DOI: 10.21802/gmj.2017.3.14
УДК 618.146-006.6-039.11-036-07-08

Матвійків Н. І.

Зміни факторів місцевого імунітету у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки та доброякісними пухлинами яєчників

Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО (зав.кафедри – проф. Макарчук О. М.)
«Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Завданням даного дослідження стало вивчення показників місцевого імунітету у взаємозв'язку з гормональним станом організму жінок із доброякісними пухлинами яєчників та фоновими захворюваннями шийки матки.

Матеріали та методи дослідження. Було провели дослідження у 40 пацієнток із доброякісними пухлинами яєчників та фоновими захворюваннями шийки матки концентрації основних гонадотропних та стероїдних гормонів у динаміці оваріально-менструального циклу, а також окремих факторів місцевого імунітету прозапальних цитокінів та секреторного sIgA.

Результати дослідження та їх обговорення. У другу фазу оваріально-менструального циклу встановлено достовірне (у 3,0 раза) зниження концентрації прогестерону та відносна гіпоестрогенемія (у 1,5 раза проти даних контролю). Ановуляція виявлена в 40,0% спостережень, недостатність жовтого тіла – у 62,5% жінок. Оцінка концентрації sIgA дозволила відмітити поряд із гіперсекрецією прозапальних цитокінів підвищення цього показника проти даних контролю в половини жінок досліджуваної групи, при наявності хронічного запального процесу хронічних цервіцитах та вагінітах, кандидозі та вірусному ураженні – поряд із активацією прозапальних цитокінів депресію синтезу sIgA.

Висновки. Зміни місцевого імунітету у жінок із доброякісними пухлинами яєчників та фоновими захворюваннями шийки матки супроводжуються порушенням гормонального фону та асоціацією дисадаптивних змін в системі місцевого імунітету, що проявляється коливанням рівня sIgA в секреторну фазу менструального циклу та збільшенням синтезу прозапальних цитокінів. Результати проведених досліджень дозволили відмітити, що в значної частини жінок із доброякісними пухлинами яєчників та фоновими захворюваннями шийки матки поряд із активацією синтезу прозапальних цитокінів достовірне підвищення концентрації секреторного IgA, що підтверджує розвиток гострих запальних реакцій на фоні наявного гормонального дисбалансу. У пацієнток із передраковими захворюваннями шийки матки відмічена тенденція до депресії синтезу показників slgA, не суттєве пригнічення місцевого імунітету, особливо характерне для CIN на фоні ВПЛ-інфекції. Все вищесказане є підтвердженням формування вторинного імунодефіциту у цієї категорії пацієнток.

Ключові слова: фонові захворювання шийки матки, доброякісні пухлини яєчників, показники місцевого імунітету, гормональний дисбаланс.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Недостатність імунної системи в жінок із дисгормональними захворюваннями відображається на особливостях клінічного перебігу та результатах лікування і також є однією і провідних причин загострення процесу. Стійкі зміни в системі імунітету призводить до формування імунодефіциту, який є фоном для хронізації запальних змін та рецидивів [2,3,5].

Виходячи із вищевикладеного, у сучасних умовах ведення пацієнток із порушеною функцією яєчників, набуває більшої значимості профілактика, формування груп ризику щодо імовірного рецидивування, рання діагностика із комплексною оцінкою імунного статусу, поетапне лікування з проведенням адекватної спрямованої імунокорекції та відновлення оваріально-менструального циклу [1,6]. Так, як саме система місцевого імунітету є «першою лінією» у захисті організму від різних збудників, то порушення, передусім функції локальних протимікробних бар'єрів, сприяє виникненню, поширенню та хронізації інфекційного процесу і як наслідку ініціації проліферативних змін епітелію цервікального каналу та піхвової частини шийки матки [2,5,7]. Порушення синтезу гонадотропних та статевих гормонів у жінок із доброякісними пухлинами яєчників та фоновими захворюваннями шийки матки, і як наслідок, зміна гормональної насиченості епітелію піхви як органа-мішені були підставою для проведених нами досліджень, висвітлених у розділах цієї наукової роботи. Напрямки досліджень, які ми визначили, – це вивчення мікробіоценозу піхви і показники місцевого імунітету, оскільки стан цих систем безпосередньо пов'язаний із гормональним гомеостазом організму та органа-мішені – слизової піхви [1,2,4,5].

