

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФЕРТИЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ И ОСОБЕННОСТЕЙ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ЭПИТЕЛИЯ ЭНДОЦЕРВИКСА НА ФОНЕ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

**С.В. Мураков, И.Г. Образцов, А.В. Вередченко,
Д.А. Пустовалов, С.А. Попков**

Кафедра акушерства и гинекологии
Стоматологический факультет
Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова
ул. Десятская, 20-1, Москва, Россия

А.И. Будаев

НУЗ Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко
на ст. Люблино ОАО «РЖД»
Спортивный проезд, 3, Москва, Россия, 109386

Р.Э. Кузнецов

23 гинекологическое отделение
Городская клиническая больница им. С.П. Боткина
2-й Боткинский пр-д, 5, Москва, Россия

Изучены фертильные свойства цервикальной слизи и особенности ультраструктуры эпителия эндоцервикса у 50 женщин репродуктивного возраста с эктопией шейки матки и хламидийным цервицитом в анамнезе (группа 1), у 50 пациенток с эктопией шейки матки и папилломавирусной инфекцией (группа 2) и у 30 пациенток с эктопией шейки матки без папилломавирусной инфекции и хламидийного цервицита в анамнезе (группа сравнения). Контрольную группу составили 30 здоровых женщин репродуктивного возраста. Установлено, что среди женщин с эктопией шейки матки и наличием двухфазного менструального цикла, у которых в анамнезе есть хламидийный цервицит, изменения фертильных свойств цервикальной слизи наблюдаются в 34% случаев, среди пациенток с эктопией шейки матки и папилломавирусной инфекцией — в 40% наблюдений. Выявленные нарушения свойств цервикальной слизи связаны с морфологическими изменениями цервикального эпителия на ультраструктурном уровне.

Ключевые слова: цервикальная слизь, эктопия шейки матки, ультраструктура, хламидийный цервицит, папилломавирусная инфекция.

Важнейшую роль в реализации репродуктивной функции играет цервикальный канал, поэтому патология шейки матки (ШМ) может служить кофактором нарушения фертильности. Установлено, что при урогенитальных инфекциях поражение ШМ сопровождается снижением местного иммунитета. Так, на фоне папилломавирусной инфекции (ПВИ) происходит уменьшение выработки секреторного иммуноглобулина А, что способствует изменению качества цервикальной слизи, влияющей на подвижность сперматозоидов [1]. Существуют убедительные данные о развитии на фоне хламидийной инфекции аутоиммунных процессов. При этом наблюдаются не только функциональные нарушения репродуктивной функции, но и вовлечение в процесс систем регуляции иммунологического гомеостаза цервикального канала и иммунокомпетентных клеток [2]. Но являются ли изменения в системе местного иммунитета единственным фактором, приводящим к нарушению 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 низкомолекулярных цитокератинов. Митозы в цилиндрическом эпителии при нормальных условиях не видны. Цервикальная слизь подвергается циклическим изменениям.

Под влиянием эстрогенной стимуляции эндоцервикальная секреция становится обильной, водянистой, щелочной, облегчающей спермальную пенетрацию. В течение лютеиновой фазы секрет скудный, густой, кислый, содержащий лейкоциты, представляющий барьер для сперматозоидов. Биохимический и структурный анализы показали, 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 заменяется плотной сетью, состоящей из мицеллярных мостиков, которые препятствуют пенетрации сперматозоидов [3].

Целью нашего исследования явилась оценка фертильных свойств цервикальной слизи и морфологических изменений цилиндрического эпителия ШМ на ультраструктурном уровне при нарушении этих свойств у женщин с ПВИ и у женщин с хламидийным цервицитом в анамнезе.

Материалы и методы. Физико-биологические свойства цервикальной слизи и тест пенетрации сперматозоидов изучались у 50 женщин репродуктивного возраста с эктопией ШМ и хламидийным цервицитом в анамнезе (группа 1) у 50 пациенток с эктопией ШМ и ПВИ (группа 2) и у 30 пациенток с эктопией ШМ без ПВИ и хламидийного цервицита в анамнезе (группа сравнения). Контрольную группу составили 30 здоровых женщин репродуктивного возраста. У всех женщин определяли цервикальное число (шеечный индекс) симптомов на основании исследования феномена папортника, симптомов «зрачка» и натяжения слизи, определения количества слизи. Для исследования цервикальной слизи забиралась при помощи спиретте на 14—16-й день менструального цикла. Свойства цервикальной

слизи оценивали по системе Inser (1970). Максимальная оценка каждого теста — 3 балла, минимальная — 0 баллов. Цервикальное число — 0—3 балла — свидетельствует о резком нарушении физико-биологических свойств цервикальной слизи, 4—6 баллов — об умеренном, 7—10 баллов соответствует норме, 10—12 баллов характеризуют усиленную секрецию. Тест пенетрации сперматозоидов (на предметном стекле) оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [4].

