

©Н. Д. Коблош

## МІКРОБІОЛОГІЧНІ ТА ЦИТОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ СТАНУ ШИЙКИ МАТКИ ЗА НАЯВНОСТІ ПАПІЛОМОВІРУСНОГО ІНФІКУВАННЯ

*ДУ «Інститут, педіатрії, акушерства і гінекології НАМІ України»*

МІКРОБІОЛОГІЧНІ ТА ЦИТОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ СТАНУ ШИЙКИ МАТКИ ЗА НАЯВНОСТІ ПАПІЛОМОВІРУСНОГО ІНФІКУВАННЯ. З метою оцінки стану мікроекології та цитологічних особливостей епітелія шийки матки у жінок з папіломавірусною інфекцією обстежено 90 хворих. Зокрема, обстежено 23 жінки з запальним типом порушень стану слизової оболонки і 67 хворих з легкою дисплазією шийки матки (CIN I) та з дисплазією шийки матки середнього ступеня важкості (CIN II). Встановлено залежність типу цитологічних змін епітелія шийки матки від показників мікроекології шийки матки.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ СОСТОЯНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ. С целью оценки состояния микроэкологии и цитологических особенностей эпителия шейки матки у женщин с папилломавирусной инфекцией обследовано 90 больных. В частности, обследовано 23 женщины с воспалительным типом нарушений состояния слизистой оболочки и 67 больных с легкой дисплазией шейки матки (CIN I) и с дисплазией шейки матки средней степени тяжести (CIN II). Установлена зависимость типа цитологических изменений эпителия шейки матки от показателей микроэкологии шейки матки.

MICROBIOLOGICAL AND CYTOLOGICAL PARALLELS THE CERVIX UTERI WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION. In order to assess the state of microecology and cytologic features of the epithelium of the cervix in women with HPV infection were examined in 90 patients. In particular, it examined 23 women with inflammatory disorders of the type of mucosa and 67 patients with mild cervical dysplasia (CIN I) and cervical dysplasia moderate severity (CIN II). The dependence of the type of cytological changes of cervical epithelium of indicators microecology cervix.

**Ключові слова:** епітелій шийки матки, дисплазія, вірус папіломи людини, інфікування.

**Ключевые слова:** эпителий шейки матки, дисплазия, вирус папилломы человека, инфицирование.

**Keywords:** cervical epithelium, dysplasia, human papillomavirus infection.

**ВСТУП.** Доброякісні захворювання шийки матки займають одне з ведучих місць в структурі гінекологічної захворюваності і виявляються у 38,8 % жіночого населення та у 49,2 % гінекологічних хворих. Несвоєчасна діагностика і неефективне лікування таких хворих призводить до трансформації патологічно змінених тканин в облігатні передракові процеси в 3,6-9 % [1, 2].

Серед захворювань, які передаються статевим шляхом, особливе значення має папіломавірусна інфекція - яка є трансмісивним захворюванням, що має доведений канцерогенний вплив на репродуктивну систему жінок [3, 4].

Не дивлячись на наявність робіт, присвячених захворюванням шийки матки у жінок репродуктивного віку питання діагностики, оптимізації обстеження шийки матки є до кінця не визначеними, як в наукових, так і в практичних аспектах [5, 6].

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** З метою оцінки стану мікроекології та цитологічних особливостей епітелія шийки матки у жінок з папіломавірусною інфекцією (ПВІ) обстежено 90 жінок репродуктивного віку. Проведення мікробіологічних аналізів та облік результатів здійснювали згідно наказу № 535 МОЗ СРСР від 1985 року та наказу № 234 МОЗ України від 10.05.2007 року. Для висіву слизу використовували наступні диференційно-діагностичні середовища: кров'яний агар, жовточко-сольовий агар, "шоколадний" агар, середовища Ендо, Плоскірева, Сабуро, середовище АГВ, середовище MRS для лактобацил. Для ідентифікації дріжджеподібних грибів застосовували середовище Сабуро. Діагностику герпесу,

цитомегаловірусу, хламідіозу, уреоплазмозу та мікоплазмозу здійснювали люмінесцентним методом за допомогою наборів «Герпес-Скан», «ЦМВ-Скан», «Хламід-Скан», «Уреа-Скан» та «Міко-Скан» (Москва). Папіломавірусну інфекцію виявляли методом ПЛР. Гарднерельоз діагностували методом бактеріоскопії шляхом фарбування мазків по Романовському з подальшим підрахуванням "ключових" клітин, постановкою амінового тесту, визначенням рН.