Метою роботи стало вивчити рівень окремих показників місцевого імунітету як маркерів оцінки механізмів імунного захисту у взаємозв'язку зі станом гормонального гомеостазу в жінок із доброякісними пухлинами яєчників та фоновими захворюваннями шийки матки.

Матеріал і методи дослідження

Згідно з метою та завданням дослідження ми вважали за доцільне вивчення стану гормонального гомеостазу на основі оцінки рівня стероїдних (естрадіол, прогестерон та тестостерон) та білкових (лютеінізуючого гормону (ЛГ), фолітропін та пролактин) гормонів у сироватці крові 40 жінок із доброякісними пухлинами яєчників та фоновими захворюваннями шийки матки в порівняння з даними контрольної групи у 20 соматично здорових жінок. Обстеження проводили в першу (5-7-й дні) та в другу фазу (21-23-й дні) менструального циклу з використанням методу імуноферментного аналізу. Оцінка концентрації sIgA та окремих показників цитокінового профілю (IL-1, IL-6, фактору некрозу пухлин (TNF)) у цервікальному слизі пацієнток із доброякісними пухлинами яєчників та фоновими захворюваннями шийки матки проводилася методом імуноферментного аналізу за стандартними методиками. Отримані дані оброблені методом варіаційної математичної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

Обстеження на генітальні інфекції проводилось при первинному зверненні та у динаміці лікування. Практично у всіх жінок, включених у дослідження, було діагностовано ВПЛ (32,5%), ЦМВ (15,0%), хламідії та уреоплазма (17,5%), мікоплазма та інші, у різних комбінаціях інфекційні чинники. Порушення в мікробіоценозі піхви супроводжувалося зниженням місту лактобацил та біфідобактерій.

Результати дослідження ЛГ на 5-7-й день менструального циклу у цієї категорії пацієнток були достовірно вищими на 36,02%, ніж у здорових жінок ($p>0,05$). При цьому співвідношення концентрацій ЛГ/ФСГ у контрольній групі становило 1,1, а в групі жінок із доброякісними пухлинами яєчників та фоновими захворюваннями шийки матки, – 1,9, що свідчить про значні порушення продукції гонадотропних гормонів у даної категорії пацієнток вже в першій фазі оваріально-менструального циклу. Співвідношення E_2/Пр - у 1,6 раза менше, ніж аналогічний показник у контрольній групі, що також є опосередкованим свідченням порушення гормонального балансу вже в першій фазі оваріально-менструального циклу. У жінок із доброякісними пухлинами яєчників та фоновими захворюваннями шийки матки ми також спостерігали тенденцію до підвищення концентрації пролактину до (3864,82±22,20) мМОg/л проти (238,64±19,22) мМОg/л, що перевищувало показники в контрольній групі в 1,6 раза ($p<0,05$). Концентрація тестостерону перевищувала контрольні показники у 1,5 раза. Вказані

результати є свідченням помірної фонової гіперпролактинемії та гіперандрогенемії у цієї категорії пацієнток.

Найбільш виражені достовірні (p<0,05) зміни концентрацій гонадотропних та статевих гормонів у пацієнток із доброякісними пухлинами яєчників та фоновими захворюваннями шийки матки були нами виявлені в другу фазу оваріально-менструального циклу, із достовірними показниками в 67,5% жінок. У цієї категорії пацієнток концентрація ЛГ була вірогідно підвищена в 2,4 раза, ФСГ – у 1,4 раза зі зростанням співвідношення ЛГ/ФСГ у 1,6 раза (p<0,05). Поряд з цим, на 21-23 день оваріально-менструального циклу спостерігалося підвищення концентрації естрадіолу (у 1,5 раза, p<0,05) на фоні значного зниження концентрації прогестерону (в 3,0 раза, p<0,05), а також зберігалася тенденція до збільшення концентрації пролактину та тестостерону.

