

ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ КАНДИДОЗЕ ГЕНИТАЛИЙ И БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ

Жорж О.Н. (врач-гинеколог)*, Мирзабалаева А.К. (профессор кафедры)

Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО Росздрава, Санкт-Петербург, Россия

© Жорж О.Н., Мирзабалаева А.К., 2009

*В статье представлены данные цитоморфологической характеристики эпителия шейки матки при хроническом рецидивирующем кандидозе гениталий и бактериальном вагинозе. В результате исследования выявлено, что наиболее значимые изменения эпителия шейки матки обнаружены у пациенток с хроническим рецидивирующим кандидозом гениталий и при сочетании грибов *Candida spp.* и анаэробных бактерий.*

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени, хронический рецидивирующий кандидоз гениталий, цервикальный скрининг

CYTOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF CERVIX UTERI AT CHRONIC RECURRENT CANDIDOSIS OF GENITALS AND BACTERIAL VAGINOSIS

Zhorzh O.N. (gynecologist), Mirsabalaeva A.K. (professor of chair)

Kashkin Research Institute of Medical Mycology of SEI APE SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia

© Zhorzh O.N., Mirsabalaeva A.K., 2009

* Контактное лицо: Жорж Оксана Николаевна
Тел.: (812) 511-78-46

*The cytomorphological characteristic of cervix uteri epithelium at chronic recurrent candidosis of genitals and bacterial vaginosis have been presented in the article. As a result of research was revealed, that the most significant changes of cervix uteri epithelium were found out in patients with chronic recurrent candidosis of genitals and at a combination of *Candida spp.* and anaerobe bacteria.*

Key words: bacterial vaginosis, cervical screening, chronic recurrent candidosis of genitals, low and high grade squamous intraepithelial lesion

АКТУАЛЬНОСТЬ

Патология шейки матки составляет от 15 до 40% в структуре гинекологических заболеваний, характеризуется разнообразием патологических проявлений и потенциальным риском их злокачественной трансформации. Известно, что рак шейки матки (РШМ) занимает второе место в мире среди злокачественных опухолей репродуктивных органов у женщин и уступает только раку молочной железы. Ежегодно диагностируют около 470 тысяч новых случаев РШМ. В последние годы обозначилась тенденция роста заболеваемости РШМ у женщин в возрастной группе до 29 лет [1-4].

В результате проведенных многочисленных исследований установлено, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека (ВПЧ) [5-9]. Особую роль в развитии изменений эпителия шейки матки играют и другие генитальные инфекции: хламидийная, микоплазменная, уреоплазменная [10,11]. Вместе с тем, изменения шейки матки у больных хроническим рецидивирующим кандидозом гениталий (ХРКГ) и бактериальным вагинозом (БВ) изучены недостаточно. Проблема лечения и профилактики патологии шейки матки и генитальных инфекций — глобальная и непосредственно связанная с жизнью женщины.

Цель — изучить цитоморфологические особенности эпителия шейки матки у женщин с хроническим рецидивирующим кандидозом гениталий и бактериальным вагинозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина в период с апреля 2006 г. по май 2008 г. было проведено ретроспективное клиническое исследование: определение частоты ХРКГ и БВ у пациенток с патологией шейки матки и оценка цитоморфологических изменений шеечного эпителия при данных заболеваниях.

В исследование включили 200 женщин с патологией шейки матки в возрасте от 17 до 62 лет (медиана — $31 \pm 8,7$). При уточнении анамнестических данных и гинекологической заболеваемости выявили, что средний возраст менархе составил $13 \pm 0,2$ года. Нарушения менструальной функции (недостаточность лютеиновой фазы, ановуляторный цикл, альгодисменорея, гипо-, гиперменструальный синдром) обнаружили у 21% женщин.

Средний возраст полового дебюта составил $18,1 \pm 0,3$ года. Более половины женщин (51%) не планировали реализацию репродуктивной функции (не состояли в браке, использовали контрацептивные средства) на данном этапе. Репродуктивная функция была реализована у 46% пациенток, первичное бесплодие отмечали у 3% обследованных.

