

# Полипатии в гинекологии, ассоциированные с инфекционными патогенами

А.А. Лукач, канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава», г. Екатеринбург

## Polypathiae in gynecology, associated with infections pathogenes

А.А. Lukach

### Резюме

В работе проведены клинические и морфологические (электронная микроскопия) исследования сочетанных заболеваний эндо- и миометрия, ассоциированных с инфекционными патогенами. Доказано, что наиболее выраженная симптоматика болезни наблюдается при сочетании трех заболеваний эндо- и миометрия. При этом наблюдается выделение инфекционных патогенов не только из цервикального канала, но они обнаруживаются и при электронной микроскопии. Сочетанные заболевания эндо- и миометрия (полипатия) развиваются на фоне воспалительного процесса – эндомиометрита. **Ключевые слова:** полипатия, сочетанные заболевания эндо- и миометрия, инфекционные патогены

### Resume

In our work we have taken clinical and morphological (electron microscopy) research of infections pathogenes associated endo- miometry diseases. We demonstrated that most of symptomatology was expressed by combination of three diseases of endo- miometry. At this occurred infections pathogenes can be discharge from cervical canal, also can be revealed and by electron microscopy. Diseases of endo- miometry are accompanied with inflammatory process – endometriitis.

**Key words:** polypathia, comorbidities of endo- miometry, infections pathogenes.

### Введение

Типичной характеристикой клинической картины болезней современного пациента признается полипатия (полиморбидность, множественные болезни) – случаи, когда больной страдает одновременно несколькими болезнями [7]. Но существуют особенные формы полипатии, которые объединены особым термином синтропии, предложенным немецкими педиатрами М. Пфаундлером и В. Фон Зехтом [10]. Синтропия, синдром, синхрония (три «с») – понятия родственные и главным фактором, их объединяющим, является сходный патогенез [7].

В этом плане, сочетание нескольких гинекологических заболеваний у одной пациентки можно назвать полипатией. По данным разных авторов, сочетанными доброкачественными заболеваниями эндо- и миометрия страдают от 6,0 до 40,0 % женщин репродуктивного возраста, и частота патологии нарастает с годами [1, 6, 8].

Наиболее частыми сочетанными доброкачественными заболеваниями эндо- и миометрия у женщин являются миома матки, гиперплазия эндометрия и эндометриоз. По данным [6], аденомиоз (морфологически верифицированный) в 88,5% сочетался с миомой матки. При этом клинически активный аденомиоз в 68,2% сочетался с клеточной и митотически активной миомой матки, в то время как с простым вариантом миомы – в 21,4%.

Проведенные в НЦ АГиП Росмедтехнологий исследования, за период с 1996 по 2006 гг., показали, что

у женщин репродуктивного возраста каждая двенадцатая операция была направлена на устранение сочетанной гинекологической патологии. По результатам гистологических исследований, произведенных за этот период, основной формой сочетанной патологии матки оказалась миома матки и аденомиоз – 53,1%; далее следуют миома матки и гиперплазия эндометрия – 23,3%, миома матки, аденомиоз и гиперплазия эндометрия наблюдается у 13,3%, аденомиоз и гиперплазия эндометрия – у 10,2%. Эти данные дают возможность предположить наличие общих механизмов в развитии миомы матки и эндометриоза.

Одним из малоизученных факторов в возникновении и развитии миомы матки и эндометриоза является инфекция. В литературе встречаются редкие предположения о возможной роли инфекций в генезе данной патологии [6,9]. Частыми находками при обследовании больных с сочетанными заболеваниями эндо- и миометрия до 2000 года, были хламидии.

