

УДК 618.146-002.446

С.И. Кулинич, Т.Н. Бурдуковская

ДИСПЛАЗИЯ ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

ГОУ ДПО ИИУВ (Иркутск)

В работе представлена частота дисплазий эпителия шейки матки разной степени тяжести у женщин, инфицированных туберкулёзом. Она составила 9,39 %, что в 2–3 раза больше литературных данных (2,2–5,4 %). Фактором инициации CIN является ПВИ на фоне высокой сексуальной активности и ИППП. Патология шейки матки у пациенток, инфицированных туберкулёзом, прогрессирует на фоне угнетения иммунитета и неспецифической резистентности организма, степень выраженности которого находится с прямой зависимости от тяжести заболевания. У женщин, инфицированных туберкулёзом с CIN2 и CIN3, отмечено уменьшение основной популяции лимфоцитов, достоверное увеличение IgM и снижение IgG, IgA в цервикальной слизи, а также увеличение ИЛ-1 и ФНОα в 3–5 раз. В лечении дисплазий эпителия шейки, кроме хирургических методов, должна быть включена антибактериальная, противовирусная и иммунокорректирующая терапия.

Ключевые слова: туберкулёз, дисплазия эпителия шейки матки

EPITHELIAL DYSPLASIA OF CERVIX IN YOUNG WOMEN INFECTED WITH TUBERCULOSIS

S.I. Kulinich, T.N. Burdukovskaia

State Institute of Physicians' Training, Irkutsk

An occurrence of cervix epithelial dysplasia of different severity in women infected with tuberculosis was presented in this work. The rate of that dysplasia amounted to 9,39 % that is 2–3 times higher than it was mentioned in printed data. Human Papilloma Virus infection caused by high sexual activity and sexually transmitted diseases are main factors of CIN triggering as well as a hyporesponsiveness. Cervix uteri pathology in patients infected with tuberculosis is progressing due to immunodepression and non specific resistance of body, a manifestation degree of which resides in a close relationship with severity of illness. A decrease of main lymphocytes population, positive and firm increase of IgM and a decrease of IgG, IgA in cervical mucus was noted in women infected with tuberculosis with CIN2 and CIN3 as well as 3–5 times increase of interleukin-1 of tumor necrosis factor. Antibacterial, antiviral and immuno-corrective therapy should be included in the process of management and treatment of epithelial cervix dysplasia besides surgical modalities.

Key words: tuberculosis, epithelial dysplasia of cervix uteri

Несмотря на существование в настоящее время четкой концепции о фоновых процессах, предраке и раке шейки матки (РШМ), а также надежного и доступного тестового контроля (цитологический метод исследования и кольпоскопия), РШМ до настоящего времени остается актуальной проблемой в гинекологии [7, 9]. По данным международного агентства по изучению рака (МАИР), в 2005 г. в мире было зарегистрировано 470 600 новых случаев РШМ и более 200 000 смертей. В настоящее время четко прослеживается увеличение заболеваемости в группе женщин до 40 лет, особенно заметное повышение — до 29 лет (ежегодно на 2,1 %) [2, 3, 5, 6].

Несмотря на снижение заболеваемости инвазивными формами рака шейки матки [1], в течение двух последних десятилетий наметилась тенденция к нарастанию заболеваемости дисплазией и РШМ молодых женщин, инфицированных туберкулёзом [11]. По данным ВОЗ, треть населения планеты инфицирована туберкулезом. Туберкулез уносит больше жизней, чем любая другая инфекция. В нашей стране ежегодно регистрируется 75–85 тысяч впервые выявленных больных туберкулезом, 75 % из которых приходится на трудоспособную часть населения. Темпы роста заболеваемости у мужчин и женщин почти равны. Наиболее пораженными являются женщины трудоспособного возраста 20–39 лет [5, 12].