Воспалительные и дисгормональные заболевания матки и придатков выявили у 15% обследованных женщин: миомы матки (интрамуральные, субсерозные формы) и аденомиоз матки — у 10%, хронический двусторонний сальпингоофорит — у 5%. Следует отметить, что 45% пациенток в анамнезе имели инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Наиболее часто в группе наблюдения был выявлен трихомоноз — у 14% женщин, микоплазмоз и уреаплазмоз — у 10% и 5%, соответственно, хламидийная инфекция — у 5%, сочетанная трихомонадно-хламидийная инфекция — у 11%. Все пациентки ранее были пролечены антибактериальными и антипротозойными препаратами; при контрольном обследовании возбудители не обнаружены.

Для диагностики ХРКТ и БВ использовали стандартные диагностические критерии. При микроскопии окрашенных по Граму мазков, взятых из пораженных участков слизистых оболочек вульвы, влагалища, эктоцервикса, выявили дрожжевые почкующиеся клетки и/или псевдомицелий, «ключевые клетки» (эпителиальные клетки слизистой оболочки влагалища, покрытые по периферии адгезированными грамотрицательными бактериями) (Рис.1).

При микробиологическом исследовании получили рост *Candida* spp. (Рис.2), *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides species*, *Mobiluncus* spp. и др. анаэробных бактерий.

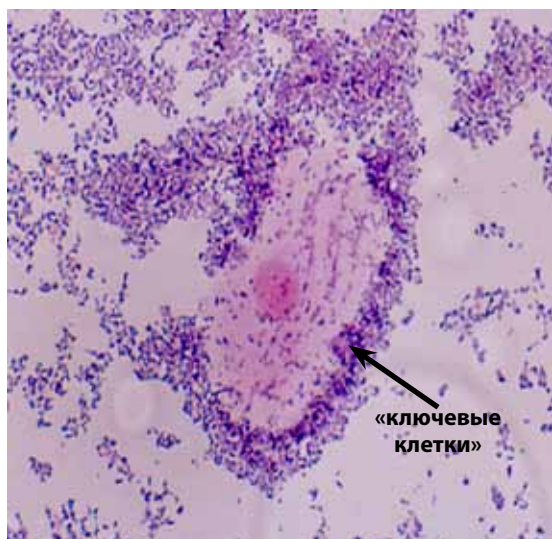


Рис. 1. Цитологический препарат зрелой эпителиальной клетки с адгезированными бактериями — «ключевые клетки»; окраска по Граму



Рис. 2. Семисуточная колония *Candida albicans*, инкубированная при $t\ 37\ ^\circ\text{C}$ на среде Сабуро

Видовую идентификацию возбудителей ХРКТ проводили с использованием тест-системы Auxacolor-2, Fungiscreen-4h (BIO RAD), Api 20C AUX (BIO MERIEUX). Определение чувствительности выделенных культур *Candida* spp. к флуконазолу и вориконазолу *in vitro* выполняли диско-диффузионным методом согласно протоколу CLSI M-44A [12-16].

Для постановки диагноза БВ также определяли pH влагалищной жидкости; у обследованных женщин с бактериальным вагинозом pH был выше 4,5. Положительный аминовый тест с 10% раствором калия гидроксида (присутствие специфического запаха летучих аминов при взаимодействии влагалищных выделений с 10% раствором КОН) выявили у 88% пациенток.

Для максимально раннего обнаружения патологии шейки матки используют цервикальный скрининг. В него входит: цитологическое исследование мазков с эктоцервикса и эндоцервикса (этот метод обеспечивает возможность ранней диагностики предраковых состояний и рака шейки матки), обследование на ВПЧ, расширенную кольпоскопию (осмотр и ревизия слизистой оболочки шейки матки при увеличении с помощью микроскопа и применение эпителиальных тестов: 3% уксусной кислоты и 2% раствора Люголя). По показаниям проводят прицельную биопсию пораженных участков шейки матки с последующим гистологическим исследованием [2, 17-19].

С целью повышения эффективности цервикального скрининга в связи с новыми данными о роли ВПЧ в генезе РШМ для интерпретации цервикальных мазков внедрена Терминологическая система Бетесда (ТБС), наиболее соответствующая биологии цервикального канцерогенеза и рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [20].

