



ІМУННИЙ ТА ГОРМОНАЛЬНИЙ БАЛАНС ПРИ УРОГЕНІТАЛЬНІЙ ІНФЕКЦІЇ В ЖІНОК ІЗ ПОРУШЕННЯМ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ

Н.Г. Скурятіна

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Резюме

У статті наведено результати дослідження гормонального та імунного статусу в 120 жінок із порушенням репродуктивної функції (непліддя — 43,3%, невиношування вагітності — 56,7%) — 1-а група та в 31 жінки без порушень репродуктивної функції — 2-а група на тлі урогенітальної інфекції; контроль становили 30 здорових жінок. Оцінка гормонального профілю в обстежених жінок показала наявність різних варіантів співвідношення гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи із суттєвим зниженням рівня прогестерону. У жінок з урогенітальною інфекцією встановлено зміни цитокінового профілю з підвищенням продукції прозапальних цитокінів IL-1, TNF α і INF γ , що відображає зміну характеру імунної відповіді в бік переважання Th1 над Th2. Дана ситуація посилюється зниженням рівня прогестерону, що сприяє підвищенню рівня прозапальних цитокінів. Виявлений імунно-гормональний дисбаланс, що супроводжує урогенітальні інфекції, створює умови для розвитку порушень репродуктивної функції.

Ключові слова

Порушення репродуктивної функції, урогенітальна інфекція, гормональний і цитокіновий профіль.

Збереження репродуктивного здоров'я жінки є актуальною медичною і соціальною проблемою внаслідок його вирішального впливу на здоров'я нації в цілому і необхідністю вирішення загрозливої демографічної ситуації, що на сьогодні склалася в Україні [1].

Одним із чинників, що впливає на репродуктивний процес, є запальні захворювання геніталій, які посідають не лише значне місце в структурі гінекологічної захворюваності, але

є найбільш частою причиною порушення репродуктивної функції жінок, особливо з хронічним перебігом. Хронічні запальні процеси статевих органів становлять від 60 до 80% серед гінекологічних захворювань і сприяють формуванню таких патологій, як: ендометріоз, лейоміома матки, гіперпластичні процеси ендометрія, порушення менструального циклу, неопластичні захворювання шийки матки, а також зумовлюють синдром хронічного тазового болю, непліддя, невиношування ва-

© Н.Г. Скурятіна

гітності, ектопічну вагітність, функціональні розлади, які порушують нормальний перебіг вагітності [2-4].

Основним пусковим механізмом у розвитку запалення є мікробний чинник. Нині доведено, що в етіології запальних захворювань геніталій провідну роль відіграють мікробні асоціації, які підвищують вірулентність мікроорганізмів і мають більш виражені патогенні властивості, ніж монокультури [5]. Особливе значення в генезі запальних захворювань геніталій приділяється інфекціям, що передаються статевим шляхом (хламідії, уреоплазми, мікоплазми,) , які здатні пошкоджувати нормальний епітелій цервікального каналу шийки матки, маткових труб, ендометрія. При цьому створюються умови для активації умовно-патогенних мікроорганізмів. Це сприяє розвитку тривалого і рецидивуючого запального процесу в статевих органах, що зумовлює функціональні зміни органів репродуктивної системи жінки [5, 6].

Морфологічні та функціональні зміни в органах репродуктивної системи при запаленні зумовлюють патологічну аферентацію в центральну нервову систему, яка регулює гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему. У результаті може відбуватися зниження ендокринної функції яєчників, при якій нерідко порушуються процеси овуляції зі зміною продукції естрогенів і прогестерону. Найбільш частим ускладненням є абсолютна або відносна прогестеронова недостатність [7].

У патогенезі запальних захворювань статевих органів також суттєву роль відіграють імунні реакції організму. Зниження імунологічної реактивності в жінок із запальними процесами геніталій вважається однією з причин хронізації захворювання і пригнічення процесів відновлення функцій пошкоджених органів [6].

За даними літератури, захист організму від внутрішньоклітинних інфекцій залежить від Т-лімфоцитів [8]. Існує два типи Т-лімфоцитів хелперів. Т-хелпери 1-го типу продукують прозапальні цитокіни (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, INF γ , TNF α) і сприяють розвитку клітинного імунітету. Т-хелпери 2-го типу секретують протизапальні цитокіни (IL-4, IL-10, IL-13), які впливають на гуморальний імунітет. У здорової жінки статевий тракт має переважно Th2-активоване імунне середовище, що представлено інтерлейкіном 10 (IL-10), основна роль якого полягає в пригніченні функції Т-хелперів 1-го типу, насамперед за продукцією INF γ [6, 8].

