

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

Івахнюк Юрій Петрович

**ЗМІНИ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ГЕНІТАЛЬНОГО ТРАКТУ У ЖІНОК НА ФОНІ ПРИЙОМУ  
КОМБІНОВАНИХ ОРАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ**

Магістерська робота на здобуття магістра медичних наук

на правах рукопису

14.01.01. – акушерство і  
гінекологія

Науковий керівник  
доктор медичних наук, професор  
Бойко Володимир Іванович

Суми - 2011

**ЗМІСТ**

|  |    |
|--|----|
| Перелік умовних скорочень.....   | 3  |
| Вступ .....  | 4  |
| Розділ 1. Огляд літератури   |    |
| 1.1. Сучасні методи контрацепції .....   | 7  |
| 1.2. Особливості мікрофлори статевих шляхів жінок<br>і гормональний статус ..... | 12 |
| 1.3. Імунні процеси у слизових оболонках (мукозальний імунітет) .....            | 16 |
| 1.3.1 Локальні процеси у слизових оболонках при проникненні патогенів ...        | 16 |
| 1.3.2 Аферентна та центральна ланки мукозальної імунної відповіді .....          | 17 |
| 1.3.3. Ефекторні механізми мукозального імунітету .....                          | 19 |
| 1.3.4 Позитивні та негативні явища у жінок на фоні                               |    |

|  |    |
|--|----|
| використання комбінованих оральних контрацептивів .....                                      | 21 |
| Розділ 2. Матеріали та методи дослідження  |    |
| 2.1. Клінічна характеристика пацієток, що були на обстеженні .....                           | 28 |
| 2.2. Методи дослідження .....  | 28 |
| Розділ 3. Результати власних досліджень  |    |
| 3.1. Клініко-анамнестична характеристика жінок групи порівняння .....                        | 34 |
| 3.2. Клініко-анамнестична характеристика групи жінок,<br>що використовували ВМК .....        | 35 |
| 3.3. Клініко-анамнестична характеристика групи жінок,<br>що використовували КОК .....        | 38 |
| 3.4. Характеристика стану місцевого імунітету піхви<br>при різних методах контрацепції ..... | 41 |
| Розділ 4. Обговорення результатів .....  | 48 |
| Висновки .....   | 52 |
| Практичні рекомендації .....   | 53 |
| Список використаних джерел .....   | 54 |
| Додатки  |    |

## СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – антиген

АПК – антигенпрезентуюча клітина  
ВМЗ – внутрішньоматкові засоби  
ДК – дендритна клітина  
ЕК – епітеліальна клітина  
ІЛ, ІL – інтерлейкін  
ІNF - інтерферон  
ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом  
КОК - комбіновані оральні контрацептиви  
Мф – макрофаг  
ОК – оральні контрацептиви  
Те – Т-ефектор  
УПМ – умовно-патогенні мікроорганізми  
CD – cluster of differential  
TLR – рецептор Т-лімфоцита  
Th, Тн – Т-хелпери  
ІgА – імуноглобулін А  
TGF – трансформуючий фактор росту  
TNF – фактор некрозу пухлин

## ВСТУП

В останні роки стає все більш очевидною необхідність у проведенні послідовної соціальної політики у відношенні матері та дитини. Медико-соціальна значимість служби охорони материнства та дитинства визначається значною розповсюдженістю медичних абортів, високими показниками материнської та дитячої смертності. Потребує невідкладного вирішення проблема небажаної вагітності.

За останні десять років незалежності України на ринку з'явилися нові препарати контрацепції і кількість протипоказань, котрі стосуються використання контрацепції зменшилися. Звичайно, така тенденція спостерігається у зв'язку удосконаленням сучасних технологій виробництва контрацептивів, підготовкою спеціалістів в області планування сім'ї, а також з більш позитивним відношенням населення до контрацепції.