Результати бактеріологічних досліджень підлягали статистичній обробці за методом Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Аналіз результатів бактеріологічних досліджень проводили з врахуванням характеру патологічних змін епітелія шийки матки. Зокрема, обстежено 23 жінки з запальним типом ураження і 67 хворих з легкою дисплазією шийки матки (C1b1 I) та з дисплазією шийки матки середнього ступеня важкості (C1b1 II) (рис. 1).

Також цитологічно були виявлені клітини з деструкцією ядер. В ядрах клітин розвивалась пульверизація хромосом, каріолізис, каріорексис, пікноз, ядра зміщувались до периферії клітини. Койлоцити в мазках з цервікального каналу шийки матки були представлені клітинами проміжного та поверхневого шарів багатшарового плоского епітелію і розташовувались окремо або невеликими групами. Ядра койлоцитів були збільшені за розмірами, гіперхромні, з більш чіткою ядерною мембраною і нечітким розпливчастим хроматином та наявністю перинуклеарних просвітів з чіткою периферичною межею, досить часто відмічалась амфотілія цитоплазми (рис. 2).

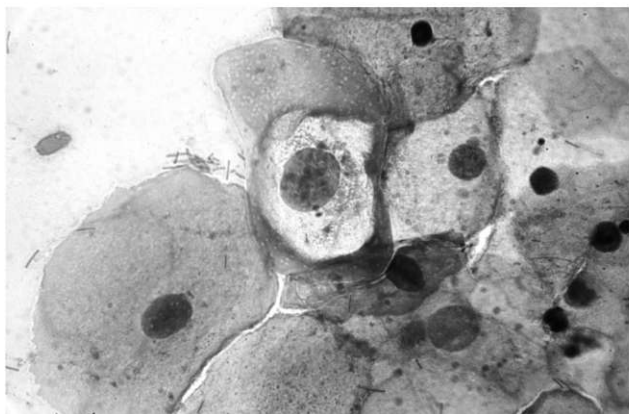


Рис. 1. Мазок з цервікального каналу жінки 24 років з легкою дисплазією шийки матки). Койлоцитарна атипія та дискератоз на чистому фоні мазка. Метод рідинної цитології. Забарвлення за Папаніколау. Ок.10, об. 40.

Одержані дані свідчать, що у хворих з ПВІ та запальним типом мазка в спектрі виділеної з шийки матки умовно-патогенної мікрофлори переважали стафілококи з патогенними властивостями (стафілокок епідермальний з гемолізом - 21,7% та золотистий стафілокок - 26,0 %, а також стрептокок піогенний - 17,3 %,

У цитологічних мазках визначалися виразна нейтрофільно-лімфоцитарна інфільтрація, клітини епітелію з ознаками дегенеративних змін, збільшені в розмірах та помірно гіперхромні ядра, вакуолізація цитоплазми і ядер, що є проявами дистрофії (рис. 3).

Частота та кількісні показники висіву ентеробактерій у хворих з ПВІ та запальним типом мазка були меншими в порівнянні з показниками висіву грампозитивної кокової мікрофлори, зокрема частота реєстрації кишкової палички складала 17,3 %. З меншою частотою шийку матки контамінували клебсієла, ентеробактер та протей. Кількісні показники висіву цих видів ентеробактерій знаходились в межах Ід 3,9 КУО/мл - Ід 4,3 КУО/мл.