У всех обследуемых женщин измерялась базальная температура. У пациенток группы 1 хламидиоз был подтвержден методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических праймеров. Все больные группы 1 получили комплекс стандартной терапии хламидийного цервицита, после чего была установлена микробиологическая излеченность. Диагноз ПВИ у женщин группы 2 был подтвержден с помощью ПЦР.

Для морфологического исследования (на светооптическом и ультраструктурном уровнях) ткани ШМ у 130 больных с эктопией проводили ножевую биопсию ШМ (пациентки группы 1, группы 2 и группы сравнения).

Для электронно-микроскопического исследования кусочки ШМ размером 1—2 мм фиксировали в течение 2 ч в 2,4% растворе глутаральдегида на 0,1 М какодилатном буфере (рН 7,4). Затем отмывали несколько раз в растворе какодилатного буфера (рН 7,4) с добавлением 0,45 мг сахарозы на 1 мл буфера с последующей дофиксацией в 1% растворе OsO₄ на том же буфере в течение 1,5 ч при температуре 4 °С. Проводилась дегидратация восходящей концентрацией этилового спирта и пропиленоксида.

Проводили заливку в эпон-аралдитовую смесь по общепринятой методике и полимеризации полученных блоков при температуре 70 °С в течение 12 ч. Из каждого блока готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм с последующей окраской толуидиновым синим, изучали в световом микроскопе. Препараты использовали также для прицельного выбора для ультратомии. Ультратонкие срезы получали на ультратоме «КВ-8800» и контрастировали цитратом свинца. Полученные препараты изучались на электронном микроскопе.

Результаты и их обсуждение. По результатам измерения базальной температуры установлено, что у всех обследованных женщин наблюдался двухфазный менструальный цикл. У 17 (34%) женщин группы 1, 20 (40%) женщин группы 2 и у 2 (7%) женщин группы сравнения слизистая пробка ШМ характеризовалась измененными физико-биологическими свойствами (табл. 1).

Таблица 1

Физико-биологические показатели цервикальной слизи у обследованных больных

Группа	Объем цервикальной слизи, мл	Симптом «зрачка», баллы	Симптом папоротника, баллы	Симптом натяжения слизи, см	Цервикальное число, баллы
Группы 1 (n = 50), 2 (n = 50) и группа сравнения (n = 30)	2,7 ± 0,4	1,2 ± 0,05*	1,5 ± 0,2*	0,9 ± 0,15*	7,5 ± 0,5
Контрольная группа (n = 30)	2,6 ± 0,5	2,4 ± 0,2	2,5 ± 0,4	2,7 ± 0,02	10,2 ± 1,3

Примечание. * — разность показателей в основной и контрольной группах достоверна (p < 0,05).

При этом изменения свойств цервикальной слизи соответствовали таковым при монофазном менструальном цикле и достоверно не различались в основной группе и группе сравнения. Тест пенетрации сперматозоидов был также достоверно изменен у 17 (34%) женщин группы 1, 20 (40%) женщин группы 2 и у 2 (7%) женщин группы сравнения (табл. 2).

Таблица 2

Тест пенетрации сперматозоидов

Группа	Пенетрация сперматозоидов, баллы
Группы 1 ($n = 50$), 2 ($n = 50$) и группа сравнения ($n = 30$)	$0,98 \pm 0,5^*$
Контрольная группа ($n = 30$)	$2,8 \pm 0,7$

Примечание. * — разность показателей в основной и контрольной группах достоверна ($p < 0,05$).

При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов, взятых из области эктопии, в группах 1, 2 и группе сравнения отмечалось чередование участков выраженной пролиферации резервных клеток, их метаплазии в многослойный плоский эпителий с участками цилиндрического эпителия.

Во всех биоптатах отмечены дистрофические нарушения в эпителии, его базальной мембране и субэпителиальные изменения. Однако более глубокие необратимые изменения выявлены у больных групп 1 и 2, т.е. у женщин с изменениями физико-биологических свойств цервикальной слизи, характерными для монофазного менструального цикла.

На ультраструктурном уровне во всех биоптатах групп 1 и 2 в цитоплазме, бедной органеллами, на фоне выраженной вакуольной дистрофии постоянно отмечались миелиновые фигуры и капли жира, в отличие от биоптатов группы сравнения, где цитоплазма была богата митохондриями, рибосомами, отмечалась развитая эндоплазматическая сеть. На латеральных поверхностях находились единичные, короткие цитоплазматические выросты. Округлой формы ядро занимало почти всю цитоплазму. Межклеточные контакты были плотными, местами щелевидными.

В биоптатах больных групп 1 и 2, у которых наблюдались изменения цервикальной слизи, соответствующие таковым при монофазном менструальном цикле, межклеточные контакты были резко расширены с образованием полостей, часто заполненных отечной хлопьевидной массой и клеточным детритом. Базальная мембрана эпителия также претерпевала значительные изменения: отмечались набухания, извитость местами становилась расплывчатой, теряла свою типичную двухконтурность по сравнению с таковой у пациенток группы сравнения.

