, миоматозных узлов и очагов аденомиоза. Исследование проводилось в лабораториях ПЦР - диагностики Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии и МУ ГКБ № 40.

На базе лаборатории кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии (зав. – докт. мед. наук, профессор А.Г. Сергеев) проведено исследование методом секвенирования образцов микоплазм (*M. hominis* и *U. Urealiticum*). Для идентификации бактерий, полученных в результате секвенирования, нуклеотидные последовательности были сопоставлены с представленными в базе генетических последовательностей (GenBank NCBI) генами 16S rRNA 103-х видов микоплазм. Выравнивание последовательностей, филогенетический анализ и статистическую обработку результатов проводили с исполь-

зованием компьютерной программы версия 3.1 (Kumar, Tamura, Nei, 2004).

Электронная микроскопия проводилась в лаборатории электронной микроскопии (зав. – канд. мед. наук, Тулакина Л.Г.) на базе МУ «Клинико-Диагностический центр» (Главный врач – д.м.н., проф., Я.Б. Бейкин). Для электронно-микроскопических исследований кусочки ткани, взятые во время оперативного вмешательства, фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида с последующей дополнительной фиксацией в 1% растворе осмия. Затем после общепринятой обработки ткань заключали в аралдит. Срезы готовили на ультрамикротоме ЛКБ – 8800, контрастировали уранилацетатом и исследовали в электронном микроскопе «MORGAGNI 268».

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ StatSoft Statistica v6.0 и Microsoft Excel 97. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отбрасывали при уровне значимости менее 0,05. Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью *t*-критерия (Student), достоверность различий корреляционных коэффициентов определяли с помощью метода Spearman, дифференциальных тестов описательной статистики для χ^2 , g и средних, а также графиков рассеивания с использованием уравнения регресса.

Результаты и обсуждение

Учитывая обнаружение различных инфекционных агентов при обследовании больных в стационаре, нами были проанализированы результаты двух периодов. Первый период – с 2000 по 2002 гг., второй – с 2003 по 2008 гг. За первый период положительные результаты ПЦР и серологические данные были получены у 89 (62,6%) больных из 142 обследованных больных с патологией тела матки (гиперпластический процесс был у 71 пациентки). Хламидийная инфекция была выявлена у 61 (42,9%), уреаплазменная инфекция – у 21 (14,8%), грибы *Candida* – у 7 (4,9%).

Результаты исследования с помощью ПЦР – теста в период 2003 – 2008 гг. представлены в таблице. Инфекционные агенты были выделены в 92,7% обследованных больных. На долю *Ureaplasma urealiticum* и *Mycoplasma hominis* приходится 82,1%, *Chlamidia trachomatis* – 7,5%, CMV – 5,9% и *Herpes* – 4,5%, без учета грибов *Candida albicans*. Можно обратить внимание, на существенное различие между частотой выделения *Chlamidia trachomatis* и *Ureaplasma urealiticum* в первый и второй периоды исследования.

Анализ 82 культур *Mycoplasma hominis* имеющих массивный рост (> 104 КОЕ), полученных от пациенток с гиперпластическими процессами гениталий выявил средний титр равный $6,12 \pm 0,19$ КОЕ/мл (от 104 до 109). Из 45 проанализированных проб, полученных от пациенток, без клинических и морфологических признаков хронического эндометрита оказалось 14 (1 группа), остальные - с признаками хронического эндометрита (2 группа), $n = 31$.

Средний титр КОЕ/мл в первой группе составил

Таблица. Результаты ПЦР теста и культурального исследования материала из цервикального канала у больных с гиперпластическими процессами эндометрия, в сочетании с миомой матки и аденомиозом

Инфекционные агенты	ПЦР тест (n = 302)	Культуральный метод (>*10 ⁴) n = 198
<i>Chlamidiae trachomatis</i>	15 (4,9%)	-
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	122 (40,4%)	23 (11,6%)
<i>Mycoplasma hominis</i>	19 (6,3%)	82 (41,4%)
<i>Mycoplasma hominis</i> + <i>Ureaplasma urealiticum</i>	25 (8,3%)	-
CMV	12 (4,0%)	-
<i>Herpes virus I-II</i>	9 (3,0%)	-
<i>Candida albicans</i>	78 (25,8%)	-
Итого:	280 (92,7%)	105 (53,0%)

5,57 ± 0,49, а во второй группе – 6,83 ± 0,27 (p = 0,019).