Рост заболеваемости туберкулёзом и значительное повышение сексуальной активности молодёжи, обусловленные, главным образом, социальными мотивами, привели к широкому распространению генитальной HPV-инфекции, которой отводится в настоящее время центральная этиологическая роль в возникновении неоплазий шейки матки [14, 15, 17, 18, 19]. В ряде работ было показано, что в дополнение к HPV-инфекции требуются другие факторы для развития цервикальной неоплазии, наиболее значимыми из которых являются раннее начало половой жизни (до 16 лет), частая смена половых партнеров [1] и иммунодефицитные состояния организма [17].

Целью нашего исследования явилось определение частоты дисплазии эпителия шейки матки среди молодых женщин, инфицированных туберкулёзом, выявление факторов и кофакторов риска инициации процесса дисплазии, взаимосвязи неоплазий с HPV и другой ИППП, а также общеклиническое и иммунологическое исследование пациенток с дисплазией шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Иркутского областного противотуберкулёзного диспансера с октября 2004 г. по февраль 2006 г. Для выяснения распространенности дисплазии эпителия шейки матки у тубинфицированных женщин г. Иркутска изучили частоту CIN у 830 женщин, больных туберкулёзом различной локализации. На основе эпидемиологического исследования

выявляли распространенность заболевания, основные факторы риска, особенности клинического течения.

Сбор анамнеза производился посредством анонимного анкетирования. У больных, обратившихся ранее, анкетные данные были дополнены информацией, полученной из медицинской документации, о перенесенных ранее гинекологических и венерических заболеваниях. Обследование включало гинекологический осмотр, бактериоскопическое исследование мазков для идентификации вагинальной микрофлоры, при необходимости — бактериологическое исследование. Все исследуемым была проведена кольпоскопия шейки матки, а также произведено взятие мазков с поверхности экто- и эндоцервикса для цитологической диагностики диспластических изменений эпителия шейки матки и цитологических признаков HPV-инфекции, прицельная биопсия. У больных с цитологически диагностированной дисплазией эпителия шейки матки было проведено определение и типирование ДНК HPV полимеразной цепной реакцией (ПЦР).

Анализировали общеклинические параметры периферической крови на анализаторе «ONYX» (Couter, USA). Уровни поверхностных антигенов лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, CD2 определяли с использованием моноклональных антител и лазерного проточного цитофлюориметра. Циркулирующие иммунные комплексы определяли методом преципитации. Фагоцитарный показатель оценивали по степени фагоцитарной активности нейтрофилов. Определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G в цервикальной слизи проводилось на иммунодиффузионных планшетах фирмы «Реафарм» (Москва). В основе метода лежит одномерное радиальное иммунодиффузия в геле по Манчини.

Нами были выделены три группы больных. Первая группа — 78 больных, инфицированных туберкулёзом, с дисплазией эпителия шейки матки. У 24 больных патологией цервикального эпителия была слабая дисплазия, у 34 — умеренная, у 20 — тяжелая. Вторая группа включала 40 женщин с дисплазией эпителия шейки матки без туберкулёза различной локализации.

Для выявления изменений в иммунном статусе при CIN шейки матки в качестве контроля были использованы данные, полученные при обследовании 30 женщин гинекологически и соматически здоровых на момент обследования (третья группа — контрольная).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 830 женщин, инфицированных туберкулёзом, у 78, по данным кольпоскопии, цитологии и прицельной биопсии, была выявлена дисплазия эпителия шейки матки различной степени тяжести. Таким образом, установлено, что частота дисплазии эпителия шейки матки среди тубинфицированных женщин г. Иркутска составила в выборке 9,39 %, что больше, чем в общей популяции (4–5 %).

У 70 из 78 больных CIN (89,8 %) диспластические изменения МПЭ сочетались с признаками HPV-инфекции.

Давность туберкулеза у пациентов 1 группы составила до 5 лет, туберкулезные очаги локализовались в почках, лёгких, костях.

Между группами не найдено достоверных различий по возрасту и паритету. Средний возраст в обеих группах составил $26,0 \pm 2,3$ года; нерожавшие в 1 группе — 50 (64,1 %), во 2 — 23 (57,9 %); рожавшие в 1 группе — 28 (35,9 %), во 2 — 15 (38 %). Средний возраст начала половой жизни: I группа — $16,0 \pm 1,0$ лет, II группа — $17,5 \pm 1,6$ лет. Обращает на себя внимание тот факт, что все пациентки, включенные в I и II группу, начали половую жизнь в возрасте 18 лет и ранее. В I группе 66 человек из 78 (84,6 %) имели более 3 половых партнеров, во II — 31 (79 %), тогда как в III группе такового было только 13 (42,1 %).