Так как плоскоклеточные интраэпителиальные поражения более значимы в возникновении РШМ, ТБС рекомендует разделять их на две группы:

- плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (low grade squamous intraepithelial lesion — LSIL), являющиеся морфологическим отражением транзитной вирусной инфекции и включающие наличие койлоцитов и другие цитологические признаки инфекции ВПЧ, а также легкую дисплазию (т.е. цервикальную интраэпителиальную неоплазию — CIN I);
- плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (high grade squamous intraepithelial lesion — HSIL), часто связанные с вирусной персистенцией, высоким риском прогрессии, и включающие в себя умеренную, тяжелую дисплазию (CIN II и CIN III) и карциному in situ [2, 7, 20].

Для выявления ВПЧ использовали метод ПЦР-диагностики с генотипированием. Все типы вируса папилломы человека (ВПЧ) разделены на две группы: высокого онкогенного риска (выявляют в злокачественных опухолях) и низкого онкогенного риска (выявляют при доброкачественных поражениях шейки матки и кондиломах). К группе высокого онкогенного риска относятся типы вируса 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51 и другие [2, 8, 21].

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

В ходе проведенного обследования у 131 пациентки (66%) выявили генитальную инфекцию. В зависимости от этиологии инфекционного процесса пациентки были разделены на три группы:

I группа — 35 женщин (18%) с ХРКГ;

II группа — 64 женщины (32%) с БВ;

III группа — 32 женщины (16%) имели сочетание ХРКГ и БВ.

Доминирующий возбудитель кандидиинфекции в I группе — *C. albicans* (95%) (Рис. 3).

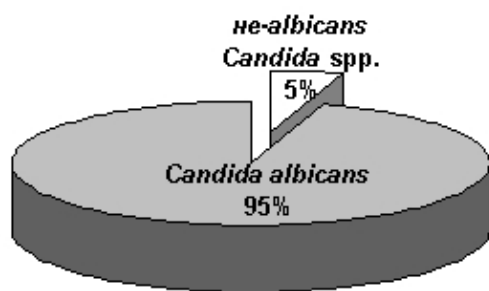


Рис. 3. Возбудители хронического рецидивирующего кандидоза гениталий у больных I группы

Во II группе больных обнаружены анаэробные бактерии: *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma hominis* и др. Среди всех перечисленных анаэробных микроорганизмов *Gardnerella vaginalis* была выявлена в 52% случаев (Рис. 4). В III группе доминировали *C. albicans* и *Gardnerella vaginalis* (рис. 5).

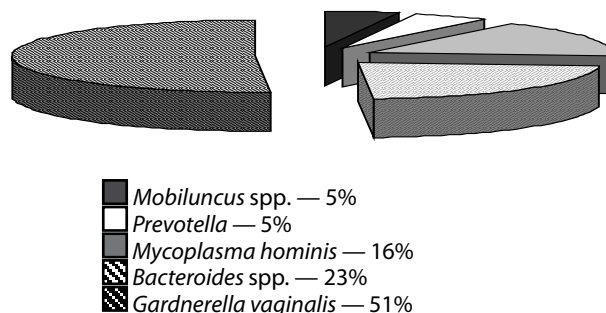


Рис. 4. Возбудители бактериального вагиноза у обследованных пациенток II группы.

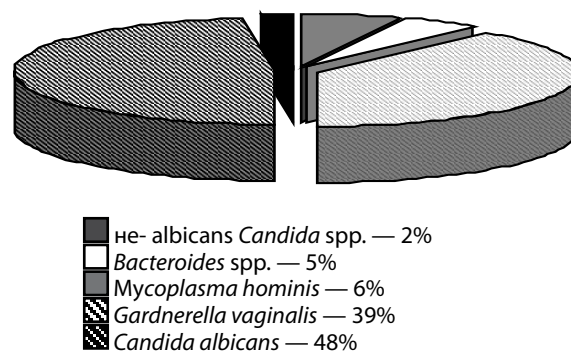


Рис. 5. Возбудители сочетанного воспалительного процесса у обследованных пациенток III группы.

Известно, что при наличии генитальной инфекции скрининг рака шейки матки необходимо проводить после эррадикации возбудителей инфекционного процесса.

ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 45, 56 типы) выявлены у 36,7% пациенток I группы, у 34,7% пациенток II группы и у 25% — III группы. ВПЧ умеренного онкогенного риска (31, 33, 52 типы) выявлены у 17%, 12%, 8% больных I, II, III групп соответственно. Таким образом, имеет место высокая частота инфицирования ВПЧ во всех группах больных.