По результатам сиквенса микоплазм *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum* наибольшее количество мутаций в консервативной области 16S РНК, ранее не описанных в доступной литературе, было выявлено в 41,7 % случаев среди штаммов *Mycoplasma hominis* при высоких титрах (КОЕ > 105 /мл), причем в 60 % случаев титр превышал 107-109 КОЕ/мл.

Корреляционный анализ у пациенток с выделенными мутантными штаммами показал наличие достоверной положительной связи между уровнем КОЕ/мл *Mycoplasma hominis* и наличием хронического эндометрита (r = + 0,39; p = 0,006).

Наряду с полученными данными по микоплазмам при электронной микроскопии в цитоплазме миоцита были обнаружены коккобациллы соответствующие *Gardnerella Vaginalis*, как по размерам, так и подтвержденные методом ПЦР в отделяемом содержимом цервикального канала.

Совместное выявление уреоплазм, микоплазм с анаэробной микрофлорой (гарднерелла, мобилункус), возможно, обусловлено способностью *G. vaginalis* выделять янтарную кислоту, которая используется другими условно-патогенными микроорганизмами. В свою очередь, уреоплазмы и микоплазмы, активно используя для своей жизнедеятельности кислород, способствуют усиленному размножению анаэробных бактерий. Таким образом, наличие условно-патогенных микроорганизмов является одной из причин хронического воспалительного процесса эндометрия и миометрия.

При электронно-микроскопическом исследовании установлено наличие хронического воспаления в эндометрии и миометрии. При этом в биоптатах эндометрия, миомы матки и эндометриоза регулярно выявлялись инфекционные патогены (*Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*), патоморфологические признаки вирусной инфекции. Комплексное клинико-морфологическое исследование показало патогенетическую связь инфекционной патологии с гиперпластическими процессами гениталий.

Как нами уже показано ранее [11], у больных с сочетанной патологией эндометрия и миометрия определено изменение системного иммунитета в виде повышения уровня иммуноглобулинов М, G и А, ЦИК и, при этом,

снижение CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ лимфоцитов, а также, фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов у пациенток с обнаружением инфекционных патогенов.

Важной причиной возникновения гиперпластических процессов эндометрия и патологии миометрия считается нарушение баланса половых стероидов. В результате преобладания эстрогенов над прогестероном в организме женщины развивается относительная гиперэстрогения.

Это приводит к пролиферации эндометрия, усиливает активность фибробластов и вызывает пролиферацию соединительной ткани. На основании современных методов исследования установлено, что экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в ткани лейомиомы превышает таковую в миометрии [12].

Уровень ФСГ оказался меньше у больных с обнаружением инфекционных агентов (группа – 1а), чем у больных с отрицательным результатом (группа – 1б, p < 0,001), 10,39±0,73 и 15,13±0,85 мМЕ/мл, соответственно. В группах 2а и 2б существенных различий не выявлено, 9,14 ± 0,95 и 11,33 ± 1,25 мМЕ/мл.

Однако в обеих группах пациенток уровень ФСГ был выше, по сравнению с контролем. В тоже время уровень эстрогенов не был снижен, что может указывать на нарушение гипофизарно-яичниковых взаимоотношений при развитии сочетанных гиперпластических процессов эндометрия с миомой матки или аденомиозом, который еще более усугубляется в условиях инфицирования.

Уровень прогестерона у больных 1а группы (с обнаружением инфекционных агентов) был выше, чем у больных с отрицательным результатом (группа 1б) – 9,70 ± 0,57 и 2,49 ± 0,28 нмоль/л (P < 0,001). Подобные соотношения были зафиксированы и в группах 3а и 3б: 10,43 ± 0,37 и 3,29 ± 0,18 нмоль/л. Выявленное нами повышение прогестерона у инфицированных больных с гиперпластическими процессами эндометрия и патологией миометрия соответствует современным представлениям о патогенезе данного патологического процесса.