При обстеженні жінок даної групи виявлено значну частоту інфікування шийки матки вірусом герпеса (43,4 %), цитомегаловірусом (30,4 %), а також уреоплазмою (17,3 %) та мікоплазмою (21,7 %). Частота

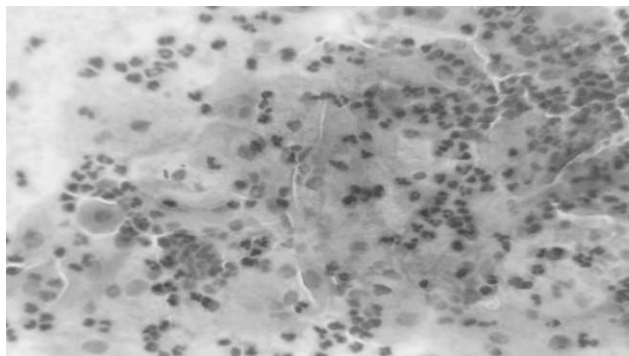


Рис. 3. Мазок з цервікального каналу запального типу. Клітини багатоядерного плоского епітелію на фоні виразної запальної інфільтрації. Забарвлення за Папаніколау. Ок.10, об.40.

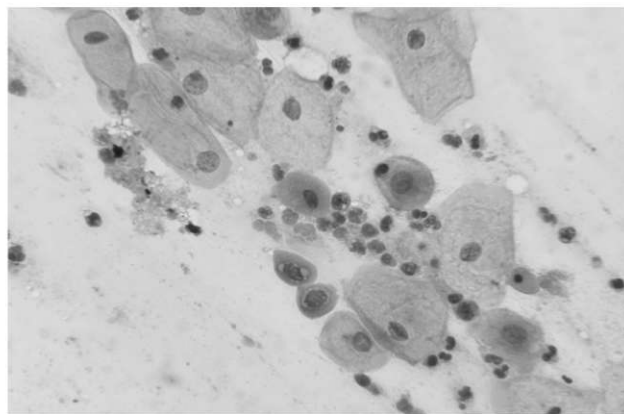


Рис. 2. Мазок з цервікального каналу пацієнтки з інфікуванням ВПЛ. Метод рідинної цитології. Койлоцити на фоні нейтрофілів. Забарвлення за Папаніколау. Ок.10, об. 40.

діагностики хламідіозу та гарднерельозу була меншою та складала відповідно 17,3 % та 26,0 %. У 26,0 % жінок з ПВІ та запальним типом мазка діагностовано кандидоз. Кількісний рівень висіву грибів р. *Candida* досягав показників Ід 4,7 КУО/мл. Якісні та кількісні показники висіву захисної мікрофлори - лактобацил були зниженими в порівнянні з нормою. У 73,9 % обстежених жінок даної групи кількісний рівень висіву лактобацил мав тенденцію до зниження, а у 13,0 % хворих лактобацили були відсутні.

Цитологічно у мазках жінок з герпетичним інфікуванням визначались багатоядерні клітини плоского епітелію з характерним нагромадженням ядер (рис. 4).

Суттєве значення для оцінки стану мікроекології статевих шляхів має визначення частоти та складу асоціацій різних збудників, що інфікують слизову оболонку. У хворих з ПВІ та запальним типом мазка частота асоціативних форм інфікування шийки матки була значною та складала 72,7 %. Склад асоціацій у хворих даної групи характеризувався значною питомою вагою сполучень вірусів з грибами р. *Candida*. У хворих даної групи виявлено збільшення в складі асоціацій стафілококів та стрептококів, що мають па-