Здоров'я жінок у нашій країні, особливо репродуктивне, залежить від абортів. Поява великої кількості безплідних сімейних пар (14 – 15%) безпосередньо пов'язана з наслідками абортів. Однак, слід відмітити, що дітонароджуваність не

залежить від числа абортів. Деякі представники суспільства наполягають на забороні абортів, розраховуючи на підвищення народжуваності. Давно доведено, що заборона абортів не тільки веде до збільшення народжуваності, але і підвищує кількість кримінальних позалікарняних абортів, які супроводжуються високою материнською смертністю [40].

На народжуваність впливає не аборт, а рівень життя населення, інформованість про засоби та методи попередження вагітності, рівень санітарної культури та традиції населення. Нажаль до абортів в нашій країні звикли, як до буденності. Особливо негативно аборти впливають на жінок, що не народжували жодного разу.

Враховуючи те, що для сучасних жінок характерний більш ранній вік менархе і більш ранній початок статевого життя ніж у минулому, що наряду з більш старшими віком вступу у шлюб подовжує період, на протязі якого виникає необхідність попередження небажаної вагітності. У зв'язку з відстрочкою часу вступу у шлюб збільшилася кількість пологів у жінок старших 30 років: з 1990 року рівень фертильності залишається стабільним і як наслідок, збільшується необхідність в тривалій зворотній та безпечній контрацепції [45].

Зараз настала ера обдуманого вибору пацієнтки засобу контрацепції. Задача клініциста – дати їй необхідні відомості, які дозволять зробити правильний вибір. У ряді методів та засобів обмеження фертильності провідну позицію займають комбіновані оральні контрацептиви (КОК), які за півстоліття їх використання значно хімічно удосконалені [32]. На сьогодні велике коло лікарів-гінекологів інформоване про переваги використання КОК, але ці ж лікарі далеко не завжди погоджуються використати отриманні знання у повсякденній практиці [51]. Це пов'язано зокрема і з відсутністю інформації про вплив даних засобів на місцеву імунну відповідь уrogenітального тракту жінок, яка є суттєвою ланкою захисту жінки від різноманітних інфекцій, що можуть закінчуватися ускладненнями у вигляді безпліддя.

Крім того, до сьогоднішнього часу не вивчені фактори персистенції вагінальної мікрофлори на фоні прийому КОК та вплив КОК і мікроекологічних змін, на фоні їх прийому, на характер змін місцевого імунітету уrogenітального тракту. Тому в

даній роботі проведено порівняльне вивчення мікроекологічного стану і місцевого імунітету жіночого репродуктивного тракту на фоні прийому КОК.

**Метою** нашої **роботи** стало зниження частоти порушень репродуктивного здоров'я жінок при тривалому використанні КОК на основі вивчення в них клініко-морфологічних, мікробіологічних і імунологічних особливостей.

Для вирішення поставленої мети нами було виконано наступні задачі:

1. Вивчити особливості мікробіоценозу піхви у здорових жінок-користувачів різних типів КОК.
2. Вивчити стан місцевого імунітету в обстежених пацієнток з порушеним мікробіоценозом піхви на фоні прийому КОК.
3. Розробити критерії для визначення індивідуального прогнозу щодо розвитку ЗППІМ серед користувачів КОК.

*Об'єкт дослідження* – стан репродуктивного здоров'я жінок, які використовують комбіновані оральні контрацептиви.

*Предмет дослідження* – стан мікробіоценозу піхви та місцевого імунітету у жінок-користувачів комбіновані оральні контрацептиви.

## **Розділ 1.**

### **ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

#### **1.1. Сучасні методи контрацепції**



Початком сучасної ери контрацепції можна вважати винахід кондорів, які приписуються Фаллопію, що у 1564 році рекомендував використати льняні мішечки для захисту від сифілісу [79]. Однак, по справжньому сучасні ефективні методи контрацепції стали використовувати лише у ХХ сторіччі, причому особливий прогрес у плануванні вагітності намітився з початком використання естроген-гестагенних оральних контрацептивів [13, 65].