В результате цитологического исследования больных I группы выявили «негативные изменения в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности» (метаплазия реактивного характера) у 10 (28,6%) женщин. Эту же форму цитологических изменений эпителия обнаружили у 11 пациенток (18%) во II группе и у 8 (25%) — в III группе. Под реактивными и репаративными изменениями понимают эпителиальные клеточные изменения доброкачественного происхождения, которые отражают изменения в цервикагинальной среде в результате гормональных изменений, воспаления, изменения состава вагинальной биоты. Указанные изменения, как правило, носят обратимый характер.

LSIL выявили у каждой пятой женщины (22%) I группы (Рис. 6). Эти же цитоморфологические изменения шеечного эпителия значительно реже обнаруживали у обследованных пациенток II и III групп — у 4 (6,2%) и 3 (9%) женщин соответственно.

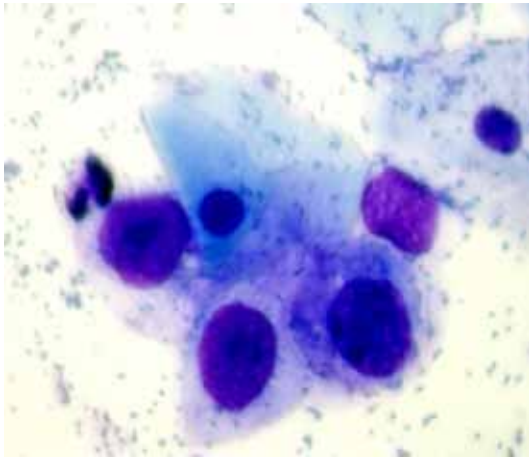


Рис. 6. Цитограмма. Окраска по Романовскому. Изменения шеечного эпителия в виде легкой дисплазии (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени — LSIL)**

Среди всех обследованных HSIL (умеренная и тяжелая дисплазия) обнаружена только у больных с ХРКГ — 6 человек (8,5%) (Рис.7). Тенденцию к увеличению диспластических процессов отмечали у пациенток I группы, что статистически достоверно ($p < 0.01$).

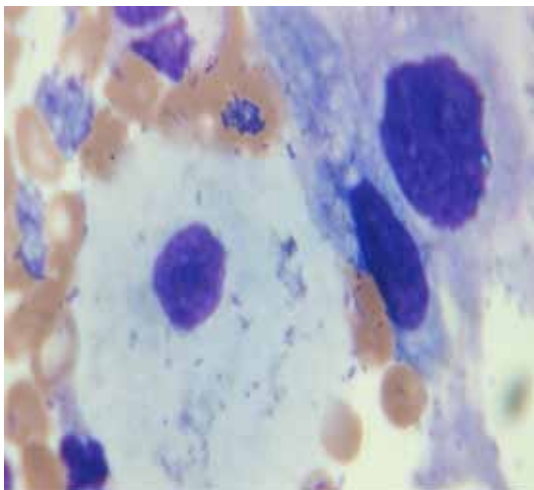


Рис.7. Цитограмма. Окраска по Романовскому. Изменения шеечного эпителия в виде тяжелой дисплазии (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени — HSIL)**

Вторым этапом цервикального скрининга является расширенная кольпоскопия. Измененную кольпоскопическую картину (плотный ацетобелый эпителий, мозаика, пунктация в пределах зоны трансформации), которая может быть связана с реактивными изменениями, выявили у 10 женщин (28,6%) с ХРКГ. Аналогичные изменения реже наблюдали среди пациенток II и III групп в 15% и 20% случаев соответственно (Рис.8,9).

** Цитограмма выполнена научным сотрудником НИЛ патоморфологии и цитологии НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Лесняк Е.В.