В настоящее время наиболее часто при ПЦР диагностике цервикальной слизи и полости матки определяется *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum*, а также генитальный герпес, хламидиоз, цитомегаловирус. [4, 5] относят хламидиоз и микоплазмоз к репродуктивно значимым инфекциям. Вирусной инфекции, в частности герпесвирусной придается большое значение при патологии беременности [3], трубно-перитонеальном бесплодии, имеются данные о 100% инфицированности эндометрия при хроническом эндометрите уреоплазмами и микоплазмами, либо вирусами и хламидиями [2]. По данным Свердловского областного центра планирования семьи и репродукции инфекции, передающиеся половым

Ответственный за ведение переписки -

Лукач А.А.,

620026 Екатеринбург, Энгельса 17, кв.7

Тел.: 355 63 90; 266 96 60 E-mail: oihovikov@gkb40.ur.ru

путем, были диагностированы у 54% обследованных, из них: уреоплазмоз – у 74,1%, микоплазмоз – у 37,0%, ЦМВ-инфекция – 14,8%, ВПГ – у 7,4%, у ряда женщин имело место сочетание данных инфекций. Немаловажное значение в патологии экосистемы влагалища имеет бактериальный вагиноз (БВ). Общее число микроорганизмов во влагалище увеличивается до 1010 - 1011 КОЕ/г. Увеличивается и количество микроаэрофилов (*G. Vaginalis*, *M. Hominis*, *U. Urealyticum*) и факультативно-анаэробных микроорганизмов. Понижение уровня молочнокислой микрофлоры формируется на фоне колонизации влагалища бактериями вида *G. Vaginalis*, которые выявляются более чем у 90% женщин. Анализ публикаций указывает на существование различных мнений о значении условно-патогенных микроорганизмов при патологии репродуктивной системы. Поэтому изучение роли инфекций в патогенезе сочетанных доброкачественных заболеваний эндо- и миометрия с применением современных методов диагностики и медицинских технологий является актуальным.

Цель работы - Определить частоту полипатии эндо- и миометрия (эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия, эндометрит), ассоциированных с инфекционными патогенами и установить роль обнаруженных патогенов в развитии полипатии.

Материал и методы исследования.

На основании клинического течения заболевания и данных генитального статуса и патогистологического исследования были сформированы три клинических группы:

1-я группа – пациентки с миомой матки и гиперплазией эндометрия, (n = 113), 2-я группа – пациентки с аденомиозом и гиперплазией эндометрия, (n = 112), 3-я группа – пациентки с аденомиозом, миомой матки и гиперплазией эндометрия (n = 101).

Больные каждой группы по результатам генно-молекулярного исследования на урогенитальные патогены (ПЦР – тест) были разделены на подгруппы: 1а – с положительным результатом ПЦР – теста (n = 59), 1б – с отрицательным результатом ПЦР – теста (n = 54). Соответственно 2а и 2б (n = 57 и 55), 3а и 3б (n = 54 и 47).

Пациентки с обнаруженными урогенитальными патогенами составили основную группу, а с отрицательным результатом, по данным ПЦР теста – группу сравнения.

В качестве контрольной группы использованы клинические и лабораторные данные 40 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Исследование биоматериала из ткани эндометрия, миоматозных узлов и очагов эндометриоза методами полимеразной цепной реакции проводилось в лабораториях ПЦР - диагностики МУ ГКБ № 40 и Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии (Зав. лаб. – докт. мед. наук, Н.П. Евстигнеева).

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. Бсайкин). Для

электронно-микроскопических исследований ткань, взятую 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.

Результаты и обсуждение.

Возраст женщин с сочетанными доброкачественными заболеваниями эндо- и миометрия оказался в 1 группе равным  $37,3 \pm 1,5$  года, во 2 группе –  $41,4 \pm 1,0$  и в 3 группе – 36,5 лет.