Овуляторні цикли були відмічені в 24 (60,00%) жінок, серед яких недостатність жовтого тіла – у 15 (62,50%) жінок, ановуляція була виявлена в 16 (40,00%) жінок із доброякісними пухлинами яєчників та фоновими захворюваннями шийки матки, при цьому в 7 (43,75%) випадках на фоні гіперестрогенії, у 9 (56,25%) - на фоні гіпоестрогенії.

Аналіз показників концентрації sIgA у слизовому вмісті здорових пацієнток виявив широкий розмах індивідуальних показників, середній рівень яких складав (52,18±2,2) мг/л. У досліджуваній групі в 21 піцієнток (52,5%) із доброякісними пухлинами яєчників та фоновими захворюваннями шийки матки середній показник sIgA виявився на 32,43% підвищеним проти даних контролю (p<0,05), максимальні показники sIgA (до 80,26±2,08) мг/л відмічено в 13 пацієнток (32,5%), що характеризує найбільший ступінь напруження місцевого імунітету та високий рівень інфікування в зазначеної категорії жінок. У 19 пацієнток (47,5%) було встановлено низькі рівні sIgA. Вміст у цервікальному слизі slgA як одного із показників місцевого імунітету характеризується варіабельністю, залежить певною мірою від віку, фази менструального циклу, форми запального ураження репродуктивного тракту. [1,2,7] Відмічено також підвищений вміст IL-1β (у 2,4 раза), IL-6 (у 4 рази), TNF (у 6 разів), особливо при рецидивуванні фонових захворювань шийки матки. Слід вказати, що тривалі перебігаючі хронічні запальні захворювання в нашому дослідженні супроводжувалися депресією синтезу slgA, показники якого були в 1,5 раза нижчими від даних контролю при діагностиці хронічного цервіциту та вагініту, особливо асоційованих із вірусною інфекцією, кандидозом та уреаплазмозом, що відображає пригнічення місцевого імунітету. У пацієнток із передраковими захворюваннями шийки матки відмічена тенденція до депресії синтезу показників slgA, значне пригнічення місцевого імунітету, особливо характерне для CIN на фоні ВПЛ-інфекції.

Враховуючи дані літературних джерел, в яких проводиться паралель між вагомим відсотком дисбіозу піхви та станом місцевого імунітету [1,6], слід схилятися до думки, що вагоме збільшення концентрації секреторного імуноглобуліну А в 32,5% пацієнток із доброякісними пухлинами яєчників та фоновими захворюваннями шийки матки знаходиться під постійним впливом ендокринної системи. Тобто, sIgA можна вважати опосередкованим показником фізіологічної адаптації місцевих механізмів захисту та своєрідним маркером змін у системі регуляції адаптаційних процесів. Тому в рутинній практиці доцільним є одночасне проведення стандартних методів обстеження жінок із патологією шийки матки та оцінка рівня прозапальних цитокінів і slgA, що значно розширене уявлення щодо тканинних процесів, стану локального гомеостазу, обмінних і проліферативних механізмів та є обґрунтуванням для вибору терапевтичних технологій і прогнозування наслідків лікування та термінів реабілітації.

Висновки

Отримані дані свідчать, що зміни місцевого імунітету в жінок із доброякісними пухлинами яєчників та фоновими захворюваннями шийки матки супроводжуються порушенням гормонального фону та асоціацією дисадаптивних змін у системі місцевого імунітету, що проявляється коливанням рівня sIgA в секреторну фазу ОМЦ та збільшенням синтезу прозапальних цитокінів. Результати проведених досліджень дозволили відмітити, що в значної частини жінок із доброякісними пухлинами яєчників та фоновими захворюваннями шийки матки поряд із активацією синтезу прозапальних цитокінів достовірне підвищення концентрації секреторного IgA, що підтверджує розвиток гострих запальних реакцій внаслідок реалізації дії інфекційного фактора на фоні наявного гормонального дисбалансу. У пацієнток із передраковими захворюваннями шийки матки відмічена тенденція до депресії синтезу показників slgA, значне пригнічення місцевого імунітету, особливо характерне для CIN на фоні ВПЛ-інфекції. Все вищесказане є підтвердженням формування вторинного імунодефіциту в цієї категорії пацієнток.