Результаты расширенной кольпоскопии у пациентки с ХРКГ в сочетании с БВ

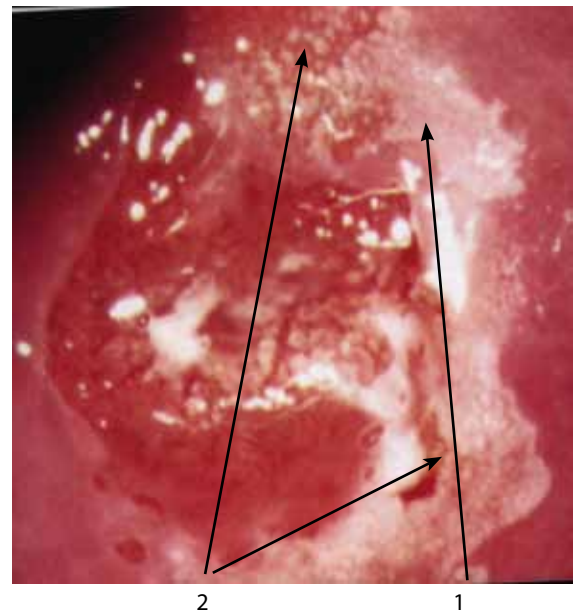


Рис. 8. Шейка матки после обработки 3% раствором уксусной кислоты: 1 — плотный ацетобелый эпителий, 2 — нежная мозаика (один из признаков CIN или метаплазии)

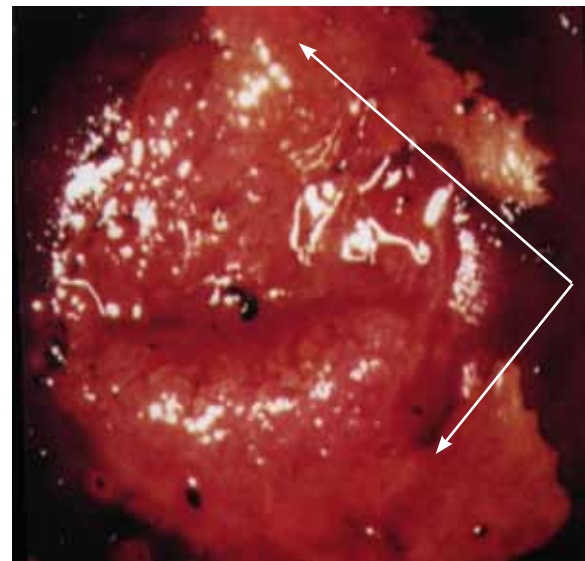


Рис. 8. Обработка шейки матки раствором Люголя. Кольпоскопическая картина метаплазии шеечного эпителия, подозрение на цервикальную интраэпителиальную неоплазию

Пациентка К. с ХРКГ в сочетании с БВ — носитель ВПЧ 33, 56 типа. При цитологическом обследовании выявлены реактивные изменения. При кольпоскопическом исследовании обнаружили плотный ацетобелый*** эпителий и нежную мозаику, которая может быть признаком CIN или метаплазии. Больной выполнена прицельная биопсия шейки матки, при гистологическом исследовании биоптата признаков CIN не обнаружено.

*** Кольпоскопическая терминология.

Результаты расширенной кольпоскопии у пациентки с ХРКГ



Рис. 10. Шейка матки после обработки 3% раствором уксусной кислоты: 1 — истинная эрозия, 2 — плотный ацетобелый эпителий, ниже эрозии — грубая мозаика (признак CIN)

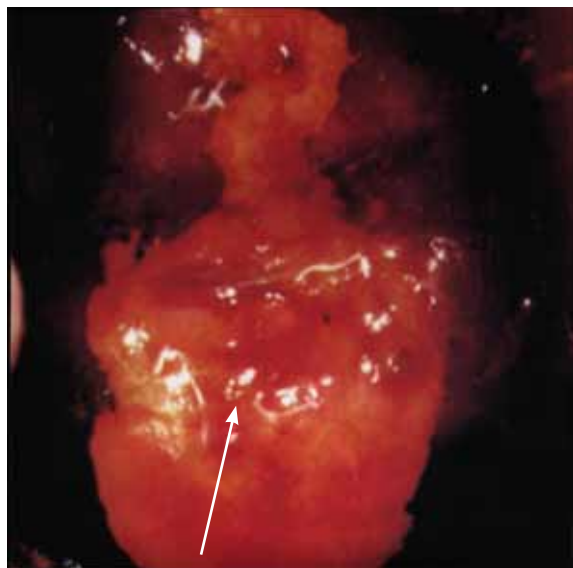


Рис. 11. Обработка шейки матки раствором Люголя. Кольпоскопическая картина цервикальной интраэпителиальной неоплазии

На рис. 10 и 11 представлены данные расширенной кольпоскопии у пациентки с ХРКГ. Кольпоскопические изменения: истинная эрозия, участки плотного ацетобелого эпителия, ниже зоны эрозии — грубая мозаика. При обследовании у женщины был обнаружен ВПЧ 16, 18 типы, при цитологическом исследовании — HSIL. Выполнена прицельная биопсия шейки матки и эндоцервикальный curettage, при гистологическом исследовании обнаружена плоскоклеточная карцинома in situ.