Установлено, что в I и во II группе практически не использовались презервативы в качестве средства контрацепции, что подтверждает точку зрения о преимущественно половом пути передачи инфекции и объясняет высокую частоту ассоциации вирусной инфекции с ИППП. Так, 52 из 78 пациенток I группы (66,7 %) имели другие ИППП, в частности: трихомониаз был выявлен у 40 (51,3 %) женщин, бактериальный вагиноз — у 20 (25,6 %), уреаплазмоз — у 10 (12,8 %), хламидиоз — у 4 (5,1 %). Во II группе сопутствующие ИППП были выявлены у 25 (62 %).

Полученные данные свидетельствуют о том, что главным фактором риска заражения ВПЧ и развития дисплазии эпителия шейки матки у молодых женщин, инфицированных туберкулезом, с различной патологией шейки матки, является характер половых связей. Риск инфицирования значительно возрастает при раннем начале половой жизни и увеличении числа половых партнеров для женщин, не использующих барьерные методы контрацепции.

Все пациентки I группы имели те или иные отклонения в общеклинических показателях периферической крови, 73 % пациенток имели неправильное распределение лейкоцитов, относительные или относительные и абсолютные гранулоцитоз и лимфопению. У некоторых из них было отмечено также неправильное распределение эритроцитов и тромбоцитов. 10 (25 %) пациенток II группы имели неправильное распределение лейкоцитов и эритроцитов, гранулоцитоз и лимфопению.

При изучении субпопуляционного состава лимфоцитов было отмечено, что во II группе у больных слабой и умеренной дисплазией шеечного эпителия количество отдельных субпопуляций лимфоцитов не имело статистически значимых отличий от показателей контрольной группы женщин ($p > 0,05$). В свою очередь, при тяжелой дисплазии наблюдалось снижение содержания Т- и В-лимфоцитов, несущих различные антигены. В частности, выявлено уменьшение

численности CD3+, CD4+ и CD22+ -клеток ($p < 0,001$). Количество Т-лимфоцитов, несущих маркеры CD8+ и CD16+, оставалось на уровне здоровых людей ($p > 0,05$). Эти изменения клеточного состава лимфоцитов отразились на иммунорегуляторном соотношении CD4+ / CD8+ : $1,0 \pm 0,1$ при дисплазии тяжелой степени против $1,2 \pm 0,1$ в контрольной группе ($p < 0,001$).

Анализируя показатели клеточного иммунитета в I группе, мы отметили выраженное снижение общего числа Т-клеток (в тыс. в 1 мкл) и их субпопуляций по сравнению с контрольной группой здоровых женщин. Диспластические изменения шейки матки всех стадий сопровождалось прогрессивным снижением Т- и В-лимфоцитов: уменьшение количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+) и зрелых В-лимфоцитов (CD22+) ($p < 0,001$) соответственно степени тяжести патологического процесса. Число Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов (CD8+) и естественных киллеров (CD16+) было также снижено (рис. 1).

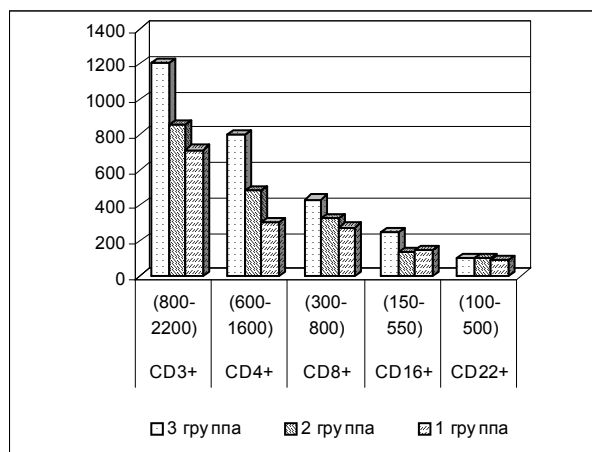


Рис. 1. Содержание субпопуляций лимфоцитов у больных с дисплазией шейки матки.