Выводы

1. Удельный вес гиперпластических процессов эндометрия в сочетании с миомой матки и аденомиозом составляет 38%. Хронический эндометрит выявлен у 85,2% больных, из них, 62,9% пациенток с обнаружением

ем инфекционных агентов и 22,3% - без обнаружения.

2. Установлена преимущественная инфицированность урогенитальными микоплазмами больных с сочетанными гиперпластическими процессами эндометрия, миомой матки и аденомиозом в 54,9%.

В популяции *Mycoplasma hominis* определено наличие мутаций в консервативной области 16S рРНК у 45,1% выделенных штаммов.

У больных с мутантными штаммами установлена достоверная корреляционная связь с хроническим эндометритом ($p = 0,006$).

3. При электронно-микроскопическом исследовании установлено наличие хронического воспаления в эндометрии и миометрии. При этом в биоптатах эндо-

метрия, миомы матки и эндометриоза регулярно выявлялись инфекционные патогены (*Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*), патоморфологические признаки вирусной инфекции.

4. На основании проведенных исследований можно утверждать, что в основе развития гиперпластических процессов гениталий лежат инфекционно-воспалительные процессы. Данная концепция, позволяет оптимизировать алгоритм обследования и патогенетической терапии пациенток (Рис.1), имеющих поливалентный характер нарушений репродуктивного здоровья с сочетанной патологией эндометрия и миометрия. ■

Литература:

1. Адамьян Л.В., Гусаева Х.З., Гаврилова Т.Ю., Гречишина Н.Ф., Селиверстов А.А. Сочетанные доброкачественные заболевания эндо- и миометрия у женщин репродуктивного возраста. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы международного конгресса. - М. 2007. - С. 162 - 163.
2. Гусаева Х.З. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения сочетанных доброкачественных заболеваний матки. Автореф. дисс. ...докт. мед. наук - М., 2009. - 49 с.
3. Кулавский В.А., Кулавский Е.В., Беглов В.И., Сидоров А.П. Генитальная условно-патогенная микрофлора - фактор риска нарушений репродуктивной системы. Республиканская научно-практическая конференция «Нерешенные вопросы охраны здоровья внутриутробного плода»: материалы докладов. - Екатеринбург, 2008. - С. 58 - 61.
4. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А., Игнатьева Н., Карасева Н., Оздоева М. Миома матки в сочетании с аденомиозом, пути фармакологической коррекции. Врач - 2007. - № 3. - С. 12-13.
5. Радзинский В.Е., Духин А.О., Алеев И.А. Неудачи репродуктивной хирургии: новый взгляд на старую проблему. Проблемы репродукции, 2008. - Специальный выпуск. - С. 173 - 175.
6. Сметник В.П. Эндометриоз: симптомы, диагностика, неоперативное лечение. Медицина для всех. - 1999. - №1. - С. 3-6.
7. Тихомиров А. Л., Лубнин Д. М. Миома матки. - 2006. - 274 с.
8. Долгушина В.Ф., Долгушин И.И., Первушина Е.В., Гафурова Д.Н. Влияние дипиридамола на цитокиновый профиль и интерфероны крови у женщин с герпесвирусной (ВПГ I, II) инфекцией и угрозой прерывания беременности в первом триместре. Уральский медицинский журнал. - 2009. - № 3. - С. 12 - 16.
9. Медведев Б.И., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Ищенко Л.С., Алимова О.А. Оптимизация прегравидарной подготовки при хроническом эндометрите у женщин с привычной потерей беременности. Вестник ЮУрГУ, серия «Образование, здравоохранение, физическая культура», 2005. - вып. 5, т. 1. - №4. - С.308-309.
10. Воропаева Е.Е., Медведев Б.И., Коваленко В.Л., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А. Клявико-морфологические аспекты синдрома потери беременности ранних сроков инфекционно-воспалительного генеза. Уральский медицинский журнал - 2009. - № 3. - С. 21 - 25.
11. Лукач А.А. Гиперпластические процессы гениталий, ассоциированные с микоплазменной и уреоплазменной инфекцией. Уральский медицинский журнал. - 2009. - №3. - С. 63 - 68.
12. Кондриков Н.И. Патология матки. - М.: Практическая медицина, 2008. - 334 с.