

4. Гулик В.Ф. и др. // Материалы III Всерос. симп. Новокузнецк, 2001. С. 117–126.
5. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. М., 2000.
6. Чернуха Е.А. Родовой блок. М., 2003. С. 534.
7. Ермошенко Б.Г., Дорофеева И.В., Шубич М.К. // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2003. № 5. С. 21–26.
8. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н. // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2003. № 2. С. 21–26.
9. Абу-Насер М.А. Гестоз у многорожавщих женщин: Дис. ... канд. мед. наук. Махачкала, 1999.

ИИЛ репродукции Дагестанского научного центра РАМН

4 октября 2006 г.

УДК 612.627

ФЕРТИЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ У ЖЕНЩИН С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЦИЛИНДРИЧЕСКОГО ЭПИТЕЛИЯ НА УЛЬТРАСТРУКТУРНОМ УРОВНЕ

**© 2006 г. Д.А. Пустовалов, А.Э. Мационис, В.В. Фисенко,
А.В. Попкова, С.А. Попков**

It has been shown that ectopia of the cervix uteri accounts for the alterations of physical and biological cervical mucus properties. These alterations are proved to favor cervical factor of infertility. In cases of revealed HPV ectopia fine structure examination has shown marked changes in epithelium, cell membrane and subepithelium layer in 83 % individuals with altered cervical mucus properties. Program for infertility examination is expected to incorporate those data.

Бесплодный брак (около 15 %) в настоящее время является одной из самых актуальных медицинских и социальных проблем. В структуре бесплодного брака 59–60 % составляет женское бесплодие [1, 2].

Существует определенное мнение, что различная патология шейки матки может быть кофактором нарушения фертильности [3, 4]. Доказано, что ВПЧ (вирус папилломы человека) – поражения шейки матки, сопровождающиеся снижением показателей местного иммунитета [5–7], в частности, уменьшением выработки секреторного иммуноглобулина «А», что способствует изменению качества цервикальной слизи, влияющей на подвижность сперматозоидов [8]. Вопрос в том, являются ли изменения в системе секреторных иммуноглобулинов, обусловленных ВПЧ, единственным фактором, приводящим к нарушению фертильных свойств цервикальной слизи.

Клетки, продуцирующие цервикальную слизь, имеют базально расположенное ядро, высокую цитоплазму, заполненную муцинозными каплями. Капли имеют альциан-голубое окрашивание вследствие содержания в них кислых мукополисахаридов. Цилиндрические клетки эндоцервикса характеризуются как простой эпителий с наличием только нескольких низкомо-

лекулярных цитокератинов. Митозы в цилиндрическом эпителии при нормальных условиях не видны. Цервикальная слизь подвергается циклическим изменениям. Под влиянием эстрогенной стимуляции эндоцервикальная секреция обильная, водянистая, щелочная, облегчающая спермальную пенетрацию. В течение постовуляторной фазы секрет скудный, густой, кислый, содержащий лейкоциты, представляющий барьер для сперматозоидов. Биохимический и структурный анализ показал, что цервикальная слизь представляет собой гель, состоящий из гетерогенной сети мицелл гликопротеинов, ответственных за кристаллизацию слизи. Под действием эстрогенов мицеллы располагаются параллельно друг другу, образуя систему канальцев, необходимую для спермальной пенетрации. Во время прогестероновой стимуляции система канальцев заменится плотной сетью, состоящей из мицеллярных мостиков, препятствующих пенетрации сперматозоидов [9–11].

Целью нашего исследования явилось изучение фертильных свойств цервикальной слизи у женщин с папилломовирусной инфекцией и особенностей строения цилиндрического эпителия на ультраструктурном уровне при наличии нарушенных физико-биологических свойств цервикальной слизи.

Материалы и методы исследования

Физико-биологические свойства цервикальной слизи и тест пенетрации сперматозоидов изучались у 100 женщин с эктопией на фоне ВПЧ и у 100 женщин с эктопией без ВПЧ. У всех женщин определялось цервикальное число: феномен папоротника, зрачка, натяжения слизи и ее количество. Для исследования слизь забиралась при помощи спиретте (фирма Pharma – med, Canada) на 14–16-й день менструального цикла. Шеечный индекс определяли с помощью тестов: феномен папоротника, зрачка натяжения слизи и ее количество. Свойства цервикальной слизи оценивали по системе Inseger, 1970 г.

Максимальная оценка каждого теста – 3 балла, минимальная – 0. Шеечный индекс – 0–3 балла свидетельствует о резком нарушении физико-химических свойств слизи, 4–6 – об умеренном, 7–10 – соответствует норме, 10–12 баллов – об усиленной секреции.

Оценку теста пенетрации сперматозоидов (на предметном стекле) проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Для морфологического исследования (на светооптическом и ультраструктурном уровнях по общепринятым методикам) ткани шейки матки у 61 больной с эктопией бралась ножевая биопсия шейки матки (31 женщина – группа А с эктопией на фоне ВПЧ и монофазной цервикальной слизью и 30 женщин – группа Б с эктопией без ВПЧ в анализах и «двухфазной» цервикальной слизью).