Функціонування репродуктивної системи жінки відбувається в умовах тісної взаємодії гормональних та імунних чинників. Оцінка характеру запального процесу з урахуванням мікробного, імунного і гормонального чинників може визначити патогенетичні механізми ускладнень, які сприяють порушенню репродуктивної функції жінок.

Мета дослідження — визначити взаємозв'язок між показниками імунного та гормонального статусу при урогенітальній інфекції в жінок із порушенням репродуктивної функції.

Матеріали та методи

Обстежено 151 жінку віком від 18 до 39 років з урогенітальною інфекцією в анамнезі, які становили 2 групи. До 1-ї групи увійшли 120 пацієнток із порушенням репродуктивної функції у вигляді непліддя і невиношування вагітності, до 2-ї групи — 31 жінка без порушень репродуктивної функції. 30 соматично і гінекологічно здорових жінок становили 3-ю (контрольну) групу.

Критерії включення: репродуктивний вік, наявність в анамнезі урогенітальних інфекцій, репродуктивна функція.

Критерії невключення: соматичні захворювання, запальні захворювання вірусної етіології.

Обстеження кожної жінки включало загальноклінічні методи досліджень відповідно до наказу МОЗ України № 417 (анамнез, скарги, огляд у дзеркалах, забір мазків для онкоцитологічного дослідження, кольпоскопія шийки матки, бімануальне дослідження).

Мікробіологічне обстеження включало бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження вмісту цервікального каналу шийки матки, піхви та уретри [9]. Для виявлення уреоплазм та мікоплазм застосовували тест-системи *Mycoplasma DUO*. Хламідії виявляли за допомогою ланцюгової полімеразної реакції (ЛПР).

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза здійснювалось на апараті Aloka SSD-1700 (Японія) з використанням трансабдомінального і трансвагінального датчиків.

Оцінку гормонального профілю проводили за допомогою визначення рівня гонадотропних і стероїдних статевих гормонів у крові (ФСГ, ЛГ, пролактин, естрадіол, прогестерон, тестостерон) методом імуноферментного аналізу (ІФА) [10].

Імунологічне обстеження включало визначення рівнів цитокінів периферичної крові. За допомогою імуноферментного аналізу оці-



нювався вміст прозапальних (ІЛ-1, ФНП- α , γ -ІНФ) і протизапальних (ІЛ-10) цитокінів у сироватці крові.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою стандартних програм статистичного аналізу (GraphPad Insstant, Stastica for Windows v.7.0, Microsoft Excel 2003 тощо), оцінюючи вірогідність на рівні значущості не менше ніж 95% ($p \leq 0,05$), та за допомогою критерію t Стьюдента. Визначення характеру зв'язку між кількісними параметрами проводили за допомогою кореляційного статистичного аналізу шляхом розрахунку коефіцієнта кореляції (r).

Результати та їх обговорення

Середній вік жінок 1-ї групи становив $27,54 \pm 0,35$ року, 2-ї групи — $26,0 \pm 1,06$ року, контрольної групи — $25,2 \pm 1,2$ року ($p > 0,05$).

Основними формами порушень репродуктивної функції серед жінок 1-ї групи були: непліддя — в 52 (43,3%) і невиношування вагітності — в 68 (56,7%). Серед пацієнток із непліддям первинне непліддя мали 33 (63,5%), вторинне непліддя — 19 (36,5%). Із числа жінок із невиношуванням вагітності самовільні викидні до 12 тижнів мали 47 (69,1%), пізні самовільні викидні (з 12 до 21 тижні) — 15 (25,1%), передчасні пологи (з 22 до 25 тижнів) — 6 (8,8%).

За даними гінекологічного анамнезу встановлено, що в частини жінок були порушення становлення менструальної функції (табл. 1, 2). Ранній початок статевого життя відмічено більш ніж у половини жінок, які мали в анамнезі урогенітальні інфекції.

Таблиця 1

Характер менструальної функції обстежених жінок (абс. число, %)

Дані анамнезу	Групи жінок					
	1-а група (n=120)		2-а група (n=31)		3-я група (n=30)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Раннє менархе	9	7,5	1	3,2	-	-
Пізнє менархе	12	10	2	6,5	-	-
Порушення менструального циклу:						
- опсоменорея	17	14,2	3	9,7	-	-
- міжменструальні кровотечі	6	5	-	-	-	-
- гіперполіменорея	3	2,5	-	-	-	-

Вагітності мали 70,0% пацієнток 1-ї групи і всі жінки 2-ї і контрольної груп. Ускладнення вагітності відмічались у 2,1 рази частіше в пацієнток 1-ї групи.