Больным с измененной и неудовлетворительной кольпоскопической и цитологической картиной, а также при несоответствии данных цитологического

исследования и расширенной кольпоскопии, выполняли прицельную биопсию шейки матки и эндоцервикальный curettage.

Всего выполнено 24 прицельной биопсии и эндоцервикального curettage, из них:

- в I группе — 11 (5,5% от общего числа женщин с ХРКГ);
- во II группе — 8 (4%);
- в III группе — 5 (2,5%).

Онкологические заболевания обнаружены только у пациенток с ХРКГ в 5,6% случаев:

- плоскоклеточная карцинома in situ (2,8%);
- высокодифференцированный плоскоклеточный рак с микроинвазией (2,8%).

Для дальнейшего лечения пациентки направлены к онкогинекологу. Пациентке Т., 25 лет, с диагнозом «плоскоклеточная карцинома in situ» была выполнена электроконизация шейки матки, при гистологическом исследовании диагноз подтвержден. Пациентке Л., 48 лет, с диагнозом «микроинвазивный рак» выполнена расширенная экстирпация матки с придатками.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время профилактика рака шейки матки — это единственный путь сохранить жизнь и здоровье тысячам женщин. Основа профилактики РШМ — это выявление и устранение факторов риска (предупреждение ИППП, отказ от курения, использование барьерных методов контрацепции, вакцинация). Вторичная профилактика — цервикальный скрининг — обследование всех женщин с целью выявления и своевременного лечения предраковых заболеваний шейки матки [7,21,22]. Цитологическое исследование является основой скрининга РШМ. Достоинствами этого метода является возможность изучения патологического процесса в динамике, диагностика РШМ на начальной стадии. Цитологический скрининг признан классическим методом и рекомендован ВОЗ для проведения в масштабах национальных программ [3, 17, 18].

Расширенная кольпоскопия представляет собой высокоинформативный метод диагностики, включающий осмотр и ревизию состояния слизистой оболочки шейки матки с применением эпителиальных тестов, позволяющий определить локализацию патологического процесса для проведения прицельной биопсии.

В работе представлены цитоморфологические характеристики эпителия шейки матки у больных с хроническим течением генитальных инфекций, в частности ХРКГ и БВ.

Весьма важным представляются онкологические аспекты урогенитальной инфекции. Некоторые авторы предлагают рассматривать генитальную инфекцию как потенциальный фактор дисплазий и рака шейки матки [1, 11, 21]. Работы, посвященные изменению эпителия шейки матки у больных с генитальной инфекцией, немногочисленны. Наиболее

изучены изменения шейки матки при хламидийной инфекции. Имеются сведения о том, что у женщин со злокачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки частота выявления антител к хламидиям значительно выше, чем у здоровых женщин. Медведев Б.И. и соавторы выявили лейкоплакию и дисплазию шейки матки у 3,8%, эктопию — у 62,8% больных; Рудакова Е.Б. наблюдала лейкоплакию у 15,8%, эктопию — у 66,3% женщин с хламидийной инфекцией [11].

По данным литературы, в структуре патологических изменений шейки матки при ИППП ведущее место (92,2%) занимают воспалительные процессы (экзо — и эндоцервициты), из них преобладают бактериальные эндоцервициты (73,2% случаев). В 30% явления цервицита, обусловленные *Ureaplasma urealiticum* и *M. genitalium*, имеют место на фоне эктопии [1, 10, 21].

В последние годы в литературе появились сообщения о наличии эпидемиологической связи анаэробных бактерий с неопластическими процессами шейки матки. Показано, что нитрозамины, являющиеся продуктами метаболизма облигатных анаэробов, являются кофакторами канцерогенеза и могут быть одной из причин развития РШМ [1].

Вместе с тем, изменения шейки матки у больных с длительным воздействием *Candida* spp. детально не изучены.

