

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ МІСЦЕВОГО ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ЦЕРВІКАЛЬНОГО КАНАЛУ В ПРОЦЕСІ ВИКОРИСТАННЯ ЖІНКАМИ ВНУТРІШНЬОМАТКОВОГО КОНТРАЦЕПТИВУ

Т.В. МАТЬОХА, В.К. ЛІХАЧОВ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Резюме. Проведен аналіз змінених показателів місцевого гуморального імунітету у жінок-носітель внутриматочного контрацептива в процесі його використання. Значено, що у неінфікованих інфекцією, передаючоюся половим путем (ИППП), жінок в динаміці використання контрацептива в течение 12 місяців спостерігається достовірне збільшення концентрацій імуноглобулінів в слизи цервікального каналу (особливо IgA і G). У інфікованих ИППП жінок в результаті використання внутриматочної контрацепції виникає дефіцит sIgA і IgA з підвищенням рівнів IgG і IgM. Проведене лікування ИППП, яке передшестує введенню ВМК, сприяє поверненню місцевого гуморального імунітету цервікального каналу до умов функціонування, характерних для здорових жінок.

Ключові слова: цервікальний канал, імуноглобуліни, інфікування, внутриматочна контрацепція.

Summary. The changes of indexes of the local humoral immunity in women using the intrauterine contraceptives were studied. It was observed that the contraction of immunoglobulins in mucus of the cervical canal (especially IgA and G) was increased in the uninfected by sexual ways women using the contraceptives during 12 months. It was appeared the deficiency of sIgA and IgA with elevated level of IgG and IgM in the infected by sexual ways women using the intrauterine contraceptives. Women infected by sexual ways were treated before introduction of the intrauterine contraceptives. It promoted to renew the functioning of the local humoral immunity of the cervical canal.

Key words: cervical canal, immunoglobulins, infectioning, intrauterine contraceptives.

ВНУТРІШНЬОМАТКОВА контрацепція (ВМК), яка базується на введенні у порожнину матки спеціальної спіралі, є сучасним методом запобігання небажаних вагітності [1].

Нааявність мідьмісного стороннього тіла в порожнині матки та «вусиків» ВМК в просвіті цервікального каналу шийки матки сама по собі призводить до змін діяльності клітинної та гуморальної ланок місцевого імунітету [2, 3].

Канал шийки матки є основним імунологічним бар'єром, який відділяє колонізовану мікробами піхву від стерильної порожнини матки [4, 5]. Локальна імунна відповідь у вигляді продукції антитіл може реалізуватися при безпосередньому контакті антигена із слизовою оболонкою [5, 6]. Синтез імуноглобулінів, що здійснюється місцевими лімфоїдними елементами, відносно незалежний від загальної гуморальної відповіді [5]. Відомо, що головним специфічним механізмом для захисту поверхні слизової оболонки є продукція антигенспецифічного секреторного IgA, який шляхом зв'язування з бактеріями, вірусами та іншими антигенами запобігає їх адгезії до поверхні слизової оболонки [4, 5]. Секреторна система імуноглобуліну класу А також впливає на процеси адсорбції та адгезії мікробних клітин до епітелію слизових оболонок, протидіє проникненню мікробів в тканини: імуноглобуліни класу G активні проти бактерій, вірусів та найпростіших, фіксують комплемент та відіграють головну роль при вторинній імунній відповіді; імуноглобуліни класу M ефективно аглютинують бактерії, віруси, крім цього, запускають комплемент-залежний цитоліз [4].

В нечисленних роботах, присвячених дослідженню місцевого гуморального імунітету цервікального каналу, немає одностайної думки щодо змін концентрацій імуноглобулінів в цер-

вікальному слизі при інфікуванні внутрішніх статевих органів інфекцією, що передається статевим шляхом (ІПСШ). Так, дослідники виявили як зростання рівнів sIgA та IgG [7], так і зменшення їх концентрацій [8]. Практично відсутні роботи, присвячені динаміці місцевої гуморальної відповіді при застосуванні ВМК неінфікованими й інфікованими ІПСШ жінками.

Тому метою нашого дослідження було вивчення місцевого гуморального імунітету цервікального каналу у жінок-носіїв ВМК до введення контрацептиву та в динаміці його використання.

Матеріали та методи

Для дослідження з метою подальшого введення внутрішньоматкового контрацептиву (Multi-loud Cu-375) було обстежено 90 жінок віком від 19 до 36 років.

