

**О.В. Палійчук***Черкаський обласний  
онкологічний диспансер,  
Черкаси, Україна***Ключові слова:** *хламідійна  
інфекція, дисплазія епітелію  
шийки матки, полімеразна  
ланцюгова реакція.*

21–23 березня 2001 року під егідою Національної академії наук України та за сприяння Благодійного фонду «Єдність проти раку» відбулася IV Республіканська науково-практична конференція молодих онкологів України «СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ОНКОЛОГІЇ», присвячена 10-й річниці незалежності України. За рішенням Оргкомітету краді доповіді з клінічної онкології були рекомендовані до публікації в журналі «Онкологія». Наведене оригінальне дослідження розпочинає серію таких публікацій.

## ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЇ ХЛАМІДІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ З ФОНОВИМИ, ДИСПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ТА З ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНИМ РАКОМ ШИЙКИ МАТКИ

**Резюме.** *Проведено комплексне обстеження (кольпоскопія, цитологічне дослідження, полімеразна ланцюгова реакція — ПЛР) 117 жінок віком від 17 до 64 років. За допомогою методу ПЛР здійснено якісне виявлення *Chlamydia trachomatis* та інших збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, у мазках з цервікального каналу та шийки матки. Визначено асоціацію хламідійної інфекції (моно- та мікстинфекції) з помірно вираженою та важкою дисплазією епітелію шийки матки переважно у жінок віком 25–35 років, які ведуть активне статеве життя. Обговорюється роль уrogenітальних інфекцій у прогресуванні диспластичних змін епітелію та у виникненні раку шийки матки.*

### ВСТУП

За останнє десятиріччя хламідійна інфекція, яка є причиною багатьох захворювань жіночої статевої сфери, стала об'єктом особливої уваги. За даними ВООЗ, хламідіоз входить у «вісімку» найпоширеніших захворювань, що передаються статевим шляхом (трихомоніаз, хламідіоз, ураження вірусами папілом людини, гонорея, ураження вірусом простого герпесу, ВІЛ-інфекція, сифіліс, м'який шанкр), і набуває характеру «тихої епідемії» [4], тому актуальність проблеми діагностики та лікування цієї інфекції стрімко зростає. Поширення інфікованості хламідіями деякі автори [4–9] пов'язують зі зміною загального мікробного фону внаслідок більш частого використання антибіотиків та широкого застосування гормональних і внутрішньоматкових контрацептивних засобів, що змінюють біоценоз організму, його імунологічний та ендокринний статус, а також впливають на структурно-метаболічний стан епітелію шийки матки, зумовлюючи розвиток у ньому патологічних процесів. Враховуючи тропність хламідій до циліндричного епітелію шийки матки, їх властивість зберігатись в епітелії протягом багатьох місяців, а також беручи до уваги статевий шлях передачі інфекції, В.М. Прилепська [5] вважає ектопію епітелію шийки матки фактором ризику зараження хламідійною інфекцією. Оскільки найвища частота ектопії епітелію шийки матки відзначається у жінок молодого віку

(до 24 років), вони найбільш схильні до ураження уrogenітальним хламідіозом. Тривала хламідійна інфекція у  $2/3$  випадках має безсимптомний або малосимптомний перебіг, який часто призводить до розвитку спайкового сальпіngoофориту та до безпліддя [10]. Деякі дослідники пропонують розглядати інфікування хламідіями як потенціальний фактор ризику розвитку дисплазій і раку шийки матки, при цьому останнім часом збільшилась кількість доказів можливого зв'язку хламідійної інфекції з виникненням цервікальної інтраепітеліальної неоплазії — CIN (cervical intraepithelium neoplasia) [3, 8, 11]. Метою нашого дослідження було визначення особливостей проявів уrogenітальної хламідійної (моно- або мікст-) інфекції за даними клінічних і кольпоскопічних методів дослідження у жінок різного віку та співставлення цих даних з результатами цитологічного дослідження.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 117 пацієнток віком від 17 до 64 років, 105 (89,74%) з яких — репродуктивного віку. Матеріалом дослідження були мазки із цервікального каналу та з зони перехідного епітелію, які одержували за допомогою шіточок «Accellon-multi», фіксували за допомогою Нікіфорова та фарбували за методикою Папаніколау. Ступінь диспластичних змін епітелію шийки матки оцінювали за загальноприйнятою кла-