В выполненном исследовании частота хронического рецидивирующего кандидоза гениталий,

бактериального вагиноза и их сочетание достаточно высокая — 66%. Среди женщин с изменениями в цитологической картине у каждой третьей выявлены «негативные изменения в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности». Вместе с тем, по данным цервикального скрининга, отмечается тенденция к увеличению диспластических процессов у пациенток с ХРКГ, в группе которых выявлены плоскоклеточная карцинома *in situ* (2,8%) и высокодифференцированный плоскоклеточный рак с микроинвазией (2,8%). Полученные данные свидетельствуют о том, что возбудители ХРКГ и БВ существенным образом влияют на цитоморфологические показатели эпителия шейки матки, которые в наибольшей степени выявлены у женщин с этиологическим фактором воспалительного процесса — *Candida* spp.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с цитоморфологическими изменениями шейки матки выявлена высокая частота генитальных инфекций (66%) (хронический рецидивирующий кандидоз гениталий, бактериальный вагиноз и сочетание этих инфекций).

2. Наиболее значимые интраэпителиальные поражения выявлены у пациенток с хроническим рецидивирующим кандидозом гениталий (плоскоклеточная карцинома *in situ* (2,8%); высокодифференцированный плоскоклеточный рак с микроинвазией (2,8%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции / Под редакцией Прилепской В.Н. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 432 с.
2. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки. — М., 2007.
3. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Новые технологии в профилактике рака шейки матки // Гинекология. — 2008. — Т.10, №1. — С. 4-7.
4. Cervical cancer — information for health care professionals <http://cancerweb.ncl.ac.uk/cancernet/304728.html>. — Accessed 19 June 2006.
5. Александрова Ю.Н., Лыцев А.А., Сафронникова Н.Р. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга // Вопросы онкологии. — 2000. — Т.6, №2. — С.175-179.
6. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.
7. Киселев В.И., Ашрафян Л.А. и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // Гинекология. — 2004. — Т.6, №4. — С. 174-180.
8. Acladious N.N., Sutton C., Mandal D. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia // Int. J. Cancer. — 2002. — Vol. 98. — P. 435-439.
9. Burd E. Human papillomavirus and cervical cancer // Clin. Microbiol. Rev. — 2003. — Vol. 16. — P.1-17.
10. Быковская О.В. Цервициты у больных с уреоплазменной инфекцией — клиника, диагностика, лечение: Автореф. дисс. ... к.м.н. — М., 2003. — 22 с.
11. Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Коптелова Н.В. Хламидийная инфекция у больных с заболеваниями шейки матки // Акушерство и гинекология — 1991. — №6. — С. 60-64.
12. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. — СПб., 2004. — 185 с.
13. Жорж О.Н., Мирзабалаева А.К. Состояние эпителия шейки матки при хроническом рецидивирующем кандидозе гениталий и бактериальном вагинозе // Проблемы медицинской микологии. — 2008. — Т.10, №2 — С.42-43.
14. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. — М., 2007. — 335 с.
15. Мирзабалаева А.К., Долго-Сабунова Ю.В. Кандидоз гениталий и бактериальный вагиноз в практике акушера-гинеколога // Проблемы мед. микологии. — 2004. — Т.6, № 3. — С.18-24.
16. Мирзабалаева А.К. Кандидоз гениталий у женщин в практике акушера-гинеколога. — СПб., 2008. — 47 с.
17. Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Бебнева Т.Н. Патология шейки матки. Диагностические возможности цитологического скрининга // Акушерство и гинекология — 1999. — №3. — С. 45-50.

18. *Nuovo J., Melnikov J., Howel L.* New tests for cervical cancer screening // *Am. Fam. Physician.*- 2001.- Vol. 64.- P. 780-6.
19. *Sankaranarayanan R., Gaffikin L., Jacob M.* A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia // *Int. J. Gynecol. Obstet.*- 2005.- Vol. 89.- P.4-12.
20. *Solomon D., Davey D., Kurman R., et al.* The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology // *JAMA.* — 2002.- Vol. 287, №16.- P. 2114-18.
21. *Патология шейки матки и генитальные инфекции* / Под редакцией Прилепской В.Н. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 383 с.
22. *Franco E., Harper D.* Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control // *Vaccine.*- 2005.- Vol. 23.- P. 2388-2394.

Поступила в редакцию журнала 31.03.09

Рецензент: Долго-Сабурова Ю.В.