Згідно з Наказом МОЗ України № 503 від 28.12.2002 року всім пацієнткам було проведено стандартне обстеження. Групи обстежених формувались залежно від наявності збудників ІПСШ (*Ch. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *Herpes simplex* 2 типу; «Рекомбіслайд» ЛАБ-діагностика, Москва).

Контрольну групу (КГ) склали 30 здорових жінок, у яких не виявлено збудників ІПСШ, при нормальних показниках клінічних аналізів крові та сечі, бактеріоскопії піхвового мазка, що відповідає I-II ступеню чистоти.

До групи порівняння (ГП) увійшли 30 жінок-носіїв ВМК, які були відібрані із 142 жінок, яким в загальному порядку після обстеження, згідно з вимогами Наказу МОЗ України № 503 було введено ВМК Multi-loud Cu-375. Ціх 142 жінок після введення ВМК було в порядку скринінгу обстежено на наявність хламідій, уреоплазм, мікоплазм та ВІГ 2-го типу; 30 пацієнок, у яких було ви-

виявлено один чи декілька збудників інфекції, і складала групу порівняння. Жінки цієї групи, почувуючи себе повністю здоровими, не маючи клінічних ознак запальних процесів внутрішніх статевих органів, при нормальних аналізах крові й сечі, бактеріоскопії I-II типу, від запропонованого лікування виявлених збудників ПІСШ письмово відмовились, але дали згоду на проведення подальших досліджень місцевого гуморального імунітету в динаміці використання ВМК (на 3- та 12-му місяцях).

Основну групу (ОГ) складала 30 жінок, у яких виявлено один чи декілька збудників ПІСШ. Жінкам цієї групи, з їх згоди, проводили етіопатогенетичне лікування до введення ВМК. Воно включало загальне та місцеве застосування індуктора інтерферогенезу циклоферону, системні антибактеріальні засоби з високою ефективністю дії проти виявлених збудників (вісьпрафен, левофлоксацин), метронідазол, протимікозні препарати, гепатопротектори, вітаміни. Одночасно проводилось лікування статевого партнера. Ефективність лікування, оцінена через 6 тижнів після його завершення, становила 76,7%. ВМК було введено тільки тим 23 жінкам, у яких настала елімінація збудників ПІСШ.

Групи порівняння й основна були однорідними за структурою інфікованості.

Концентрацію імуноглобулінів класів А, М, G та секреторного IgA (sIgA) визначали в змивах слизу первікального каналу шийки матки (які проводились в період овуляції) за методом радіальної імунодифузії за Mancini та співавт. (1965) зі стандартними антисироватками до імуноглобулінів А, М, G; окремо ставили реакцію з антисироваткою до sIgA («Микрофлора» при НДІ ім. Г.Н. Габричевского МЗ РФ, Москва) [9].

Дослідження проводились тричі у жінок КГ (до введення ВМК, через 3 та 12 місяців його використання), двічі – у пацієнок ГП (на 3- та 12-му місяцях використання ВМК) та чотири рази – у жінок ОГ (до та після лікування, що передувало введенню ВМК, на 3- та 12-му місяцях використання ВМК).

Статистичне опрацювання даних проводили з розрахунком середньоарифметичної та похибки середньої. Достовірність розбіжностей визначали з використанням t-критерію Ст'юдента [10].

Результати досліджень та їх обговорення

Із 60 жінок, у яких було виявлено збудники ПІСШ, у 9 (15,0%) було виявлено моноінфекцію (хламідію), у 51 (85,0%) – мікст-інфекцію, найчастіші комбінації якої складала: хламідії у поєднанні з мікоплазмою та уреоплазмою – у 23 (45,1%), хламідії в поєднанні з мікоплазмою – у 13 (25,5%), хламідії з уреоплазмою – у 10 (19,6%), хламідії з вірусом простого герпесу 2 типу – у 5 (9,8%) жінок.