Існує декілька методів контрацепції: сучасні – внутрішньоматкові, гормональний; традиційні – механічний, хімічний та фізіологічний.

### **Внутрішньоматкова контрацепція**

Внутрішньоматкові засоби (ВМЗ) відповідають всім вимогам, що пред'являються до контрацептивів: ефективність 92 – 97%, вони широко доступні та не мають шкідливого впливу на системи організму. ВМЗ виготовляють з пластику, металу, або їх комбінації. Вони диференціюються на інертні та біоактивні. До інертних відноситься звичайна пластикова петля з додаванням сульфату барію. У біоактивних ВМЗ у пластиковий компонент додані різноманітні добавки: мідь, золото або гестагени. Їх контрацептивний ефект пов'язаний з місцевою дією на ендометрій та матку, оскільки після введення ВМЗ підсилюються скорочення матки і маткових труб, а у ендометрії відбуваються зміни, що запобігають імплантації заплідненої яйцеклітини, в силу чого вона виводиться з матки [19, 34]. До введення ВМЗ є протипоказання:

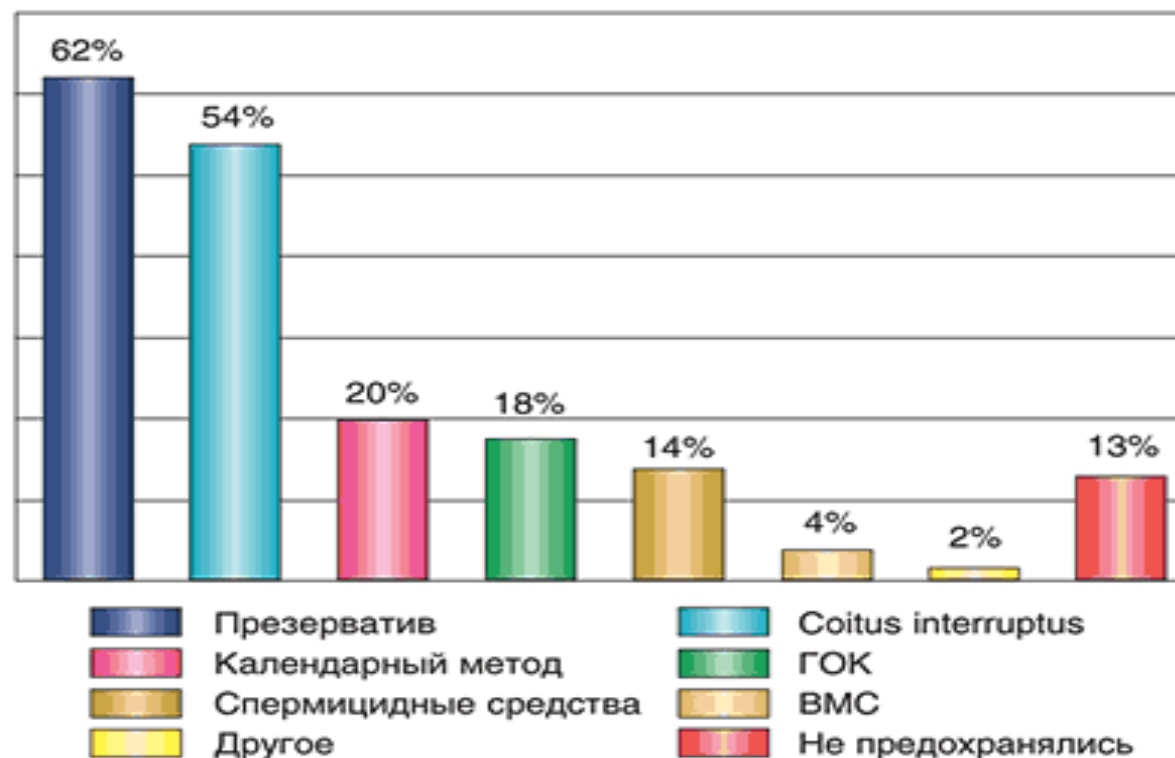
- \* гострі та підгострі запальні процеси внутрішніх і зовнішніх статевих органів (в анамнезі і теперішній час);
- \* підозра на рак тіла або шийки матки, кровотеча нез'ясованої етіології;
- \* підозра на вагітність;
- \* гіперполіменорея або метрорагія;
- \* альгоменорея;