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза больных с сочетанными доброкачественными заболеваниями эндо- и миометрия выявлены следующие особенности становления менструальной функции: раннее менархе (в возрасте до 10 лет) - у 0,8%, 2,6% и 10,0% больных первой, второй и третьей группы. Старше 14 лет начали менструировать такое же количество пациенток – 1,7%, 2,6% и 10,9%, установление менструального цикла происходило длительно (более 1 года) у 10,6% пациенток первой группы, второй – 28,5% и третьей – 60,4%. Наиболее длительное установление менструального цикла наблюдалось в третьей и второй группе больных (p = 0,0001 и 0,0006). Средняя продолжительность менструального цикла (до появления симптомов заболевания) у больных 1 группы составляла  $25,8 \pm 1,7$  дня, у пациентов 2 группы –  $25,4 \pm 2,0$  и у больных 3 группы –  $26,3 \pm 2,98$  дня, длительность менструации –  $5,0 \pm 2,1$ ,  $5,6 \pm 3,0$  и  $6,8 \pm 3,45$  дней.

Частые (более 3 раз в год) и/или продолжительные (более 3 месяцев) нарушения менструального цикла зафиксированы у 61,9%, 67,8% и 67,3% пациенток первой, второй и третьей группы соответственно. Возраст начала половой жизни с 18 до 26 лет был у 53,0%, 58,9% и 49,5%; до 18 лет - у 26,5%, 27,6% и 27,7%; старше 26 лет - у 15,0%, 8,0% и 20,8%, соответственно у пациенток первой, второй и третьей групп. От 1,8% до 2,6% обследованных женщин отметили отсутствие половой жизни. На бесплодие указали 35,4%, 42,8% и 48,5% женщин соответствующих групп. Первично были бесплодны 12,4%, 17,8% и 27,7% пациенток первой, второй и третьей групп. Вторичное бесплодие было соответственно у 17,7%, 25,9% и 20,8%. У 8,6% пациенток всех групп беременностей не было в связи с контрацепцией или отсутствием половой жизни.

Наступление первой беременности наблюдалось с одинаковой частотой во всех трех группах (p > 0,05). Зна-

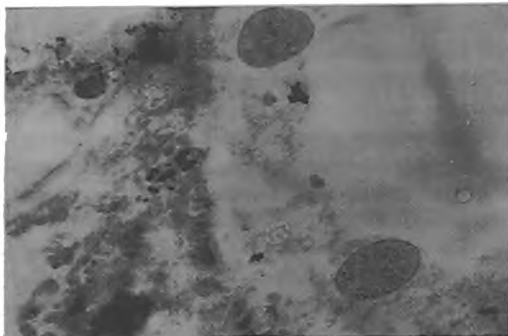


Рисунок 1. Среди очага деструкции коллагена и органелл погибших клеток свободно лежат ретикул рные тельца хламидий, увеличение Ч 28 000.



Рисунок 2. Фрагмент миоцита. Обилие коккобацилл (*Gardnerella Vaginalis*) в цитоплазме, дро (стрелка). У пациентки из цервикального канала выделены *Ureaplasma Urealiticum*, CMV, *Gardnerella Vaginalis* (ПЦП тест). Увеличение Ч 14 000.



Рисунок 3. Узел миомы. Фибробласты, миоциты. Гарднерелла в цитоплазме миоцита (указано стрелкой). Увеличение Ч3500.

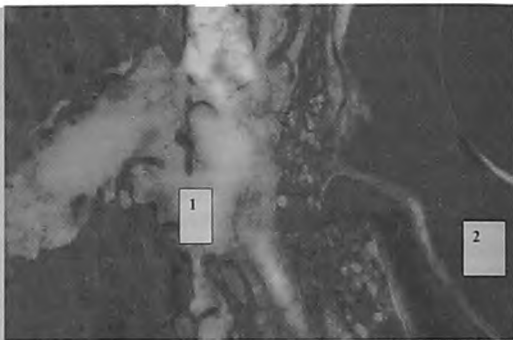


Рисунок 4. Узел миомы матки. Вакуолизации эндотели капилл ра. Периваскул рный отек (1). Эритроциты в просвете капилл ра (2). У пациентки из цервикального канала выделена *Ureaplasma Urealiticum* (ПЦП тест). Увеличение Ч 14000.