Результати досліджень концентрацій імуноглобулінів в первікальному слизі у жінок-носіїв ВМК наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Клас Ig, г/л	Концентрація імуноглобулінів (г/л) в слизі первікального каналу у жінок-носіїв ВМК											
	До введення ВМК		На 3-му місяці носіння ВМК			На 12-му місяці носіння ВМК			На 12-му місяці носіння ВМК			
	КГ (n=30)	ОГ до лікування (n=30)	КГ (n=24)	ГП (n=26)	ОГ (n=20)	КГ (n=15)	ГП (n=17)	ОГ (n=14)	р ₁	р ₂	р ₃	р ₄
sIgA	0,86±0,05	0,49±0,03 р ₁ <0,001	1,03±0,06 р ₁ <0,001	0,64±0,04 р ₁ <0,001	0,90±0,002 р ₁ , р ₂ <0,001	0,77±0,1	0,25±0,02 р ₁ <0,001	0,66±0,04 р ₁ >0,05 р ₂ <0,001				
IgA	0,05±0,006	0,37±0,02 р ₁ <0,001	0,14±0,008	0,49±0,04 р ₁ <0,001	0,40±0,02 р ₁ <0,001 р ₂ >0,05	0,11±0,01	0,20±0,01 р ₁ <0,001	0,28±0,02 р ₁ <0,001 р ₂ <0,002				
IgM	0	0,16±0,008	0,05±0,007	0,15±0,007 р ₁ <0,001	0,10±0,007 р ₁ , р ₂ <0,001	0,01±0,01	0,18±0,01 р ₁ <0,001	0,03±0,002 р ₁ >0,05 р ₂ <0,001				
IgG	0,49±0,03	1,48±0,1 р ₁ <0,001	1,86±0,09	1,91±0,1 р ₁ >0,5	1,44±0,1 р ₁ <0,001 р ₂ <0,01	0,94±0,1	2,20±0,2 р ₁ <0,001	1,31±0,1 р ₁ , р ₂ <0,001				

Примітка: р₁ – достовірність розбіжностей з показниками КГ; р₂ – достовірність розбіжностей між показниками у інфікованих жінок (ОГ до лікування та ГП) та у жінок ОГ після лікування

До введення ВМК у здорових жінок рівень sIgA в секреті цервікального каналу в період овуляції складав $0,86 \pm 0,05$ г/л. Концентрація IgA становила $0,05 \pm 0,006$ г/л. До введення ВМК наявності IgM не виявлено у жодної жінки цієї групи. Рівень IgG у здорових жінок досягав $0,49 \pm 0,03$ г/л.

Найбільшу інтенсивність змін концентрацій імуноглобулінів в слизі цервікального каналу в КГ було виявлено на 3-му місяці використання ВМК: концентрація sIgA збільшилась в 1,2 раза, IgA – в 2,8 раза, IgG – в 3,8 раза порівняно із показниками до введення контрацептиву. На 12-му місяці застосування ВМК показники вмісту IgA та IgG помірно знижувались, але все ж залишались вищими показників до введення ВМК в 2,2 та в 1,9 раза відповідно. Зміни рівня sIgA були недостовірними відносно показника інтактної матки.

Отже, гуморальна ланка місцевого імунітету матки у здорових жінок через 3 місяці після введення ВМК реагує на наявність мідьвмісного контрацептиву суттєвим зростанням продукції IgA з відповідною активацією транспорту sIgA епітеліальними клітинами цервікального каналу. Значне збільшення концентрації в цервікальному слизі IgG та поява в ньому IgM можуть бути пояснені змінами структурно-фізіологічного бар'єра слизової оболонки матки та судинного компонента [4, 5] у відповідь на наявність чужорідного тіла з антигенними властивостями. Деяке зниження рівнів цих імуноглобулінів через 12 місяців використання ВМК є, вірогідно, адаптивною реакцією місцевого імунітету.

Для можливості об'єктивної оцінки впливу ВМК на місцевий гуморальний імунітет інфікованих жінок ГП в якості вихідних показників (до введення контрацептиву) ми використали рівні імуноглобулінів пацієнток ОГ до лікування, оскільки структура інфікування в цих групах обстежених була однорідною. До введення ВМК у інфікованих ІПСШ жінок ОГ спостерігалось зменшення рівня sIgA в 1,8 раза та достовірне збільшення вмісту IgA, M, G порівняно зі здоровими жінками в цьому періоді. Зниження концентрації sIgA в слизі цервікального каналу ми розцінювали як результат його витрачання на боротьбу з інфекційними збудниками [11] та порушення транспорту даного імуноглобуліну епітеліальними клітинами ендцервіксу. Високі рівні імуноглобулінів M і G, виявлені у інфікованих жінок до введення ВМК, свідчать про підвищену трансудацію цих імуноглобулінів, вірогідно, внаслідок зростання проникності структурно-фізіологічного бар'єру слизової оболонки матки за умов персистенції збудників ІПСШ в епітеліальних клітинах статевих органів жінок ГП [12].

На 3-му місяці застосування ВМК жінками ГП виявлено помірне зростання концентрації sIgA, IgA та IgG в слизі цервікального каналу, порівняно із інфікованими пацієнтками ОГ до лікування, що відтворювало характер гуморальної відповіді здорових жінок. Суттєвих змін IgM через 3 місяці використання ВМК у жінок ГП не відбулось.