В анамнезі у всіх жінок 1-ї і 2-ї груп були вказівки на перенесені урогенітальні інфекції. Тривалість запального процесу була в середньому від 1 до 5 років і становила $3,8 \pm 0,1$ року в 1-й групі і $2,7 \pm 0,1$ року в 2-й групі. Рецидиви запального процесу на 31,7% частіше відмічали жінки 1-ї групи.

Для оцінки стану шийки матки використовували просту та розширену кольпоскопію (табл. 3).

Таблиця 2

Характер репродуктивної функції обстежених жінок (абс. число, %)

Дані анамнезу	Групи жінок					
	1-а група (n=120)		2-а група (n=31)		3-я група (n=30)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Ранній початок статевого життя	77	64,2	20	64,5	4	13,3
Вагітності	84	70,0	31	100,0	30	100,0
Аборти: - штучні	17	14,2	22	71,0	13	43,3
- самовільні	64	53,3	-	-	-	-
Пологи: - фізіологічні	34	28,3	16	51,6	17	56,7
- патологічні	22	18,3	12	38,7	17	56,7
- передчасні	6	5	4	12,9	-	-
Ектопічна вагітність	6	5	-	-	-	-

Таблиця 3

Кольпоскопічна картина шийки матки обстежених жінок (абс. число, %)

Кольпоскопічна картина	Групи жінок			
	1-а група (n=120)		2-а група (n=31)	
	абс. число	%	абс. число	%
Без дефектів покривного епітелію	27	22,5	4	12,9
Ектопія циліндричного епітелію	25	20,8	10	32,3
Незакінчена доброякісна зона трансформації	39	32,5	10	32,3
Закінчена доброякісна зона трансформації	2	1,7	-	-
Поля дисплазії	5	4,2	2	6,5
Ектопія циліндричного епітелію + поля дисплазії	7	5,8	2	6,5
Незакінчена доброякісна зона трансформації + поля дисплазії	12	10	3	9,7

Із представлених даних видно, що патологія шийки з однаковою частотою відмічалась у пацієнток 1-ї та 2-ї груп.

При цитологічному дослідженні матеріалу, взятого із цервікального каналу і піхвової частини шийки матки, відмічено, що «цитограма без особливостей» виявлялась лише в 5 (4,2%) жінок 1-ї групи. «Запальний тип» виявлено в 92 (76,7%) жінок 1-ї групи і 48 (90,3%) — 2-ї групи, дисплазія легкого ступеня — в 13 (10,8%) і 3 (9,7%) пацієнток відповідно, дисплазія помірна — в 10 (8,3%) жінок 1-ї групи.

Аналіз результатів УЗ-обстеження (табл. 4) показав, що ультразвукові ознаки злукового процесу різного ступеня вираженості в 1,4 раза частіше відмічалась у жінок 1-ї групи. Доброякісні новоутворення яєчників приблизно з однаковою частотою відмічалась у пацієнток 1-ї та 2-ї груп. Ознаки хронічного ендометриу і гіперпластичних процесів ендометрія виявлені лише в пацієнток 1-ї групи.

Отже, в пацієнток 1-ї і 2-ї груп з однаковою частотою відмічалась запальні захворювання нижнього відділу статевих органів. Дисплазію середнього ступеня виявлено лише в пацієнток 1-ї групи. Запальні захворювання внутрішніх статевих органів (сальпіngoофрит, хронічний ендометрит) в 1,6 раза частіше

відмічено в пацієнток 1-ї групи, що пов'язано з тривалішим перебігом запального процесу в жінок даної групи (понад 5 років).

При мікробіологічному дослідженні статевих шляхів показано, що в жінок 1-ї та 2-ї груп виявлені збудники урогенітальних інфекцій у вигляді моно- і мікст-інфекції (табл. 5).

З отриманих даних видно, що в пацієнток частіше виявлялись *U. urealyticum* і *C. trachomatis*. *U. urealyticum* із високим мікробним числом (понад 10^4 КУО/мл) виявлялась приблизно з однаковою частотою в пацієнток обох груп. *C. trachomatis* в 1,5 раза частіше виявлялась у пацієнток 1-ї, ніж 2-ї групи.