сифікацією, запропонованою Richart у 1968 р. [3, 13]. Для діагностики інфекцій статевих органів використовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), яку проводили за стандартним прописом [7].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх 117 обстежених діагностовано хламідійну інфекцію. «Чистий» хламідіоз виявлено у 75 (64,1%) хворих (група I), мікстинфекцію — у 42 (35,9%) пацієнток, з яких у 23 (19,7%) виявлено асоціацію *Chlamydia trachomatis* з уреоплазмою, мікоплазмою, трихомонадою (група ІА), у 19 (16,2%) — асоціацію хламідіозу з інфікуванням вірусами герпесу: цитомегаловірусом (CMV), вірусами простого герпесу (VHS), які склали групу ІВ (табл. 1). Згідно з даними таблиці, хламідійну моноінфекцію найчастіше діагностували у жінок віком 16–35 років (62 випадки, 53%), а мікстинфекцію — у пацієнток віком 26–35 років: 31 випадок (26,5%), в тому числі в групі ІА — 19 (16,2%), в групі ІВ — 12 (10,3%).

Таблиця 1

Характеристика груп пацієнток за віком та збудниками інфекції

| Вік (роки) | Загальна кількість обстежених | Групи хворих |      |            |      |            |      |
|------------|-------------------------------|--------------|------|------------|------|------------|------|
|            |                               | I            |      | ІА         |      | ІВ         |      |
|            |                               | Абс. число   | %    | Абс. число | %    | Абс. число | %    |
| 16–20      | 11                            | 8            | 6,8  | 2          | 1,7  | 1          | 0,8  |
| 21–25      | 18                            | 15           | 12,8 | 1          | 0,9  | 2          | 1,7  |
| 26–30      | 45                            | 29           | 24,8 | 11         | 9,4  | 5          | 4,3  |
| 31–35      | 25                            | 10           | 8,6  | 8          | 6,8  | 7          | 6,0  |
| 36–40      | 5                             | 5            | 4,3  | 0          | 0,0  | 0          | 0,0  |
| 41–45      | 7                             | 4            | 3,4  | 1          | 0,9  | 2          | 1,7  |
| Старше 46  | 6                             | 4            | 3,4  | 0          | 0,0  | 2          | 1,7  |
| Всього     | 117                           | 75           | 64,1 | 23         | 19,7 | 19         | 16,2 |

Обстежені жінки скаржилися на серозно-гнійні виділення із статевих шляхів (у групі I — 32 (27,4%), у групі II — 17 (14,5%)), періодичний біль унизу живота (у групі I — 19 (16,2%), у групі II — 13 (11,1%)). Первинне або вторинне безпліддя виявлено у 5 (4,3%) пацієнток групи I та у 6 (5,1%) групи II. У 20 (17,1%) обстежених відзначено безсимптомний перебіг захворювання — відсутність будь-яких скарг (у групі I — у 14 (12%), у групі II — у 6 (5,1%)) (табл. 2). За даними літератури [2, 5, 6], у первинному вогнищі хламідійної інфекції виникають набряк та гіперемія слизових оболонок з можливою десквамацією епітелію, лейкоцитарною та лімфоїдною інфільтрацією, що може призвести до виникнення простих ектопій та справжніх ерозій. Але хламідійна уrogenітальна інфекція не обмежується ділянкою первинного інфікування, а поширюється з цервікального каналу у верхні відділи статевих