Перспективним є вивчення впливу гормонального дисбалансу на зміни показників факторів місцевого захисту слизової сечостатевого тракту.

Література

1. Вознесенская Н.В. Секреция SIgA в цервикальной слизи у женщин с заболеваниями шейки матки / Н.В. Вознесенская, И.В. Кожемятова, В.С. Трубников // Материалы 44-й межрегиональной научно-практической конференции «Развитие системы здравоохранения и аспекты здорового образа жизни».- Ульяновск, 2009. – С. 84.

2. Вознесенская Н.В. Диагностическая значимость метода изучения морфологии цервикальной слизи для оценки уровня гормональной насыщенности в динамике менструального цикла / Н.В. Вознесенская, И.В.Кожемятова, М.Л.Албутова // Материалы Всероссийской конференции «Инновационные технологии ранней диагностики и лечения в медицинской практике».- Ульяновск, 2009. – С. 84-89.

3. Воробйова Л.І. Стан та проблеми онкогінекології в Україні / Л.І. Воробйова // Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2006. – С. 110-114.

4. Григорян О.Р. Роль эндогенных половых стероидов в генезе предраковых заболеваний и рака шейки матки при эндокринопатиях / О.Р.Григорян, Ж.А.Ужегова, Е.Н. Андреева // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т.53, №2. – С. 15-19.

5. Жук С.И. Состав микрофлоры кишечника и влагалища у женщин раннего репродуктивного возраста на фоне дисгормональных расстройств / С.И.Жук, Е.А.Ночвина // Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2006. – С. 273-276.

6. Кулаков В.И. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников / В.И. Кулаков, Р.Г. Гатаулина, Г.Т. Сухих - М.: Триада-Х, 2005 - 256 с.

7. Трубникова Л.И. Секреция sIgA в цервикальной слизи у женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки / Л.И.Трубникова, Н.В. Вознесенская, И.В.Кожемятова //Медицинский альманах. Акушерство и гинекология.- Н.-Новгород, 2009.- №4(9). – С. 134.

N.I. Matviykiv

Changes in Local Immunity Factors in Women with Pre-Existing Cervical Disease and Benign Ovarian Tumors

Department of Obstetrics and Gynaecology, Institute of Neonatal Medicine (Head of the Department - prof. O.M. Makarchuk)

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Abstract. **The objective** of the research was to study the indices of local immunity in relation to the hormonal state of the body in women with benign ovarian tumors and pre-existing cervical diseases.

Materials and methods. The concentration of major gonadotropic and steroid hormones during the female ovarian and menstrual cycle, as well as individual local immunity factors of proinflammatory

cytokines and secretory immunoglobulin A was studied in 40 patients with benign ovarian tumors and pre-existing cervical diseases.

Results and discussion. In the second phase of the ovarian and menstrual cycle, a significant reduction (by 3.0 times) in the concentration of progesterone and relative hypoestrogenism (by 1.5 times as compared to the control data) were found. Anovulation was observed in 40.00% of cases and corpus luteum deficiency syndrome was diagnosed in 62.5% of women. The assessment of secretory immunoglobulin A concentration allowed us to note (along with the hypersecretion of proinflammatory cytokines) an increase in this marker in half of the examined women in the presence of chronic cervicitis and vaginitis, candidiasis and viral lesion - along with the activation of proinflammatory cytokine depression of secretory immunoglobulin A synthesis as compared to the control data.

Conclusions. Local immunity changes in women with benign ovarian tumors and pre-existing cervical diseases are accompanied by abnormalities of the hormonal profile and the association of maladaptive changes in the system of local immunity manifested by fluctuations in the level of secretory immunoglobulin A during the secretory phase of the menstrual cycle and an increase in proinflammatory cytokine synthesis. The results of the conducted study allowed us to note a significant increase in the concentration of secretory immunoglobulin A along with the activation of proinflammatory cytokine synthesis in most women with benign ovarian tumors and pre-existing cervical diseases which confirms the development of acute inflammatory reactions on the background of the existing hormonal imbalance. In patients with pre-cancerous cervical diseases, there was a tendency toward depression of secretory immunoglobulin A synthesis, a significant inhibition of local immunity, especially typical for cervical intraepithelial neoplasia on the background of human papillomavirus infection. All the aforementioned data confirm the formation of secondary immunodeficiency in this category of patients.