У 56 (46,7%) жінок 1-ї групи та в 14 (43,4%) — 2-ї групи поряд із внутрішньоклітинними збудниками виявлялась умовно-патогенна флора (*E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *St. aureus*, стрептокок групи В, *St. haemolyticus*, *Str. angaemolyticus*), що при високому мікробному числі (понад 10^5 КОУ/мл) обтяжувало перебіг урогенітальної інфекції (табл. 6).

Вивчення гормонального профілю в жінок з урогенітальними інфекціями свідчило про наявність різних варіантів співвідношення гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи (табл. 7). Виявлено зміни рівнів гормонів у пацієнток 1-ї групи порівняно з контролем: підвищення рівня пролактину і зниження рівня естрадіолу в 1-у фазу ци-

Таблиця 4

Структура патології внутрішніх статевих органів при УЗ-дослідженні (абс. число, %)

УЗ-ознаки патології внутрішніх статевих органів	Групи жінок			
	1-а група (n=120)		2-а група (n=31)	
	абс. число	%	абс. число	%
без патології	32	26,7	12	38,7
синдрому мультифолікулярних яєчників	15	12,5	3	9,7
злукового процесу	43	35,8	10	32,3
фолікулярної кісти яєчника	5	4,2	2	6,5
ендометріодної кісти яєчника	5	4,2	1	3,2
фолікулярної кісти яєчника і злукового процесу	6	5,0	1	3,2
лейоміоми матки	1	0,8	2	6,5
лейоміоми матки і гіперплазії ендометрія	2	1,7	-	-
фолікулярної кісти яєчника і гіперплазії ендометрія	3	2,5	-	-
синдрому мультифолікулярних яєчників і поліпа ендометрія	1	0,8	-	-
аномалії розвитку матки і поліпа ендометрія	1	0,8	-	-
ендометриу	6	5,0	-	-

Таблиця 5

Частота виявлення збудників, що передаються статевим шляхом, у обстежених жінок (абс. число, %)

Вид збудника	Групи обстежених жінок			
	1-а група (n=120)		2-а група (n=31)	
	абс. число	%	абс. число	%
<i>C. trachomatis</i>	18	15,1	4	12,9
<i>U. urealyticum</i> (понад 10^4 КУО/гмл)	44	36,7	15	48,4
<i>M. hominis</i> (понад 10^4 КУО/мл)	4	3,3	2	6,5
<i>C. trachomatis</i> + <i>U. urealyticum</i> (понад 10^4 КУО/мл)	11	9,2	2	6,5
<i>U. urealyticum</i> + <i>M. hominis</i> (понад 10^4 КУО/мл)	13	10,8	3	9,7
<i>C. trachomatis</i> + <i>G. vaginalis</i>	3	2,5	-	-
<i>U. urealyticum</i> (понад 10^4 КУО/мл) + <i>G. vaginalis</i>	20	16,7	4	12,9
<i>C. trachomatis</i> + <i>U. urealyticum</i> + <i>M. hominis</i> (понад 10^4 КУО/мл) + <i>G. vaginalis</i>	5	4,2	-	-
<i>C. trachomatis</i> + <i>T. vaginalis</i>	2	1,7	1	3,2

Таблиця 6

Видовий спектр бактерій, виділених при бактеріологічному дослідженні жінок (абс. число, %)

Вид збудника	Групи жінок			
	1-а група (n=120)		2-а група (n=31)	
	абс. число	%	абс. число	%
Мікроаерофільні бактерії: <i>Lactobacillus spp.</i>	6	5,0	7	22,6
Анаеробні Г- бактерії: <i>Fusobacterium spp.</i>	2	1,7	-	-
Аеробні Г- бактерії: <i>E. coli</i>	21	17,5	5	16,1
Анаеробні Г+ бактерії: <i>Peptostreptococcus spp.</i>	1	0,8	-	-
Аеробні Г+ бактерії: <i>St. epidermalis</i>	16	13,3	3	9,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	23	19,2	4	12,9
<i>Corynebacterium spp.</i>	4	3,3	3	9,7
<i>St. aureus</i>	7	5,8	3	9,7
Стрептокок гр. В (<i>Str. Agalctiae</i>)	3	2,5	-	-
<i>St. haemolyticus</i>	5	4,2	-	-
<i>St. saprofiticus</i>	2	1,7	-	-
<i>Str. angaemolyticus</i>	5	4,2	2	6,5
Гриби роду <i>Candida</i>	25	20,8	4	12,9

Таблиця 7

Показники рівня гіпофізарних і стероїдних гормонів у обстежених жінок протягом менструального циклу (M±m)