- \*ендометріоз шийки матки та яєчників;
- \*гіперплазія ендометрію;
- \*гіпоплазія матки;
- \*множинна міома матки;
- \*вроджені аномалії матки;
- \*деформація шийки матки, стеноз церві кального каналу;
- \*позаматкова вагітність;
- \*анемія та інші захворювання крові;
- \*хронічні екстрагенітальні захворювання запальної етіології з частими загостреннями;
- \*тяжкі форми алергії [34].

У розвинених країнах світу за період 2002 по 2006 роки число жінок, що використовують комбіновані оральні контрацептиви в якості основного методу регулювання народжуваності, збільшилося з 56,7 до 58,3 млн. [Worldbank, MIDAS]. В більшості це зумовлено соціальними змінами, які відбуваються у сучасному суспільстві. За думкою 450 тисяч європейських жінок репродуктивного віку, профілактичне використання КОК корегує з такими показниками, як підвищення відчуття задоволеністю життям, здатністю більших інвестицій у свою освіту і, як наслідок, більш високим рівнем достатків, а також кар'єрними можливостями [32, 76, 77]. Враховуючи доступність інформації про гормональну контрацепцію в нашій країні, високу ефективність методу (індекс Перля – 0,1), у найближчий час логічно прогнозувати збільшення числа жінок, які будуть використовувати КОК. Подібна тенденція вже відмічена у Російській федерації, починаючи з 2005 року (діаграма 1).

Сучасна тенденція використання різних методів контрацепції у РФ

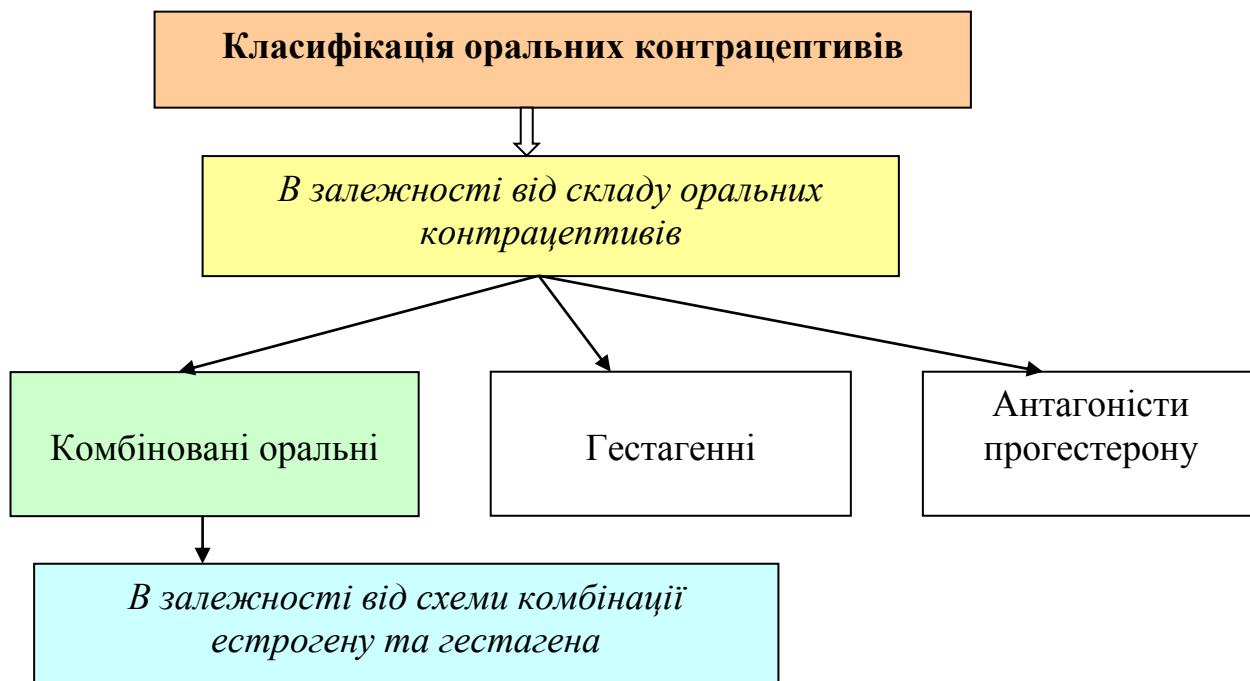
[76]