На 12-му місяці цих досліджень рівні sIgA та IgA у жінок ГП знизились в 2,6 та 2,5 раза порівняно з їх концентрацією на 3-му місяці контрацепції. Концентрація ж IgG через 1 рік застосування ВМК зростала, будучи в 2,3 раза більшою, ніж аналогічний показник у жінок КГ. Мало місце деяке підвищення рівня IgM.

Гуморальну реакцію місцевого імунітету у інфікованих ІПСШ жінок в динаміці використання ВМК можемо пояснити наступним чином: зростання рівня sIgA на 3-му місяці контрацепції розцінюється як закономірна відповідь на антигенний вплив стороннього мідьвмісного тіла; після тривалого, протягом 12 місяців застосування ВМК, має місце зниження рівня sIgA в слизі цервікального каналу (внаслідок як підвищеного витрачання на боротьбу з ІПСШ, так і зменшення його транспорту епітеліальними клітинами, скомпрометованими збудниками інфекції та додатковим антигенним «тиском» з боку ВМК), що створює передумови для поширення інфекції у верхні відділи внутрішніх статевих органів. А зростання концентрації IgM й, особливо, IgG на 3- та на 12-му місяцях контрацепції розцінюємо як позитивну реакцію місцевого гуморального імунітету, що компенсує зменшення концентрацій sIgA та IgA в слизі цервікального каналу.

Результати дослідження концентрацій імуноглобулінів в слизі цервікального каналу у пролікованих жінок ОГ до введення ВМК виявили зміни в напрямі, характерному для здорових жінок: збільшилась концентрація sIgA та зменшились рівні IgA, M, G порівняно з показниками до лікування. Імунологічні дослідження концентрацій імуноглобулінів в слизі цервікального каналу у жінок ОГ в процесі використання ВМК показали: на 3-му місяці контрацепції відбувалось зростання концентрацій всіх імуноглобулінів порівняно з показниками до введення, які повторювали характер гуморальної відповіді у здорових жінок; на 12-му місяці рівні досліджуваних імуноглобулінів помірно знижувались порівняно з показниками на 3-му місяці.

Висновки

1. Наявність мідьвмісного ВМК у здорових жінок призводить до активації місцевого гуморального імунітету цервікального каналу, що, ймовірно, є адаптивною реакцією на стороннє тіло.
2. У жінок, інфікованих ІПСШ, використання ВМК спричиняє виникнення дефіциту sIgA та IgA, що створює передумови для загострення персистуючої інфекції.
3. Проведення санації внутрішніх статевих шляхів, що передуює введенню ВМК, дозволяє у жінок ОГ елімінувати антигенний «тиск», зумовлений збудниками ІПСШ, на імунологічний апарат слизової оболонки матки і сприяє поверненню локального гуморального імунітету цервікального каналу до умов функціонування, притаманних здоровим жінкам.

Список літератури

1. Подзолкова Н.М., Истратов В.Г., Кузьмина Б.М. ВМК: новый взгляд на старые проблемы. В: Материалы Российского форума «Мать и дитя». М: 2000; 266–269.
2. Тапик Т.Н. Внутриматочная контрацепция: роль клинических, иммунологических и микробиологических факторов в прогнозе осложнений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М: 1994.
3. Аминодова И.П., Богатова И.К., Бабакова Л.А. и др. Изменения показателей иммунограммы при тяжелых воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, возникших на фоне внутриматочной контрацепции. В: Актуальные проблемы здоровья семьи: Сб. науч. тр. Иваново: 2000; 153–155.
4. Якобишак М. Імунологія. Вінниця: Нова книга; 2004.
5. Драшник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Одесса: АстроПринт; 1999.
6. Райт А. Основы иммунологии. М: Мир; 1991.
7. Вовк І.Б., Новік Л.М. Захворювання, що передаються статевим шляхом. Педіатрія, акушерство та гінекологія 2001; 2: 110–112.
8. Сенчик А.Я., Михальський Л.А., Рогачова В.П. Показатели местного гуморального иммунитета до и после лечения воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища препаратом «Тержинан». Вісник акушерів-гінекологів України 2002; 1 (16): 34–38.
9. Mancini G., Carbonara A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 1965; 2: 235–254.
10. Такин Г.Ф. Биометрия. М: Высшая школа; 1990.
11. Мельников О.Ф., Заболотний Д.Н. Диагностика иммунодефицитов при патологии слизистой оболочки на основе определения иммуноглобулинов в секретах. К: Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко АМН Украины: 2003.
12. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий (Руководство для врачей). Изд. 6-е, обновл. и доп. М: Триада-Х; 2003.