чительно реже у больных женщин исходом первой беременности были роды – 34,5%, 30,3% и 22,8% ( $p = 0,0001$ ), зато медицинский аборт чаще – 35,4%, 52,7% и 54,4%, чем в контрольной группе – 15,0% ( $p = 0,016$  и  $0,0001$ ).

От 5 до 8 беременностей имели 10,6%, 13,4% и 24,7%, а более 8 – 0,8%, 2,6% и 4,9% обследованных, соответственно по группам. Патологически беременность протекала у 49,5%, 42,8% и 52,4% женщин. Послеродовые осложнения возникли у 11,0%, среди которых наиболее частыми были гнойно-септические заболевания (у 7,0%) и кровотечения (у 4,6%), без существенных различий по группам. На осложненные медицинские аборты указали 23,0%, 36,6% и 41,6% обследуемых, то есть, наибольший процент оказался в третьей группе, по сравнению с первой ( $p = 0,004$ ). Аборты, осложненные гнойно-септическими заболеваниями, отмечены у 21,2% женщин, а кровотечения – у 12,5%, без существенных различий по группам.

Большинство пациенток – 53,0%, 60,7% и 68,3%, первой, второй и третьей групп перенесли воспалительные гинекологические заболевания: кольпиты, аднекситы и метроэндометриты без существенных различий во всех группах. Наличие эрозии шейки матки отметили 35,7% пациенток первой группы, второй – 59,8% и третьей – 49,5%. На существование предменструального синдрома указали 64,6%, 57,1% и 70,3% больных в 1-3 группах, причем у 23,8% -26,8% имелось тяжелое течение (появление 5-12 резко выраженных симптомов за 3-14 дней до начала менструации). У 35,4%, 45,5% и 68,3% лечение было малоэффективным или не проводилось. Контрацепцию использовали 44,0% - 50,0%, а у остальных женщин преобладал один из следующих методов: оральная контрацепция – от 16,8 до 23,7%, использование внутриматочной спирали – до 19,5% - 25,9%, барьерные методы – 19,8% - 25,0%.

Следовательно, при анализе особенностей анамнеза у больных с сочетанными доброкачественными заболеваниями эндо- и миометрия по сравнению со здоровыми женщинами можно выделить следующие факторы, предрасполагающие и (или) способствующие возникновению данной патологии:

- гинекологические заболевания у матери, особенно во второй и третьей группе, наличие у родителей соматической патологии и вредных факторов производства;
- осложнения в период беременности у матери (вторая и третья группа) и в родах, а так же в состоянии новорожденной; искусственное или смешанное вскармливание;
- высокая инфекционная заболеваемость во все периоды жизни и частые простудные заболевания; хроническая экстрагенитальная патология (ОХ позвоночника, синдром вегетативной дистонии, хронический тонзиллит, желудочно-кишечный тракт), преимущественно у пациенток третьей группы.
- воздействие профессиональных вредных факторов (постоянное нервно-психическое перенапряжение, неблагоприятный микроклимат на рабочем месте) во всех группах больных.
- исходно неблагоприятное состояние репродуктивной системы к моменту становления менструальной функции (длительное установление менструального цикла); частые и продолжительные нарушения менструальной функции; длительно существующий и нелеченый предменструальный синдром; меньшее количество родов и превалирование медицинских абортот над родами; патологическое течение беременности и родов; кровотечения и гнойно-септические осложнения в послеродовом и в послеабортном периодах; воспалительные заболевания генитального аппарата, протекающие хронически и часто обостряющиеся; эрозия шейки матки.

Новые данные получены нами при проведении электронно-микроскопического исследования биопта-

тов, полученных во время операции. Нам удалось обнаружить ретикулярные тельца хламидий в ткани биоптатов, хотя у данной больной результаты ПЦР цервикального канала были отрицательны. Однако не только патогенные *Chlamidia trachomatis*, но и другие условно-патогенные микроорганизмы, в частности *Gardnerella Vaginalis* могут проникать в ткани эндо- и миометрия. Рис. 1.