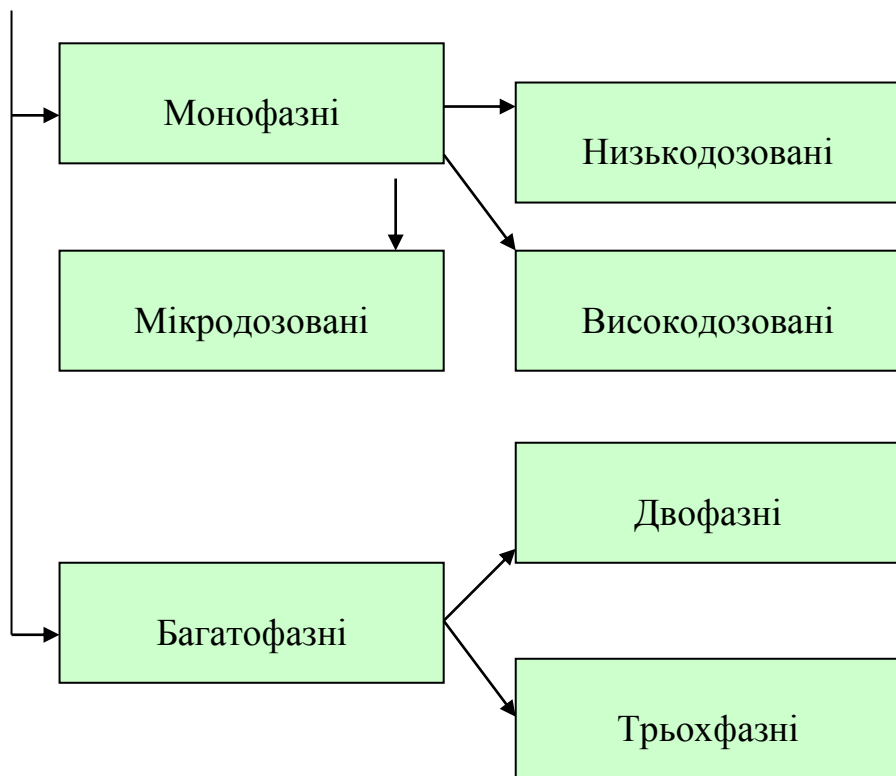


У робочій класифікації поділ **оральних контрацептивів** (ОК) відбувається по прогестагенному компоненту [42]. 1 покоління (1962) – препарати, які мають у своєму складі: норетінодрел, етінодіола діацетат; 2 покоління (1972) – препарати,

що мають у своєму складі: норетістерон (тріновум, орто 777, мікронор та ін.); 3 покоління (1881) – препарати, які мають у своєму складі: гестоден; дезогестрел; норгестімат [10].

Розвиток гормональної контрацепції йшов по шляху зниження добової дози естрогенного компоненту та введення в препарати нових гестагенів. Особливої уваги заслуговують прогестерони нового покоління: норгестімат, гестоден; дезогестрел. Висока схожість до рецепторів прогестерону дозволила використовувати їх у низьких дозах для надійної контрацепції [33, 48].