Фаза циклу	Показник	Групи жінок		
		1-а група (n=120)	2-а група (n=31)	Контрольна група (n=30)
1-а фаза	ФСГ, mIU/ml	6,28±0,18	5,43±0,31	6,09±0,17
	ЛГ, mIU/ml	4,79±0,14	4,19±0,22	4,93±0,10
	Прولاктин, ng/ml	14,63±0,48*	12,50±0,90	11,00±0,63
	Естрадіол, pg/ml	100,26±3,32*	110,16±6,82	120,56±4,07
	Тестостерон, ng/ml	3,01±0,12	2,96±0,13	3,39±0,19
2-а фаза	ФСГ, mIU/ml	3,36±0,08	3,29±0,15	3,23±0,18
	ЛГ, mIU/ml	4,39±0,29	5,29±0,28	4,65±0,14
	Прогестерон, ng/ml	12,07±0,43*	13,34±0,62	14,91±0,17

Примітки: * — різниця вірогідна відносно показників контрольної групи (p<0,05); ** — різниця вірогідна між показниками 1-ї та 2-ї груп (p<0,05).

клу; зниження рівня прогестерону в 2-у фазу циклу. У пацієток з уrogenітальними інфекціями без порушень репродуктивної функції середні значення гонадотропних та стероїдних статевих гормонів вірогідно не відрізнялись від таких, що мали жінки контрольної групи.

Таблиця 8

Рівні цитокінів у периферичній крові обстежених жінок (M±m)

Показник	Групи обстежених жінок		
	1-а група (n=120)	2-а група (n=31)	3-я група (n=30)
IL-1, пг/мл	9,28±0,33*	8,07±0,72*	3,0±0,1
TNFα, пг/мл	31,62±1,13*, **	25,77±2,61*	13,3±0,4
INFγ, пг/мл	40,67±1,18*	36,07±2,85*	27,0±0,6
IL-10, пг/мл	16,48±0,21*, **	25,00±2,11*	19,7±0,3

Примітки: * — різниця вірогідна відносно показників контрольної групи (p<0,05); ** — різниця вірогідна між показниками 1-ї та 2-ї груп (p<0,05).

Визначення характеру імунної відповіді після перенесеної уrogenітальної інфекції є важливим для з'ясування механізмів розвитку хронічного запального процесу статевих органів і формування порушень репродуктивної функції в жінок.

Аналіз показників цитокінового профілю показав односпрямованість змін рівня прозапальних цитокінів (IL-1, INFγ, TNFα) у жінок обох груп (табл. 8).

Представлені дані щодо ролі цитокінів у розвитку хронічного запального процесу дозволили відмітити підвищення рівня продукції IL-1, TNFα і INFγ у жінок з уrogenітальною інфекцією. Проте в пацієток із порушенням репродуктивної функції відмічено більш виражену тенденцію підвищення рівня TNFα і INFγ порівняно з жінками 2-ї групи (p>0,05). Що стосується протизапального цитокіну IL-10, відмічено вірогідне зниження його рівня в жінок із непліддям і невиношуванням вагітності порівняно з пацієтками без порушень репродуктивної функції і контрольною групою (p<0,05). Підвищення рівня IL-10 зумовлює зниження протиінфекційного захисту і розвиток хронічної інфекції. У жінок 2-ї групи рівень IL-10 був вірогідно вищий (p<0,05) порівняно з 1-ю і контрольною групами. Виявлений дисбаланс цитокінового профілю супроводжує уrogenітальну інфекцію в жінок і зумовлює розвиток порушень репродуктивної функції.

Для визначення характеру і сили зв'язку між показниками гормонального і цитокінового профілю був проведений кореляційний статистичний аналіз шляхом розрахунку коефіцієнта кореляції (r).

Нами відмічена тісна кореляційна залежність між показниками IL-1 і TNFα (r=0,816), IL-1 і INFγ (r=0,810), TNFα і INFγ (r=0,850) в 1-й групі (рис. 1). Відмічено кореляційний

зв'язок середньої сили між визначеними показниками рівнів цитокінів у 2-й групі ($r=0,559$, $r=0,344$, $r=0,556$ відповідно). Отримані дані збігаються з даними літератури про здатність IL-1 активувати синтез інших цитокінів, насамперед TNF α і INF γ [16]. У свою чергу, TNF α індукуює і підсилює продукцію Т-хелперами таких цитокінів, як IL-1 і INF γ [16]. INF γ стимулює диференціацію Т-лімфоцитів хелперів у Т-хелпери 1-го типу, а також продукцію останніми INF γ . Водночас INF γ пригнічує проліферацію і здатність Т-хелперами 2-го типу синтезувати цитокіни. Зміни функціональної активності Т-хелперів 1-го типу свідчать про порушення в системі імунорегуляції в жінок з уrogenітальною інфекцією. У контрольній групі вказаних залежностей між прозапальними цитокінами не виявлено, адже жінки даної групи не мали запальних захворювань.