При определении уровней основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови (мг %) у женщин с дисплазией шейки матки в I и II группах количество иммуноглобулина А — основного иммуноглобулина, обеспечивающего защитные механизмы слизистых оболочек, — было несколько выше, чем в контрольной группе здоровых женщин. В концентрации иммуноглобулинов М достоверных различий по отношению к здоровым не выявлено. Обращает на себя внимание факт, что при анализе показателей иммуноглобулинов сыворотки крови у пациенток в I группе выявлено достоверное снижение Ig G (рис. 2).

Таким образом, содержание основных популяций лимфоцитов (общих Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, Т-хелперов, Т-супрессоров и В-клеток) у больных с CIN в среднем ниже, чем в группе здоровых женщин. В группе женщин, инфицированных туберкулезом, с дисплазией эпителия шейки матки обнаружен значительный дефицит содержания основных популяций и субпо-

пуляций лимфоцитов и снижение иммуноглобулинов класса G.

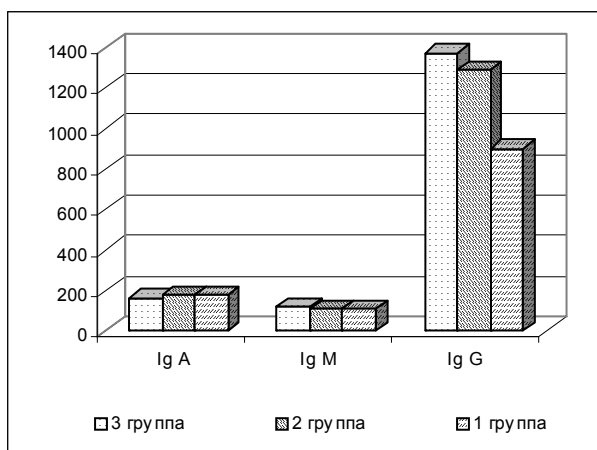


Рис. 2. Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови (мг %) у больных с CIN.

Проведенный анализ указывает на существенные изменения периферической крови пациенток инфицированных туберкулёзом с дисплазией шейки матки. Изменения носят однонаправленный и системный характер и в совокупности могут рассматриваться как иммунологические критерии онкологической «настроенности» внутренней среды организма у этих женщин.

При исследовании ИЛ-1, ФНОа и sIgA в цервикальной слизи было выявлено, что содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA) (мкг/мл) в цервикальной слизи у пациенток в I группе с CIN1 и CIN2 было повышено до $298,73 \pm 23,1$ и $301,27 \pm 24,3$, а уровень sIgA у больных с тяжелой дисплазией был понижен ($34,68 \pm 2,47$). У пациенток II группы с CIN1 и CIN2 показатели не имели статистически значимых отличий от контрольной группы женщин ($p > 0,05$), у женщин с CIN3 было отмечено незначительное повышение sIgA ($254,76$) (рис. 3).

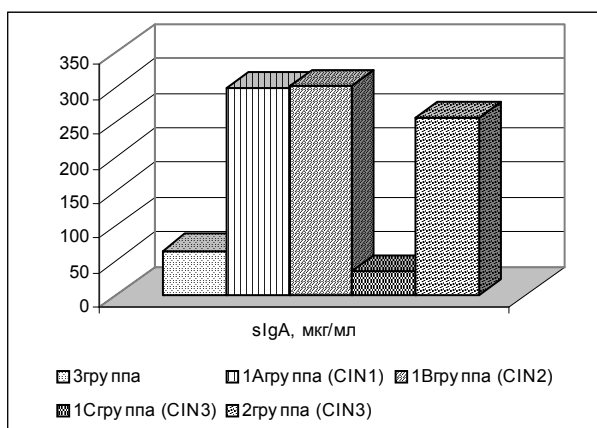


Рис. 3. Содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA) (мкг/мл) в цервикальной слизи.