**Монофазні ОК** містять постійну дозу естрогенного та гестагенного компоненту в кожній таблетці. Вони відрізняються за дозою, типом естрогенів та прогестеронів. До таких препаратів відносяться: овідон, ригевідон, регулон, новінет. Вони забезпечують найбільш високий рівень контрацепції (індекс Перля=0,06 – 0,07). Простий спосіб щоденного застосування (з 5 по 25 день менструального циклу на ніч), можливість подвоєння добової дози у випадку пропуску 1 таблетки роблять їх найбільш сприйнятливим для дівчат та молодих жінок. В більш старшій віковій групі їх перевагами є також можливість

використання для контрацепції та одночасного лікування малих форм генітального ендометріозу, а також після широко розповсюджених внутрішньо маткових втручань для інгібування гіпоталамо-гіпофізарного стресу [1, 33, 48].

**Комбіновані двофазні оральні контрацептиви** містять постійну дозу естрогену та змінну дозу гестагену в різі фази менструального циклу. Вони показані жінкам с підвищеною чутливістю до гестагенів. До препаратів даного типу відноситься антеовін.

**Комбіновані трьохфазні оральні контрацептиви** характеризуються перемінним вмістом стероїдів відповідно фазам менструального циклу. Вони власне показані жінкам 35 – 40 років та молодше 18 років, а також тим, які палять і страждають ожирінням. Позитивною стороною використання трьохфазних препаратів є зменшення ризику розвитку побічної дії прогестинів. Більш «фізіологічна» зміна гормонального профілю протягом менструального циклу при прийомі трьохфазного препарату призводить до зниження неблагодійної дії контрацептиву на розвиток едометрію. Трьохфазні препарати впливають позитивно на регулярність менструального циклу [24, 48]. Індекс Перля у трьохфазних левоноргестрелвмісних препаратів дорівнює до 0,34; у норгестинвмісних – 0,19 - 0,68 [79, 82].

На сьогоднішній день саме трьохфазні препарати, які містять випробувані багаторічним практичним використанням прогестагени другого покоління є препаратами першого вибору для лікування дисфункцій ячників та альгодисменореї у молодих жінок, які не народжували, а також посткастраційного синдрому [10, 36, 48].

Насамперед є і фактори, які знижують ефективність оральних контрацептивів. Найбільш значимі з них: блювота, діарея, одночасний прийом деяких медикаментів (антибактеріальних, протизапальних, послаблюючих) [4, 35].

## **1.2 Особливості мікрофлори статевих шляхів жінок і гормональний статус**

Вчення про нормальну мікрофлору організму людини знаходиться під особливою увагою клінічних мікробіологів. Це пов'язано з тим, що на фоні урбанізації людського суспільства та збільшення екологічних проблем, у еру антибіотиків і в умовах дії інших факторів, які впливають на імунний статус макроорганізму, відбувається значна зміна у еволюційно склавшихся мікробіоценозах людського організму. Як наслідок процесу можна розглядати зростаючу роль умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ) при інфекційних захворюваннях [20, 35, 64, 69].

Нормальна мікрофлора піхви забезпечує колонізаційну резистентність генітального тракту – сукупність механізмів, які забезпечують сталість кількісного та видового (якісного) складу нормальної мікрофлори [21], що перешкоджає заселенню піхви патогенними мікроорганізмами або розмноженню умовно-патогенної мікрофлори, яка входить у склад нормального мікробіоценозу, та розповсюдження їх за межі своїх еволюційних ніш. Вагінальна мікроекосистема дуже динамічна та багатокомпонентна за видовим складом (таблиця 1) [20, 69].