Для электронно-микроскопического исследования кусочки шейки матки размером 2 × 3 см фиксировали в течение двух часов в 2,4%-м растворе глютаральдегида на 0,1 М какодилатном буфере (рН 7,4). Затем отмывали

в нескольких растворах какодилатного буфера (рН 7,4) с добавлением 0,45 мг сахарозы на 1 мл буфера с последующей дофиксацией в 1%-м растворе OsO₄ на том же буфере в течение 1,5 ч при температуре +4 °С. Проводилась дегидратация восходящей концентрацией этилового спирта и пропилен оксида. Проводилась заливка в эпион-аралгитовую смесь по общепринятой методике. Полученные блоки полимеровали при температуре 70 °С в течение 12 ч. С каждого блока готовились полутонкие срезы толщиной 1–2 мм с последующей окраской толуидиновым синим и изучением в световом микроскопе. Препараты исследовали для прицельного выбора для ультратомии. Ультратонкие срезы получали на ультратоме «KB-8800» и контрастировали цитратом свинца. Полученные препараты изучались на электронном микроскопе «Tesla AV 500» (Чехия).

Результаты исследования

У женщин репродуктивного возраста с эктопиями на фоне персистирующей ПВИ слизистая пробка в 83 % случаев характеризуется измененными физико-биологическими показателями в отличие от женщин с эктопиями без ПВИ, где изменения физико-биологических свойств наблюдаются в 30 % случаев (табл. 1, 2).

Таблица 1

Показатели шеечного индекса

Количество женщин	Объем	Симптом зрачка	Симптом папоротника	Натяжение слизи	Шеечный индекс
Группа женщин с нарушенными фертильными свойствами (113)	2,7±0,4	1,2±0,03*	1,6±0,1*	0,9±0,11*	7,4±0,3
Контрольная группа (30)	2,6±0,5	2,4±0,2	2,5±0,4	2,7±0,02	10,2±1,3

* – недостоверно при $p < 0,1$; в остальном достоверно при $p < 0,01$; $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели теста пенетрации сперматозоидов

Количество больных	Тест пенетрации спермы in vitro
Группа женщин с нарушенными фертильными свойствами (113)	0,94±0,6
Контрольная группа (30)	2,8±0,7

При исследовании биоптатов, взятых из области эктопии, в группах А и Б отмечалось чередование участков выраженной пролиферации резервных клеток, их метаплазии в многослойный плоский эпителий (рис. 1) с участками цилиндрического эпителия. Во всех биоптатах отмечены дистрофические изменения в эпителии, его базальной мембране и субэпителиально. Однако более глубокие необратимые изменения выявлены у

больных группы А, т.е. с монофазной секрецией цервикальной слизи. На ультраструктурном уровне во всех биоптатах группы А в цитоплазме, бедной органеллами, на фоне выраженной вакуольной дистрофии постоянно отмечались миелиновые фигуры (рис. 2) и капли жира в отличие от группы Б, где в цитоплазме было по 3–4 митохондрии, отмечалась развитая эндоплазматическая сеть и много рибосом. На латеральных поверхностях находились единичные, короткие цитоплазматические выросты. Округлой формы ядро занимало почти всю цитоплазму. Межклеточные контакты были плотными, местами щелевидными. В биоптатах группы А, т.е. с монотонной секрецией слизи, межклеточные контакты были резко расширены с образованием полостей, заполненных отечной хлопьевидной массой и клеточным детритом. Базальная мембрана эпителия также претерпевала значительные изменения: помимо набухания, извитости местами становилась расплывчатой, теряла свою типичную двухконтурность по сравнению с группой Б.

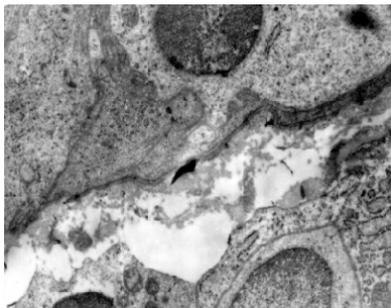


Рис. 1. Состояние субэпителиального слоя эктопии в группе с монофазной секрецией слизи. Базальная мембрана истончена, извита, «размыта». Субэпителиально – отек и воспалительная инфильтрация. ТЭМ. Ув. 10 тыс.

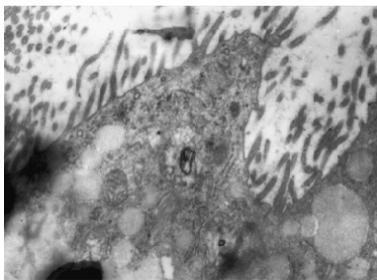


Рис. 2. Фрагменты секретирующих клеток: секреторные гранулы, митохондрии с деструкцией крист, миелиновая фигура, микроворсинки, вакуоли. ТЭМ Ув. 15 тыс.