Количество ИЛ-1 и ФНОа (пкг/мл) в слизи цервикального канала у больных слабой дисплазией шейки матки в I группе не отличалось от по-

казателей здоровых женщин. Увеличение концентрации этих цитокинов было отмечено в случае средней и тяжелой дисплазии. Уровень ИЛ-1 при дисплазии средней и тяжелой степени возрастал в 3,02 и 4,05 раза, ФНОа — соответственно в 4,4 и 5,3 раз по сравнению с контрольной группой.

У пациенток в II группы с CIN3 было отмечено увеличение концентрации ИЛ-1 и ФНОа в 2,0 и 3,1 раза соответственно (рис. 4).

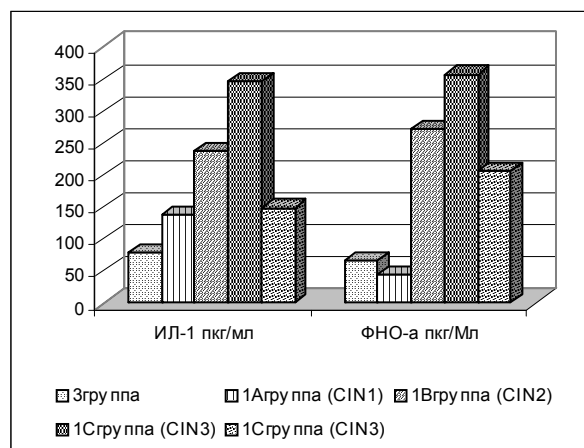


Рис. 4. Количество ИЛ-1 и ФНОа (пкг/мл) в слизи цервикального канала у больных дисплазией шейки матки.

Концентрация иммуноглобулинов в цервикальной слизи (г/л) у женщин инфицированных туберкулёзом с CIN1 составила: IgA — $0,95 \pm 0,09$, IgG — $5,12 \pm 1,24$ и IgM — $0,59 \pm 0,08$, данные не отличались от показателей у здоровых женщин (IgA — $0,93 \pm 0,09$, IgG — $4,65 \pm 1,23$ и IgM — $0,60 \pm 0,2$). В группе женщин с CIN2 наблюдалось уменьшение уровней IgA ($0,78 \pm 0,12$) и IgG ($3,87 \pm 1,25$) и незначительное увеличение в цервикальной слизи IgM ($0,83 \pm 0,23$).

У пациенток в I группе с тяжелой дисплазией эпителия шейки матки мы обнаружили достоверное снижение IgA ($0,08 \pm 0,02$) и IgG ($2,37 \pm 0,9$), а также увеличение IgM ($2,35 \pm 0,8$).

Количество иммуноглобулинов в цервикальной слизи у женщин II группы (женщины без туберкулёза) с CIN1 и CIN2 не отличалось от показателей у здоровых женщин (IgA — $0,89 \pm 0,09$, IgG — $5,26 \pm 1,24$ и IgM — $0,52 \pm 0,08$). В группе женщин с CIN3 наблюдалось уменьшение уровней IgA ($0,48 \pm 0,12$) и IgG ($2,87 \pm 1,25$) и незначительное увеличение в цервикальной слизи IgM ($1,18 \pm 0,23$) (рис. 5).

Таким образом, частота дисплазией эпителия шейки матки у женщин, инфицированных туберкулёзом, составила 9,39 %, что в 2–3 раза больше литературных данных (2,2–5,4 %). Фактором инициации CIN является ПВИ на фоне высокой сексуальной активности и ИППП.

Патология шейки матки у пациенток, инфицированных туберкулёзом, прогрессирует на фоне угнетения иммунитета и неспецифической резистентности организма, степень выраженности которого находится с прямой зависимости от

тяжести заболевания. У женщин, инфицированных туберкулёзом с CIN2 и CIN3, отмечено уменьшение основных популяции лимфоцитов, достоверное увеличение IgM и снижение IgG, IgA в цервикальной слизи, а также увеличение ИЛ-1 и ФНОα в 3–5 раз.