Піхвовий мікробіоценоз складається з резидентної (облігатної) та транзиторної мікрофлори (таблиця 2). Резидентні – домінують за чисельністю, хоча кількість видів, які представляють її, незначна. Загальна кількість транзиторних мікроорганізмів не перевищує 3 – 5% від всього пулу, але видове

**Таблиця 1**

**Мікроорганізми, які мешкають у жіночих статевих шляхах [12]**

| <b>Бактерії</b>                  |                             |                              |                         |
|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------|
| Аероби та факультативні анаероби |                             |                              |                         |
| Грампозитивні коки               | Грампозитивні бактерії      | Грамнегативні коки           | Грамнегативні бактерії  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>     | <i>Corynebacterium spp.</i> | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | <i>Citrobacter spp.</i> |

|  |                                |                          |  |
|--|--------------------------------|--------------------------|--|
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>            | Дифтероїди                     |                          | <i>Enterobacter spp.</i>                               |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i>          | <i>Listeria monocytogenes</i>  |                          | <i>Escherichia coli</i>                                |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                 |                                |                          | <i>Klebsiella pneumoniae</i>                           |
| <i>Enterococcus faecium</i>                  |                                |                          | <i>Proteus mirabilis</i>                               |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (группа B)   |                                |                          | <i>Acinetobacter spp.</i>                              |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (группа A)     |                                |                          | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                          |
| <i>Streptococcus haemolyticus</i> (группа A) |                                |                          | <i>Gardnerella vaginalis</i>                           |
| <b>Анаероби</b>                              |                                |                          |  |
| Грампозитивні<br>коки                        | Грампозитивні<br>бактерії      | Грамнегативні<br>коки    | Грамнегативні<br>бактерії                              |
| <i>Peptostreptococcus spp.</i>               | <i>Actinomyces spp.</i>        | <i>Veillonellae spp.</i> | <i>Bacteroides spp.</i> , в<br>т.ч. <i>B. fragilis</i> |
|  | <i>Bifidobacterium spp.</i>    |                          | <i>Prevotella bivia</i>                                |
|  | <i>Eubacterium spp.</i>        |                          | <i>Prevotella disiens</i>                              |
|  | <i>Lactobacillus spp.</i>      |                          | <i>Prevotella melaninogenica</i>                       |
|  | <i>Propionibacterium spp.</i>  |                          | <i>Mobiluncus spp.</i>                                 |
|  | <i>Clostridium perfringens</i> |                          |  |
| Мікоплазми                                   | Внутрішньоклітинні<br>бактерії | Гриби                    | Найпростіші  |
| <i>Mycoplasma hominis</i>                    | <i>Chlamydia trachomatis</i>   | <i>Candida albicans</i>  | <i>Trichomonas vaginalis</i>                           |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>                |                                |                          |  |
| <i>Mycoplasma</i>                            |                                |                          |  |



|                   |  |  |  |
|-------------------|--|--|--|
| <i>genitalium</i> |  |  |  |
|                   |  |  |  |

різнобарв'я їх незначне. Стан колонізаційної резистентності піхви пов'язують з резидентною мікрофлорою, представленою лактобациллами [21, 58], серед яких 96% є перекис-продукуючими штамми.

Саме перекис-продукуючі штами при взаємодії з пероксидазою із цервікального слизу та галоїдними сполуками пригнічують розмноження багатьох видів бактерій, а саме *G.vaginalis*, *Candida spp.*, *Mobiluncus spp.* та анаеробів.

Лактобактерії домінують не тільки у піхві, але і у дистальному відділі жіночої уретри, перешкоджаючи тим самим колонізації нижніх відділів сечовивідної системи уропатогенними мікроорганізмами [20]. За рахунок здатності активно розмножуватися у секреті піхви, адгезуватися на поверхні епітеліоцитів, ферментувати глікоген з накопиченням органічних кислот, синтезувати перекис водню, лізоцим, бактеріоцини, стимулювати місцевий імунітет, лактобацили у процесі еволюції виявилися найбільш пристосованими до колонізації піхви та захисті її від заселення умовно-патогенними мікроорганізмами. Про це говорить висока концентрація лактобацил у секреті піхви здорових жінок (до  $10^9$  КУО/мл) [7].