На рис. 2 и рис. 3 показано нахождение коккобацилл (гарднерелл) в цитоплазме миоцита. Полученные данные показывают на способность гарднерелл проникать внутрь клетки. Это дает им возможность избежать встречи с факторами иммунитета (антитела, фагоциты, цитотоксические лимфоциты), а с другой стороны – в клетке накапливается большое количество микробных метаболитов, токсических веществ, антигенов, которые могут запускать различные механизмы патологических процессов, в том числе воздействовать на генетический аппарат клетки.

Наши данные позволяют предполагать, что не только *Chlamidia trachomatis*, но и *Gardnerella Vaginalis* при заболеваниях эндо- и миометрия могут проникать в ткань.

Особенно важным на наш взгляд является способность данных микроорганизмов проникать в клетку, глубокие ткани. На рис. 4 отчетливо видно все признаки воспалительного процесса: деструкция стромы, выраженный отек, вакуолизация эндотелия. Следует отметить, что клинически выраженных признаков воспаления у больной с выделением *Ureaplasma Urealiticum* не было, хотя фактически мы видим наличие эндомиометрита.

Таким образом, нами установлено существование полипатии (два и более гинекологических заболевания, развивающихся на фоне хронического эндомиометрита) у женщин, инфицированных различными патогенами.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что данные патогены являются не просто «свидетелями» патологического процесса, но и активными участниками развития полипатии у женщин. ■

## Литература:

1. Адам Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: руководство для врачей. - М., Медицина, 1998. - 320 с.
2. Воропаева Е.Е., Медведев Б.И., Коваленко В.Л., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А. Клинико-морфологические аспекты синдрома потери беременности ранних сроков инфекционно-воспалительного генеза. Уральский медицинский журнал. - 2009. - № 3. - С. 21 - 25.
3. Долгушина В.Ф., Долгушин И.И., Первушина Е.В., Гафурова Д.Н. Вли ние дипиридамола на цитокиновый профиль и интерфероны крови у женщин с герпесвирусной (ВПГ I, II) инфекцией и угрозой прерывани беременности в первом триместре. Уральский медицинский журнал. - 2009. - № 3. - С. 12 - 16.
4. Ковалев В.В., Башмакова Н.В., Моторнюк Ю.И. Клинический протокол: диагностика и лечение репродуктивно значимых инфекций при беременности; ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества по высокотехнологичной медицинской помощи», Екатеринбург. - 2008. - 9 с.
5. Кохлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и цитоплазматические заболевания гениталий. - М., 1995. - С.238-261.
6. Кулавский В.А., Пушкарев В.А., Кулавский Е.В. Опухоли матки. - Уфа: Информреклама, 2004. - 384 с.
7. Пузырев В.П. Генетический взгл д на феномен сочетанной патологии человека. Медицинска генетика. - 2008. - № 9. - С. 3 - 9.
8. Сидорова И.С. Миома матки в сочетании с аденомиозом, пути фармакологической коррекции; И.С. Сидорова, А.Л. Унан н, Е.А. Коган, Н. Игнатъева, Н. Карасева, М. Оздоева. Врач. - 2007. - № 3. - С. 12 - 13.
9. Тихомиров А.Л. Роль воспаления в пусковых механизмах формирования лейомиомы матки; Охрана здоровья матери и ребенка 2000. Роль инфекции в патологии репродуктивной системы женщины, плода и новорожденного. Сб. тезисов, М., 2000. - С. 306 - 307.
10. Pfaundler M.L., von Sht L. Weiteres liber Syntropie kindlicher Krankheitszustande. Zeitschr. F. Kinderheilk. - 1921. - Bd. 30. - S. 298 - 313.