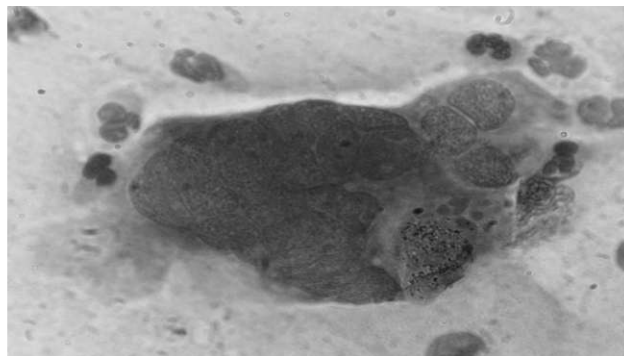


Рис. 4. Мазок з цервікального каналу шийки матки пацієнтки з інфікуванням ВПЛ та вірусом простого герпеса 2 типу. Багатоядерна клітина багатоядерного плоского епітелію. Забарвлення за Романовським-Гімзе. Мікрофотографія. Об.30, ок.10.

тогенні властивості. Таким чином у хворих даної групи виявлено зміни мікроекології, які полягали в підвищенні частоти реєстрації мікс-інфікування шийки матки умовно-патогенними грампозитивними коками в сполученні з вірусами, а також в тенденції до зниження рівня захисної мікрофлори.

В групі жінок з ПВІ та легкою дисплазією шийки матки показники мікробіоценозу несуттєво відрізнялись від даних одержаних у жінок з запальним типом мазка. У хворих з ПВІ та легкою дисплазією шийки матки відзначалась тенденція до збільшення рівня висіву мікроорганізмів з патогенними властивостями. Так частота обсіменіння шийки матки золотистим стафілококом складала 20,0 %, стафілококом епідермальним з гемолізом - 24,4 % стрептококом піогенним - 17,7%. Кількісний рівень висіву цих мікроорганізмів також перевищував норму.

Представники кишкової мікрофлори висівались в помірній кількості: *E. coli* - 20,0 %, *Klebsiella* - 13,3 %, *Enterobacter* - 8,8 %. Концентрація, в якій висівалась ця мікрофлора, несуттєво перевищувала діагностичний рівень - Ig 3,8 КУО/мл - Ig 4,4 КУО/мл. Показники контамінації шийки матки нормальною мікрофлорою були зниженими (Ig 3,8 КУО/мл).

У 42,2 %, хворих з легкою дисплазією епітелію шийки матки діагностовано генітальний герпес, у 28,8 % цитомегаловірус. У жінок даної групи виявлено тенденцію до збільшення частоти діагностики інфекцій таких як хламідіоз, мікоплазмоз, уреоплазмоз та гарднерельоз. В цілому у більшості хворих з ПВІ та легкою дисплазією (66,6 %) бактеріальна флора знаходилась в асоціаціях з вірусами та інфекційними агентами «нового покоління». Таким чином, одержані дані свідчать про несуттєві відмінності між показниками мікроекології шийки матки у хворих з ПВІ, що мають легку дисплазію або запальний тип мазка.

З метою порівняння нами обстежені жінки з ПВІ, які мали дисплазію шийки матки середнього ступеня важкості (CIN II). У хворих даної групи виявлено підвищення контамінації шийки матки не тільки грампозитивними коками, але і ентеробактеріями. Так зареєстровано високі показники висіву ешеріхій (36,3 %) та клебсієли (27,2 %). Також збільшилась частота виділення та концентрація в пробах з шийки матки ентерокока (31,8 %). Це може бути пов'язано з посиленням транслокації ентеробактерій з кишковика в слизову оболонку статевих шляхів за рахунок суттєвого порушення місцевого імунітета.

Про зниження колонізаційної резистентності слизової оболонки шийки матки у жінок з ПВІ та дисплазією шийки матки середнього ступеня важкості може свідчити значне статистично вірогідне зниження кількісних показників висіву захисної мікрофлори (лактобацил) - Ig 3,0 КУО/мл. Суттєвий дефіцит лактобактерій виявлено у 54,5% хворих, а їх відсутність у 22,7% обстежених.

Частота діагностики хламідіозу (31,8 %) та уреоплазмозу (18,1 %), генітального герпеса (50,0 %) у

жінок з ПВІ та СІВІ II перевищувала частоту цих збудників виявлену при обстеженні хворих з легкою дисплазією шийки матки. У жінок з ПВІ та з дисплазією шийки матки середнього ступеня важкості реєструвалась значна частота діагностики гарднерельозу - 40,9.