Кроме того, во всех биоптатах непосредственно под базальной мембраной и субэпителиально в более глубоких слоях наблюдались отек и диффузная воспалительная инфильтрация (рис. 3). В воспалительном инфильтрате преобладали лимфоциты, плазматические клетки. Субэпители-

ально во всех биоптатах группы А, т.е. с монофазной секрецией слизи, на фоне ярко выраженных склеротических изменений отмечались отек, кровоизлияния, а также необратимые дистрофические изменения в фибробластах и гладкомышечных клетках. В цитоплазме последних постоянно имелись капли жира. Сами гладкомышечные клетки были «замурованы» обширными полями набухших дезорганизованных коллагеновых волокон. При этом в группе Б, т.е. с двухфазной секрецией цервикальной слизи, по сравнению с группой А не наблюдалось склеротических изменений, а отмечалась лишь очаговая воспалительная инфильтрация, и единичные гладкомышечные клетки были окружены тонкими прослойками соединительной ткани (рис. 4).

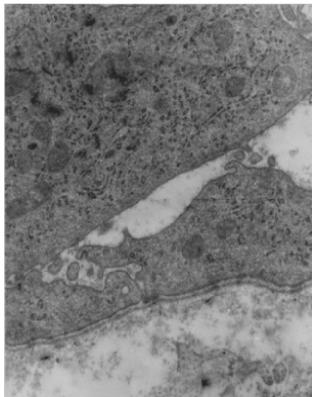


Рис. 3. Состояние участка эктопии в группе с монотонной секрецией слизи. На отечной базальной мембране – уплощенные клетки.

Расширение межклеточных контактов. Субэпителиально – отек. ТЭМ. Ув. 7 тыс.

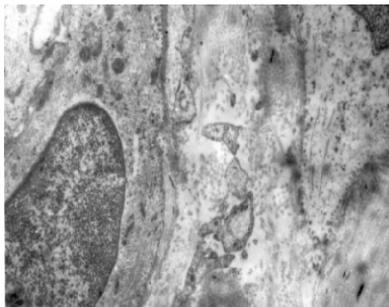


Рис. 4. Состояние субэпителиального слоя участка эктопии в группе с двухфазной секрецией слизи. Тонкие прослойки коллагеновых волокон среди фрагментов фибробласта и гладкомышечной клетки. ТЭМ. Ув. 10 тыс.

Таким образом, проведенное исследование эктопии свидетельствует о более выраженных морфологических изменениях в эпителии биоптатов группы А, т.е. при монофазной секреции слизи.

Таким образом, подводя итог проведенному исследованию фертильных свойств цервикальной слизи, ультраструктурным изменениям клеток цилиндрического эпителия у женщин с эктопиями на фоне ПВИ и без ПВИ, можно сделать следующие выводы:

1. На фоне ПВИ у женщин репродуктивного возраста с эктопиями в 83 % случаев слизистая пробка характеризуется измененными физико-биологическими показателями, которые могут способствовать формированию шеечного фактора бесплодия.

2. Выявленные нарушенные фертильные свойства цервикальной слизи на фоне ПВИ коррелируют с ультраструктурными изменениями эпителия, его базальной мембраны и субэпителиального слоя, что, по-видимому, и является одной из основных причин нарушенных фертильных свойств слизистой пробки на фоне ПВИ.

3. Выявленные ухудшения физико-биологических свойств цервикальной слизи необходимо учитывать при обследовании больных с бесплодием при наличии у них папилломавирусной инфекции и сопутствующей эктопии шейки матки, так как это может лежать в основе шеечного фактора бесплодия, и поэтому производить своевременную, адекватную терапию.

Исследовательская группа, пользуясь случаем, выражает особую благодарность фирме Pharma – med (Canada) за оказание спонсорской помощи в проведении данной научно-исследовательской работы и надеется и в дальнейшем оправдывать оказанное доверие.

Литература

1. *Сметник В.П., Тумлович Л.Г.* Неоперативная гинекология. М., 1995.
2. *Gissmann L.* // Clin. Obstet. Gynec. 1989. Vol. 32. № 1. P. 141–147.
3. *Пустовалов Д.А.* Социально-гигиенические и клинические аспекты совершенствования медицинской помощи больным с патологией шейки матки: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
4. *Радзинский В.Е. и др.* Патология влагалища и шейки матки. М., 1997. С. 54–59.
5. *Бохман Я.В., Арсенова Л.В., Таджибаева Ю.С.* // Первично-множественные злокачественные опухоли. Л., 1987. С. 81–89.
6. *Ferenczy A.* // Pathology of the female genital tract. New York; Heidelberg; Berlin, 1982. P. 136–155.
7. *Walker E.M., Dogston J., Duncan I.L.* // J. Gynecol. Surg. 1990. № 5. P. 391–394.
8. *Кондратенко Н.Н.* Папилломавирусное поражение шейки матки как фактор женского бесплодия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
9. *Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А.* Предрак шейки матки. М., 2001.
10. *Костава М.Н.* Эффективность лечения фоновых заболеваний шейки матки у молодых нерожавших женщин солкогином и низкоинтенсивным лазером: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1994.
11. Заболевания шейки матки, клинические лекции / Под ред. В.Н. Прилепской. М., 1997.

*Московский государственный медицинский
стоматологический университет,*

Ростовское областное патологоанатомическое бюро

15 сентября 2006 г.