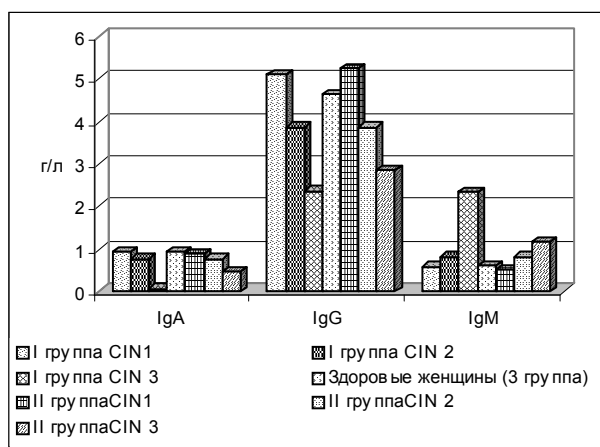


Рис. 5. Концентрация иммуноглобулинов в цервикальной слизи у пациенток с CIN в сравнении со здоровыми женщинами.

Полученные данные делают обоснованным применение иммунокоррекции в сочетании с другими методами лечения шейки матки, и в первую очередь, у больных со сниженными показателями клеточного и гуморального иммунитета. Женщины с дисплазией эпителия шейки матки, инфицированные туберкулёзом, нуждаются в комплексном лечении с активным радикальным иссечением очагов поражения лазером и проведением этиотропной терапии: противовирусной, антибактериальной, иммунокорригирующей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Рак шейки матки / Я.В. Бохман, У.К. Лютра. — Кишнев, 1991. — 248 с.
2. Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. — М.: ГУРОНЦ им. Блохина, 2004.
3. Кулаков В.И. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий женщин и их значение для скрининга рака шейки матки / В.И. Кулаков // Гинекология. — 2000. — № 1 (2). — С. 4–8.
4. Максимов С.Я. Комбинированное лечение рака шейки матки / С.Я. Максимов, К.А. Гусейнов

// Практическая онкология. Избранные лекции под ред. С.А. Тюляндина и В.П. Моисеенко. — СПб.: Центр ТОММ, 2005.

5. Максимов С.Я. Комбинированное лечение РШМ / С.Я. Максимов, К.А. Гусейнов // Практик. онкол. — 2002. — № 3 (3).

6. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг / В.И. Новик // Практик. онкол. — 2002. — № 3 (3).

7. Прилепская В.Н. Патология шейки матки. Диагностические возможности цитологического скрининга / В.Н. Прилепская, Н.И. Кондриков, Т.Н. Бебнева // Акуш. и гинекол. — 1999. — № 3. — С. 45–50.

8. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция нижних отделов гениталий, клиника, диагностика, лечение: Дис. ... докт. мед. наук / С.И. Роговская. — 2003.

9. Харитонов Т.В. Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения / Т.В. Харитонов // Совр. онкол. — 2005. — С. 7.

10. American Cancer Society Guideline for early detection of cervical neoplasia and cancer // CA Cancer Clin. — 2002. — N 52. — P. 342–362.

11. Barrasso R. Combination therapy with CPT-11 and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer / R. Barrasso, T. Nishida // Brit. J. Cancer. — 2002. — P. 81.

12. Cervical Cancer control, priorities and directions // Int. J. Cancer. — 2004. — N 108. — P. 329–333.

13. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0 / J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani et al. // IARC Cancer Base. — Lyon: IARC Press, 2001. — N 5.

14. IARC cervix cancer screening meeting. — 2004.

15. Management of a patient with an abnormal cervical smear, clinical practice guidelines. — France: Economic Evaluation Department, 2002.

16. Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. — Atlanta: CDC, 1999.

17. Prevention of genital papillomavirus infection // Report to Congress. — CDC, 2004.

18. Rose P.G. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation / P.G. Rose // Semin. Oncol. — 1994. — N 21 (1).

19. Schiffman M.H. «Cervical cancer» Cancer Management: A Multidisciplinary Approach / M.H. Schiffman, H. Zur Hausen, A.P. Kudelka. — Melville, NY: PRR, 2002.