В биоптатах ШМ у женщин всех групп непосредственно под базальной мембраной и субэпителиально в более глубоких слоях наблюдались отек и диффузная воспалительная инфильтрация. В воспалительном инфильтрате преобладали лимфоциты, плазматические клетки. Кроме того, в биоптатах ШМ у пациенток групп 1 и 2 отмечались ярко выраженные склеротические изменения, кровоизлияния, а также необратимые дистрофические изменения в фибробластах и гладких мышечных клетках. В цитоплазме последних постоянно обнаруживали капли жи-

ра. Сами гладкие мышечные клетки были «замурованы» обширными полями набухших дезорганизованных коллагеновых волокон.

При этом в группе сравнения у женщин с неизменными свойствами цервикальной слизи в биоптатах не наблюдались склеротические изменения, а отмечалась лишь очаговая воспалительная инфильтрация, и единичные гладкие мышечные клетки были окружены тонкими прослойками соединительной ткани.

Таким образом, изменения ультраструктуры эпителия эндоцервикса и фертильных свойств цервикальной слизи, подобные тем, которые наблюдаются при монофазном менструальном цикле, могут быть обусловлены нарушенным локальным иммунитетом на фоне ПВИ или анамнестического хламидийного цервицита.

Выводы

1. У 34% женщин репродуктивного возраста с эктопией ШМ и хламидийным цервицитом в анамнезе 40% женщин репродуктивного возраста с эктопией ШМ и ПВИ слизистая пробка цервикального канала характеризуется измененными физико-биологическими свойствами, которые могут способствовать формированию шеечного фактора бесплодия.

2. Выявленные нарушенные фертильные свойства цервикальной слизи как у женщин с эктопией ШМ и хламидийным цервицитом в анамнезе, так и у женщин с эктопией ШМ и ПВИ связаны с морфологическими изменениями эпителия, его базальной мембраны и субэпителиального слоя, что, по-видимому, является одной из основных причин этих нарушений.

3. Выявленные ухудшения физико-биологических показателей цервикальной слизи необходимо учитывать при обследовании больных с бесплодием в случае наличия у них урогенитальных инфекций и сопутствующей эктопии ШМ, так как это может лежать в основе шеечного фактора бесплодия, и поэтому производить своевременную и адекватную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Кондратенко Н.Н. Папилломавирусное поражение шейки матки как фактор женского бесплодия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002.
- [2] Анискова И.Н. Влияние урогенитальной хламидийной инфекции на показатели фертильности супружеских пар, состоящих в бесплодном браке: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009.
- [3] Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. М.: МЕД пресс-информ. 2005.
- [4] Ferenczy A. Benign lesions of the cervix. Pathology of the female genital tract. New York, Heidelberg, Berlin, 1982.

REFERENCES

- [1] Kondratenko N.N. Papillomavirus-associated lesions of the cervix as a factor in female infertility: Author's abstract of PhD thesis in Med. Sci. M., 2002.
- [2] Aniskova I.N. Influence of urogenital chlamydial infection on fertility of infertile married couples. Author's abstract of PhD thesis in Med. Sci. M., 2009.
- [3] Prilepskaya V.N. Disease of the cervix, vagina and vulva. M.: MED press-inform, 2005.
- [4] Ferenczy A. Benign lesions of the cervix. Pathology of the female genital tract. New York, Heidelberg, Berlin, 1982. P. 136—155.

COMPARISON OF CERVICAL MUCUS FERTILE PROPERTIES AND ENDOCERVICAL EPITHELIUM ULTRASTRUCTURE IN PATIENTS WITH UROGENITAL INFECTIONS

**S.V. Murakov, I.G. Obratsov, A.V. Veredchenko,
D.A. Pustovalov, S.A. Popkov**

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov
Delegatskaya str., 20, Moscow, Russia, 127473

A.I. Budaev

N.A. Semashko Railway Clinical Hospital on Lublino Station OAS RR
Sportivnyy passway, 3, Moscow, Russia, 109386

R.Ed. Kuznetsov

S.P. Botkin Moscow City Clinical Hospital
2nd Botkinsky passway, 5, Moscow, Russia, 125284

The fertile properties of cervical mucus and the ultrastructure of endocervical epithelium were studied in 50 reproductive-aged women with cervical ectopia and previous history of chlamydial cervicitis (group 1), in 50 patients with ectopia and papillomavirus infection (group 2) and in 30 patients with ectopia without the papillomavirus infection and the history of previous chlamydial infection (a comparison group). A control group consisted of 30 healthy women of reproductive age. It was ascertained that 34% of females of the first and 40% of the second groups with two-phase menstrual cycle had the altered physicobiological properties of cervical mucus. The detected impairments of cervical mucus are associated with the ultrastructural changes in the cervical epithelium.

Key words: cervical mucus, ectopia of the cervix uteri, ultrastructure, chlamydial cervicitis, papillomavirus infection.