Таблиця 2

Патологічні процеси статевих органів при хламідійній інфекції

| Група хворих | Всього | Кількість хворих                      |  |           |          |   |
|--------------|--------|---------------------------------------|--|-----------|----------|---|
|              |        | Хронічний цервіцит, хронічний кольпіт | Хронічний ендометрит, хронічний сальпінгофорит | Безпліддя |          | Безсимптомний перебіг («німа» інфекція) |
|              |        |                                       |  | первинне  | вторинне |   |
| I            | 75     | 37                                    | 19   | 3         | 2        | 14                                      |
| ІА           | 23     | 9                                     | 9  | 0         | 3        | 2                                       |
| ІВ           | 19     | 8                                     | 4  | 1         | 2        | 4                                       |
| Всього       | 117    | 54                                    | 32   | 4         | 7        | 20                                      |
| %            | 100    | 46,15                                 | 27,35  | 3,42      | 5,98     | 17,09                                   |

шляхів. Тому найбільш частими проявами хламідійної інфекції в обстежених були хронічний ендометрит та хронічний кольпіт (46,2%); хронічний сальпінгофорит та ендометрит діагностовано у 27,4% хворих, що супроводжувалось безпліддям у 9,4% випадків (табл. 2). Слід відмітити, що незважаючи на наявність хламідійної моно- або мікстинфекції клінічна картина захворювання не мала специфічних ознак у жодної з пацієнток. Це ускладнює правильну діагностику інфекційного ураження шийки матки та призначення адекватного лікування.

Під час кольпоскопічного обстеження [1] визначали ектопію шийки матки (23 випадки — 19,7%), справжню ерозію (21 — 18,0%), ендометрит (41 — 35,0%), просту лейкоплакію (2 — 1,7%), поля дисплазії епітелію (6 — 5,1%) та атипові зони трансформації (2 — 1,7%). У 22 (18,8%) хворих шийка матки мала кольпоскопічно нормальний вигляд (табл. 3).

Таблиця 3

Результати кольпоскопічного обстеження у пацієнток з хламідійною інфекцією

| Показник   | Без патологічних ознак | Ектопія | Справжня ерозія | Проста лейкоплакія | Поля дисплазії | Атипова зона трансформації |
|------------|------------------------|---------|-----------------|--------------------|----------------|----------------------------|
| Абс. число | 22                     | 23      | 21              | 2                  | 6              | 2                          |
| %          | 18,8                   | 19,7    | 18,0            | 1,7                | 5,1            | 1,7                        |

З нашої точки зору, особливо важливими є результати співставлення інфекційних уражень з диспластичними змінами епітелію шийки матки (табл. 4). У 8 (6,8%) обстежених виявлена нечітко виражена дисплазія (CIN I), у 28 (23,9%) — помірна (CIN II), у 25 (21,3%) — різко виражена (CIN III); *Ca in situ* діагностовано у 3 (2,6%) пацієнток. Результати цитологічного дослідження мазків в обстежених з нормальною кольпоскопічною картиною були такі: без атипії клітин — 4 (3,4%), запалення з атипією клітин — 5 (4,3%), хронічний запальний процес — 2 (1,7%), CIN I — 3 (2,6%), CIN II — 5 (4,3%), CIN III — 3 (2,6%) випадки. Аналіз частоти випадків дисплазій епітелію та *Ca in situ* шийки матки залежно від типу інфекційного процесу виявив деякі відмінності між моно- та мікст- (хламідійно-вірусною) інфекцією. Дисплазію різного ступеня та *Ca in situ* було виявлено у 42 (56,0%) хворих з 75 групи I; у 28 (66,7%) з них діагностовано CIN I–II, у 14 (33,3%) — CIN III (31,0%) або *Ca in situ* (2,3%). За наявності мікстинфекції статевих шляхів загальна частота дисплазій епітелію шийки матки та *Ca in situ* мало відрізнялась від такої при «чистому» хламідіозі: у 12 (52,2%) пацієнток з 23 групи ІА, у