Keywords: pre-existing cervical diseases; benign ovarian tumors; local immunity indices; hormonal imbalance.

Надійшла: 24.07.2017
Завершено рецензування: 29.09.2017
Прийнята до друку: 29.09.2017

DOI: 10.21802/gmj.2017.3.12
УДК: 616.36-002+618.2-07

Матейко Г.Б., Матвісів М.В.

HBV-інфекція і вагітність

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»
Кафедра дитячих інфекційних хвороб (зав. каф. – проф. Г. Б. Матейко)
м. Івано-Франківськ, Україна
e–mail: maranammv@gmail.com

Резюме. Вступ. На сьогоднішній день проблема HBV-інфекції у вагітних жінок залишається актуальною і однією з найважливіших для медичної науки та охорони здоров'я, оскільки її можна розглядати як материнсько-плодову інфекцію.

Мета роботи – вивчити перебіг HBV-інфекції у вагітних жінок в залежності від тривалості захворювання, ступеня вірусемії та активності гепатиту з врахуванням термінів гестації.

Матеріали і методи дослідження.

Спостерігали за перебігом вагітності у 142 жінок з HBV-інфекцією віком 18-35 років. Визначали серологічні маркери та вірусне навантаження (ВН) гепатиту В (ГВ), а також вміст АЛТ, АСТ, тимолову пробу, рівень білірубіну в сироватці крові в кожному триместрі вагітності.

Результати дослідження.

У вагітних жінок з HBV-інфекцією найчастіше діагностували носійство HBsAg, значно рідше реплікативні стадії (96 і 46 відповідно).

Клінічна картина імуноактивної фази хронічної HBV-інфекції характеризувалася малосимптомністю без порушень пігментного обміну та проявів мезенхімально-запальної реакції. Переважав мінімальний ступінь цитолізу, який не залежав від ступеня вірусемії. У жінок з імунотолерантною фазою цитолізу впродовж вагітності не спостерігали.

У вагітних з реплікативною стадією HBV-інфекції та низьким ступенем вірусемії ВН зростало на 1-2 log порівняно з II і III триместрами, а в жінок з високою вірусемією – на 2-3 log.

У більшості жінок-носіїв HBsAg переважав середній ступінь вірусемії, а в решти – не визначався. Упродовж всієї вагітності імунотолерантна фаза хронічної HBV-інфекції перебігала латентно і не трансформувалася в імуноактивну фазу.

Висновок. Таким чином, діагноз хронічної HBV-інфекції верифікували до вагітності в 2,8 %, а під час вагітності – 97,2 % жінок. У них переважає носійство HBsAg (67,6 %), а реплікативні форми реєструються в 32,4 % пацієнток. Особливістю реплікативних форм є субклінічний (65,3 %) і безсимптомний (34,7 %) перебіг з невисоким ВН (В 10^5 коп/мл), яке в більшості випадків (91,3 %) зростає перед пологами на 1-2 log і супроводжується низькою активністю гепатиту, без порушення пігментного обміну.

Ключові слова: HBV-інфекція, вагітні жінки.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Останніми роками вірусні гепатити (ВГ) стали великою не тільки медичною, але й соціально-економічною проблемою. За різними оцінками, на земній кулі близько 2 млрд. людей інфіковано вірусом гепатиту В (ВГВ) та 300-450 млн. хворих на хронічний ГВ (ХГВ), які є постійним джерелом інфекції [7, 8, 9].

В Україні серед дорослого населення частота виявлення носіїв HBsAg становить у середньому 2,2 %, а частота інфікування вагітних ВГВ перевищує 18 % [1, 2].

Важливою особливістю вікової структури хворих на ХГВ дорослих є переважання осіб молодого репродуктивного віку (19-29 і 30-39 років), що сприяє подальшій активізації статевого шляху передачі ВГВ, росту інфікованості вагітних жінок, більш інтенсивному перинатальному зараженню новонароджених дітей [6].

Проблема HBV-інфекції є однією з найбільш актуальних