Оцінка взаємозв'язку між прозапальними і протизапальними цитокінами (рис. 2) показала тісну зворотну кореляційну залежність між рівнями IL-10 і IL-1 ($r=-0,664$), IL-10 і INF γ ($r=-0,669$) і середній зворотний кореляційний зв'язок між рівнями IL-10 і TNF α ($r=-0,548$) в 1-й групі. У 2-й і контрольній групах виявлено середній кореляційний зв'язок між рівнями IL-10 і IL-1 ($r=0,417$ і $r=0,461$) і низький зворотний зв'язок між рівнями IL-10 і TNF α ($r=-0,027$ і $r=-0,231$). Кореляційна залежність між рівнями IL-10 і INF γ була середньою в 2-й групі ($r=0,341$) і зворотною середньою в контрольній групі ($r=-0,590$). Якщо в 1-й групі високий зворотний кореляційний зв'язок відмічався внаслідок підвищення рівня INF γ і зниження IL-10, то в контрольній групі, навпаки, зі зниженням рівня INF γ підвищувався рівень IL-10.

Отримані дані збігаються з даними літератури щодо пригнічувальної ролі IL-10 у розвитку імунної реакції. У реалізації імносупресивної дії IL-10 можуть брати участь декілька механізмів, одним з яких є блокування синтезу INF γ Т-хелперами 1-го типу і IL-1 макрофагами. Цей механізм перешкоджає проліферації й реалізації ефекторної дії Т-хелперів 1-го типу, які відповідають за розвиток клітинного імунітету [6, 8].

Результати досліджень деяких авторів показали, що механізми регуляції гуморальної та клітинної імунної відповіді на внутрішньоклітинний збудник пов'язані з продукцією цитокінів Т-хелперами 1-го і 2-го типів [6, 8]. Визначення в пацієнок рівня цитокінів є важ-

Рисунок 1

Кореляційні зв'язки між прозапальними цитокінами в обстежених жінок

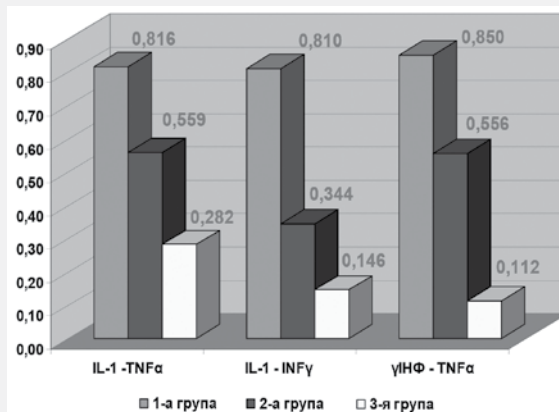
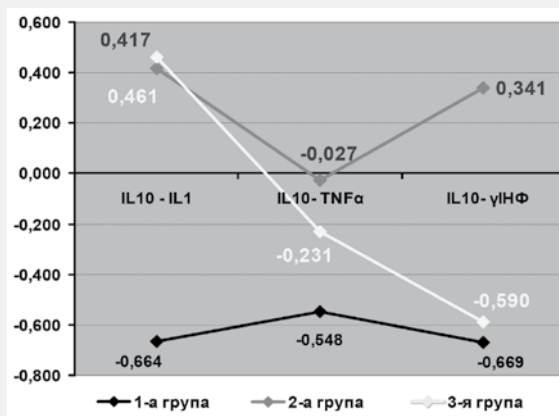


Рисунок 2

Кореляційні зв'язки між прозапальними цитокінами та IL-10 в обстежених жінок



ливим у розумінні розвитку характеру імунної реакції, пов'язаної з переключенням із відповіді Th1 на Th2, що може призводити до виникнення імунопатологічних реакцій в органах статеві системи жінки.