Таблиця 4

Розподіл результатів цитологічних досліджень матеріалу з шийки матки та цервікального каналу пацієнток з хламідійною інфекцією

| Група хворих | Цитологічний діагноз |                  |                  |         |           |           |                   |
|--------------|----------------------|------------------|------------------|---------|-----------|-----------|-------------------|
|              | Без атипії           | ХЗП <sup>1</sup> | ХЗП <sup>2</sup> | CIN I   | CIN II    | CIN III   | <i>Ca in situ</i> |
| I            | 8 (6,8) <sup>3</sup> | 13 (11,1)        | 12 (10,3)        | 7 (5,9) | 21 (17,9) | 13 (11,1) | 1 (0,9)           |
| ІА           | 2 (1,7)              | 2 (1,7)          | 8 (6,8)          | 1 (0,9) | 7 (6,0)   | 4 (3,4)   | 0 (0,0)           |
| ІВ           | 0 (0,0)              | 3 (2,6)          | 6 (5,1)          | 0 (0,0) | 0 (0,0)   | 8 (6,8)   | 2 (1,7)           |
| Всього       | 10 (8,5)             | 18 (15,4)        | 26 (22,2)        | 8 (6,8) | 28 (23,9) | 25 (21,3) | 3 (2,6)           |

<sup>1</sup> Хронічний запальний процес з атипією; <sup>2</sup> хронічний запальний процес без атипії клітин; <sup>3</sup> в дужках наведено частоту (у %) встановлення відповідного діагнозу по відношенню до загальної кількості обстежених (117).

10 (52,6%) з 19 — групи ІВ. Розподіл за цитологічними діагнозами в групі ІА був близький до такого в групі І (CIN I—II — 8 (66,7%), CIN III — 4 (33,3%) випадки). В групі ІВ (хламідіоз в асоціації з CMV, VHS) CIN I—II не були діагностовані ( $P_{I-IV} < 0,05$ ), у 8 (80%) хворих з 10 встановлено діагноз CIN III ( $P_{I-IV} < 0,05$ ), у 2 (20%) — Ca *in situ* ( $P_{I-IV} > 0,05$ ). Помірну і значно виражену дисплазію у групі І визначали у жінок віком 21–35 років і старше 41 року, у групі ІА — у віці 26–35 і 41–45 років; у групі ІВ виявлена лише значно виражена дисплазія у пацієнток віком 16–35 років. У групі І Ca *in situ* виявлений у хворої віком 27 років, групі ІВ — у пацієнток 29 та 63 років. При подальшому гістологічному дослідженні біоптатів шийки матки хворих з CIN III та Ca *in situ* був виявлений 1 (1,6%) випадок інтраепітеліального раку шийки матки.

Згідно з даними літератури [4–6, 12], наявність мікробних асоціацій сприяє кращій адаптації хламідій до внутрішньоклітинного паразитування, підсилює патогенні властивості кожного з представників цієї асоціації. Інфіковані проміжні та поверхневі шари епітелію зазнають еозинофільної та нейтрофільної інфільтрації, при цьому порушується своєчасна його ексофоліація. Тому виникає значна альтерація поверхневих відділів епітелію і компенсаторно прискорюється поділ клітин проміжного шару. Лише тоді хламідії та інші інфекційні агенти проникають у більш глибокі шари епітелію (базальний та парабазальний), внаслідок чого порушуються процеси диференціювання та правильний розвиток епітеліальних шарів, що й формує дисплазію. За несприятливих умов у клітині-хазяїні інтенсивність розмноження хламідій знижується, в результаті чого виникає латентна персистенція (рівновага між паразитом і хазяїном). Збудник інфекції помірно розмножується в цитоплазматичних включеннях, а клітина не втрачає здатності до поділу і таким чином утворюються інфіковані дочірні генерації клітин. Тому можна припустити, що персистентна інфекція підвищує ризик виникнення важких форм дисплазії [11]; наші результати підтверджують подібне припущення. Якщо клітини з CIN I та II уражені хламідіями і в подальшому зберігають можливість поділу, то виникає CIN III, а потім з'являється клон малігнізованих клітин та розвивається рак шийки матки. Але для остаточного підтвердження цих ланок патогенезу раку шийки матки необхідні подальші комплексні дослідження.