При обстеженні жінок з ПВІ та дисплазією шийки матки середнього ступеня важкості виявлено підвищення частоти реєстрації асоціативних форм інфікування (86,3 %). Показники вияву вірусно-бактеріальних асоціацій у жінок з ПВІ та важкою дисплазією перебільшували дані одержані у хворих з ПВІ та легкою дисплазією шийки матки. Представлені дані свідчать про значну питому вагу серед різних варіантів асоціацій вірусу папіломи людини зі збудниками «нового покоління» та гарднерелами.

Підсумовуючи результати отриманих результатів, можна стверджувати, що стан мікроекології шийки матки у хворих з ПВІ та дисплазією шийки матки середнього ступеня важкості характеризуються підвищенням рівня вірусного інфікування, збільшенням питомої ваги в загальному спектрі виділеної мікрофлори анаеробних бактерій, ентеробактерій та в суттєвому зниженні контамінації шийки матки захисною мікрофлорою.

**ВИСНОВКИ.** 1. Результати бактеріологічних досліджень свідчать, що у хворих з ураженням шийки матки формується патологічна контамінація слизової оболонки вірусами, збудниками інфекцій «нового покоління» (хламідії, мікоплазма, уреоплазма) та реєструється дисбаланс між представниками умовно - патогенної та захисної мікрофлори.

2. Встановлено залежність показників мікроекології шийки матки від типу цитологічних змін слизової оболонки. В групах жінок з запальним типом мазка та з легкою дисплазією в складі біоценозу домінують збудники герпетичної або цитомегаловірусної інфекції на фоні збільшення показників вияву грампозитивної кокової мікрофлори та дефіцита захисної мікрофлори.

3. В групі жінок з дисплазією шийки матки середнього ступеня важкості зареєстровано суттєве збільшення частоти діагностики хламідіоза, збільшення питомої ваги в спектрі виділеної мікрофлори анаеробних бактерій (гарднерела, мобілюнкус) та значне зниження рівня лактобацил.

4. Найбільшу частоту асоціативних форм контамінації шийки матки виявлено у жінок з папіломавірусною інфекцією та з дисплазією шийки матки середнього ступеня важкості.

5. Одночасне проведення цитологічного дослідження, тестування на виявлення ВПЛ та мікробіологічне дослідження підвищує ефективність цервікального скринінгу.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Подальші дослідження будуть спрямовані на розробку індивідуалізованих алгоритмів обстеження та моніторингу стану шийки матки у пацієнток репродуктивного віку за наявності папіломо вірусного інфікування.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / Киселев В. И. - Москва: Компания «Димитрейд График Групп», 2004. - 184 с.
2. Мазуренко М. М. Роль вирусов папилломы в канцерогенезе шейки матки / М. М. Мазуренко // Современная онкология. - 2003. - № 1. - С. 7-10.
3. Куевда Д. А. Современная концепция диагностики папилломавирусной инфекции: материалы Межрегиональной науч.-практ. конф. «Дерматовенерология в период реформирования здравоохранения и реализации национальных проектов», 22-23 мая 2007, Екатеринбург. - С. 112-113.
4. Перламутров Ю. Н. Современные подходы в терапии пациентов с папилломавирусной инфекцией гениталий / Ю. Н. Перламутров, Н. И. Чернова // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. - 2007. - № 2, - С. 15-19.
5. Scott M. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection / M. Scott, M. Nakagawa, A-B. Moscicki // Clin. Diagn. Lab. Immunol. - 2001. - N8. - P. 209-220.
6. Yang R. Papillomavirus capsid mutation to escape dendritic cell-dependent innate immunity in cervical cancer / R. Yang, CM. Wheeler, X. Chen [etal.] // J. Virology. - 2005. - N 79. - P. 6741-6750.

Отримано 18.02.2014