За даними літератури [11], імунна відповідь матері на трофобласт визначається розвитком цитотоксичної хелперної відповіді 1-го типу (Th1) або супресивної і стимулюючої хелперної дії 2-го типу (Th2). Тобто для настання й успішного завершення вагітності необхідне переважання Th2-типу імунної відповіді над Th1. Тривала персистенція уrogenітальної інфекції в організмі жінки сприяє підвищенню Т-хелперів 1-го типу з переважанням продукції прозапальних цитокінів. Імносупресивний вплив вагітності перешкоджає протиінфекційній резистентності і сприяє більш вираженим клінічним проявам внутрішньоклітинних уrogenітальних інфекцій. Підвищення рівня ци-



токінів Th1-відповідної реакції, а саме $INF\gamma$, IL-1 і $TNF\alpha$, призводить до підвищення синтезу простагландинів, що викликає скорочення матки і сприяє перериванню вагітності [6, 8]. Отже, імунна система матері, що спровокована інфекційним чинником, посилює Th1-відповідь (яка активована інфекцією ще до вагітності), в результаті чого відбувається несприятливе завершення вагітності.

Результати отриманих нами даних показали, що в жінок 1-ї групи Th1-залежні реакції переважали над Th2-залежними. Про це свідчило підвищення рівня прозапальних цитокінів (IL-1, $TNF\alpha$, $INF\gamma$) і зниження IL-10, а також тісна зворотна кореляційна залежність між прозапальними цитокінами та IL-10. Отже, в жінок 1-ї групи відбуваються зміни в імунній системі, які розвиваються внаслідок переважання Th1-залежних реакцій над Th2-залежними, що зумовлює формування порушень репродуктивної функції.

У пацієнок 2-ї групи також відмічалось підвищення рівня прозапальних цитокінів, але за рахунок підвищення рівня IL-10 імунна відповідь зсувалась у бік незначної переваги Th2-залежної відповіді над Th1-залежною. Тому при меншій тривалості запального процесу в жінок 2-ї групи відбувалось настання і пролонгація вагітності.

У жінок контрольної групи спостерігалось переважання Th2-типу імунної відповіді над Th1, що є необхідною умовою для настання та успішного завершення вагітності.

Ми провели аналіз зв'язку рівнів стероїдних гормонів яєчників та цитокінів. Встановлено середній зворотний кореляційний зв'язок між показником рівня естрадіолу і показником рівня IL-1: $r = -0,446$ — у 1-й групі і $r = -0,425$ — у 2-й групі. Отже, рівень естрадіолу пов'язаний із пригніченням Th1-відповіді.

Як відомо, під впливом прогестерону знижується рівень Th1-цитокінів і збільшується Th2-цитокінова продукція, підвищується диференціація Т-клітин у Th2 [17]. Ми провели оцінку взаємозв'язків між рівнем прогестерону в 2-у фазу циклу і рівнем прозапальних цитокінів і IL-10 (рис. 3). Встановлена зворотна висока кореляційна залежність між показником рівня прогестерону і показником рівня IL-1 у жінок 1-ї групи ($r = -0,880$). Виявлена тісна зворотна кореляційна залежність у даній групі між показником рівня прогестерону і показником рівня $TNF\alpha$ ($r = -0,719$), а також між показником рівня цього гормону і показ-

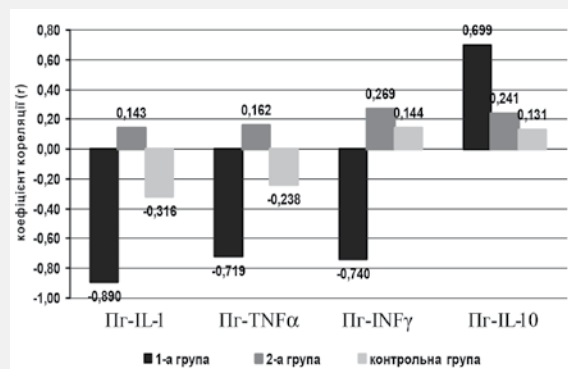
ником рівня $INF\gamma$ ($r = -0,740$). Ми виявили прямий високий кореляційний зв'язок між рівнем прогестерону і рівнем IL-10 у 1-й групі ($r = 0,699$). Отже, в жінок із порушенням репродуктивної функції існує суттєва взаємозалежність між концентрацією прогестерону і цитокіновим балансом (підвищення продукції прозапальних цитокінів IL-1, $TNF\alpha$, $INF\gamma$ і зниження продукції IL-10).

Таким чином, у жінок унаслідок перенесеної урогенітальної інфекції з порушенням репродуктивної функції імунна відповідь зсувається в бік більш активного через Т-хелпери 1-го типу (Th1), що зумовлює зміну не тільки характеру цитокінового балансу, а й гормонального профілю за рахунок зниження рівня прогестерону.