Результати досліджень дозволяють зробити висновки, що жінки з виявленою під час профоглядів хламідійною інфекцією (моно- або в асоціації з іншими збудниками) входять до групи підвищеного ризику розвитку дисплазії епітелію шийки матки. Збудники уrogenітальних інфекцій можуть відігравати роль кофактора, який спричинює прогресування диспластичних змін епітелію. Тому пацієнтки з хламідійною інфекцією статевих шляхів і запальними та диспластичними змінами епітелію шийки

матки підлягають поглибленому та динамічному обстеженню, тривалому лікуванню, враховуючи особливість *Chlamydia trachomatis* тривалий час зберігатися у циліндричному епітелії шийки матки.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Коханевич ЄВ, Ганіна КП, Суменко ВВ. Кольпоцервікоскопія. Атлас. Київ: Вища шк, 1997. 49 с.
2. Козаченко ВП. Диагностика и лечение эпителиальных дисплазий шейки матки. В: Материалы Европейской школы онкогинекологов. Москва, 1997. 85 с.
3. Мельник АН. Цитоморфологическая диагностика опухолей. Киев: Здоров'я, 1983: 89–119 с.
4. Погодин ОК. Хламидийная инфекция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Петрозаводск, 1998. 166 с.
5. Прилепская ВН. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Москва, 1999. 427 с.
6. Прилепская ВН. Заболевания шейки матки. Клинические лекции. Москва, 1997. 85 с.
7. Романенко ВН, Свистунов ИВ, Лавриненко ОА. ПЦР: принципы, достижения, перспективы использования в диагностике урогенитальных инфекций. Лаб диагностика 1998; (4): 45–51.
8. Рудакова ЕБ, Кононов АВ, Возникевич ИГ. Проллиферативная активность эпителия шейки матки при инфекциях, передаваемых половым путем. Акушерство гинекология 1995; (1): 48–50.
9. Савичева АМ, Башмакова МА. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия (под ред. ЭК Айламазяна). Н. Новгород, 1998. 182 с.
10. Пирогова ВИ, Коник АП, Хураны Лубна. Репродуктивная функция женщин при хроническом течении смешанной хламидийной инфекции. В: Сб науч тр междунар симп «Бесплодие: ВРТ-2000» Киев, 1999. 150 с.
11. Суханова АА. Сучасні погляди на роль інфекційного чинника у виникненні та розвитку CIN. Вісн Асоціації акушерів-гінекологів України 1999; (3): 9–14.
12. Кондриков НИ, Ежова ЛЕ, Прилепская ВН, Устюжанина ЛА. Структурные изменения шейки матки при хламидийной и смешанной урогенитальной инфекции. В: Тез 2-го съезда Междунар Союза Ассоциации Патанатомов. Москва, 1999: 155–8.
13. Хмельницкий ОК. Цитологическая и гистологическая диагностика опухолей шейки и тела матки. С.-Петербург: Сор-тис, 2000. 336 с.

## ASSOCIATION OF CHLAMYDIOUS INFECTION WITH BACKGROUND, DYSPLASTIC PROCESSES AND WITH INTRAEPITHELIAL UTERINE NECK CANCER

O. V. Paliychuk

**Summary.** The paper presents findings of a complex examination (including colposcopy, cytological examination, and polymerase chain reaction (PCR)) of 117 women aged between 17 and 64. With the help of PCR, *Chlamydia trachomatis* and other infectious agents that are transmitted amphipathically were detected qualitatively in the smears from the cervical canal. An association between the chlamydiosis infection (mono or mixed infections) and abstainious or severe dysplasia of the uterine neck epithelium was disclosed primarily in sexually active women between 25 and 35 years of age. The paper discusses the role of urogenital infections in the progression of dysplastic changes in the epithelium and in the development of uterine neck cancer.

**Key Words:** chlamydiosis infection, dysplasia of uterine neck epithelium, polymerase chain reaction.