У жінок 2-ї групи не відмічено виразних змін рівня прогестерону в 2-у фазу циклу порівняно зі здоровими жінками. Тому в пацієнок 2-ї і контрольної груп не виявлено тісних кореляційних зв'язків між рівнем прогестерону і рівнем прозапальних і протизапальних цитокінів.

Рисунок 3

Кореляційні зв'язки між рівнем прогестерону (Pr) в 2-у фазу циклу і рівнем цитокінів у обстежених жінок



Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. У жінок з урогенітальними інфекціями й порушенням репродуктивної функції мають місце зміни імунного та гормонального балансу.
2. Імунологічні процеси в пацієнок з урогенітальними інфекціями й порушенням репродуктивної функції супроводжуються дисбалансом Th1- і Th2-клітин із переважанням

імунної відповіді за Th1-типом, про що свідчить відповідний цитокіновий профіль (підвищення концентрації прозапальних цитокінів IL-1, TNF- α , INF- γ та зниження протизапальних цитокінів IL-10) у 76,6% жінок.

3. Зниження рівня прогестерону в 2-у фазу циклу в жінок із запальними захворюваннями і порушенням репродуктивної функції призводить до підсилення активації Th1-імунної відповіді і підвищення рівня прозапальних цитокінів.

Надійшла до редакції 17.10.2017 р.

Список використаної літератури

1. Подольський В.В. Стан мікробіоценозу уrogenітальних органів у жінок з порушенням репродуктивного здоров'я та змінами вегетативного гомеостазу / В.В. Подольський, Т.О. Лісяна, І.Г. Пономарьова // Здоровье женщины. — 2015. — № 2 (98). — С. 142-150.
2. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 332 с.
3. Ведищев С.И. Современные представления о причинах невынашивания беременности / С.И. Ведищев, А.Ю. Прокопов, У.В. Жабина, Э.М. Османов // Вестник ТГУ. — 2013. — Т. 18, вып. 4. — С. 1309-1312.
4. Корнацька А.Г. Комплексна протизапальна терапія при синдромі втрати вагітності на тлі хронічних запальних процесів статевих органів (огляд) / А.Г. Корнацька, О.Г. Даниленко, О.В. Трохимович, Л.М. Новік // Здоровье женщины. — 2013. — № 8 (84). — С. 44-47.
5. Кузьмин В.Н. Инфекции, передаваемые половым путем, в проблеме репродуктивного здоровья женщин / В.Н. Кузьмин // Здоровье женщины. — 2010. — № 1 (47). — С. 233-236.
6. Беленкова О.В. Роль уrogenітальних инфекцій в формировании иммунопатологических состояний и репродуктивных потерь у женщин / О.В. Беленкова, Т.В. Земерова, А.В. Шабалдин, Е.В. Шабалдина // Мать и дитя в Кузбассе. — 2013. — № 2 (53). — С. 15-23.
7. Краснополяский В.И. Влияние инфекций на репродуктивную функцию женщин / В.И. Краснополяский, Т.Н. Мельник, О.Ф. Серова, В.А. Туманова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2004. — № 5. — С. 26-29.
8. Макаров О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии / О.В. Макаров, В.А. Алешкин, Т.Н. Савченко. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 464 с.
9. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). — Том 3 / Под ред. А.И. Карпищенко. — С.-Петербург: Интермедика, 2001. — 544 с.
10. Практическая гормонодиагностика в акушерстве и гинекологии (руководство для врачей). — Донецк: Кассиопея, 1998. — 73 с.
11. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 332 с.

Immune and hormonal balance in urogenital infection in women with reproductive function disorders

N.G. Skuriatina

Abstract

Hormonal and immune status was studied in 120 women with reproductive disorders (43.3% infertility, 56.7% miscarriage) of Group 1 and 31 patients without reproductive disorders of Group 2 with urogenital infection, the control group includes 30 healthy women. Estimation of the hormonal profile in the women of the examined groups showed the presence of different variants of the ratio of the hormones of the hypothalamic-pituitary-ovarian system with pronounced decrease in the level of progesterone. In women with urogenital infection, a change in the cytokine profile has been established, with a predominant increase in the production of pro-inflammatory cytokines IL-1, TNF α and INF γ , reflecting a change in the nature of the immune response towards Th-1 over Th-2. This situation is exacerbated by a decrease in the level of progesterone, which promotes an increase in the level of pro-inflammatory cytokines. The revealed immune and hormonal imbalance associated with urogenital infections provides conditions for the development of reproductive disorders.

Keywords: reproductive disorders, urogenital infection, hormonal and immune status.