Серед біфідобактерій найбільш часто у екосистемі піхви зустрічаються види *B.bifidum*, *B.longum*, *B.infantis*, *B.breve*, *B.adolescentis* [68]. Піхвові біфідобактерії, так як і лактобацили, здатні ферментували глікоген з утворенням органічних кислот, адгезуватися на епітелії, синтезувати антимікробні метаболіти, стимулювати місцевий імунітет. Встановлено, що вагінальні біфідобактерії ефективно пригнічують ріст гарднерел, стафілококів, ешерихій, клебсієл, грибів та інших умовно-патогенних мікроорганізмів. У вагінальному біоценозі здорових жінок біфідобактерії містяться в значно меншій кількості ніж лактобацили (до  $10^7$  КУО/мл) [8].

Суворе естрогензалежність є її відмінною рисою та пояснює динамічну мінливість в різні періоди життя жінки та протягом менструального циклу у репродуктивному віці. Використання естрадіолвмісних препаратів дозволяє нормалізувати

мікрофлору піхви. При цьому збільшується кількість характерних для нормальної мікрофлори піхви лактобактерій, коринебактерій, відбувається зменшення обсіменіння та елімінація деяких мікроорганізмів [13, 53]. За даними Overman В.А. (1993), в перші дні циклу різко знижується редокс-потенціал тканин і збільшується рН вмісту піхви до 5,0 – 6,0. Це пов'язано з появою великої кількості регенеративних клітин ендометрію та елементів крові. На цьому фоні зменшується загальне число лактобацил та відносно збільшується чисельність факультативних та облігатно-анаеробних бактерій. Після закінчення менструації популяція лактобацил швидко відновлюється та досягає максимального рівня у середині секреторної фази, коли вміст глікогену у епітелії піхви найбільший. Цей процес супроводжується збільшенням вмісту молочної кислоти та зниженням рН до 3,8 – 4,5. У другій фазі менструального циклу домінують суто лактобацили, а кількість облігатних анаеробів та коліформних бактерій знижується, тому в першій фазі менструального циклу сприйнятливність організму жінок до інфекції збільшується [13].

Бактерії втрачають здатність протистояти факторам природної резистентності, знижується їх кількість та розповсюдженість [59]. Естрогензалежна здатність лактобацил до адгезії на епітеліальних клітинах піхви, продукція перекису водню та антибіотикоподібних речовин, здатність при ферментативному розщепленні глікогену утворювати молочну кислоту, яка знижує рівень рН до 4,0 – 4,5, забезпечують найбільш сприятливі умови для життєдіяльності лактобацил і запобігають розмноженню ацидофобних бактерій. Механізм лікувальної дії обумовлений нормалізуючим впливом естрогенів на епітелій піхви внаслідок чого підвищується резистентність до інфекції. Крім того, нормалізується обсіменіння піхви лактобактеріями за рахунок нормалізації синтезу в епітеліоцитах глікогену, який є субстратом для життєдіяльності лактобактерій [13, 59].

На сьогоднішній час встановлено, що мікрофлорі піхви притаманні ферментативна, вітаміноутворююча, імуностимулююча функції внаслідок чого її треба розглядати як індикатор нормального стану піхви [13].

Патологічні зсуви у мікрофлорі піхви відбуваються при таких стресових діях, як місцеве або системне лікування антибіотиками, тривале використання контрацептивів, а також при всіх станах, які ведуть до порушення імунного статусу [21].

Слід враховувати, що всі захисні властивості бактерій з групи *Doderlein* мають як міжвидові, так і внутрішньовидові відмінності. Тому наявність у складі вагінального біоценозу високої концентрації клітин лактофлори не є переконливим критерієм високої колонізаційної резистентності даної мікроекосистеми. Більше значення мають біологічні особливості індигенного компонента мікробіоценозу [7].

### **1.3 Імунні процеси у слизових оболонках (мукозальний імунітет)**

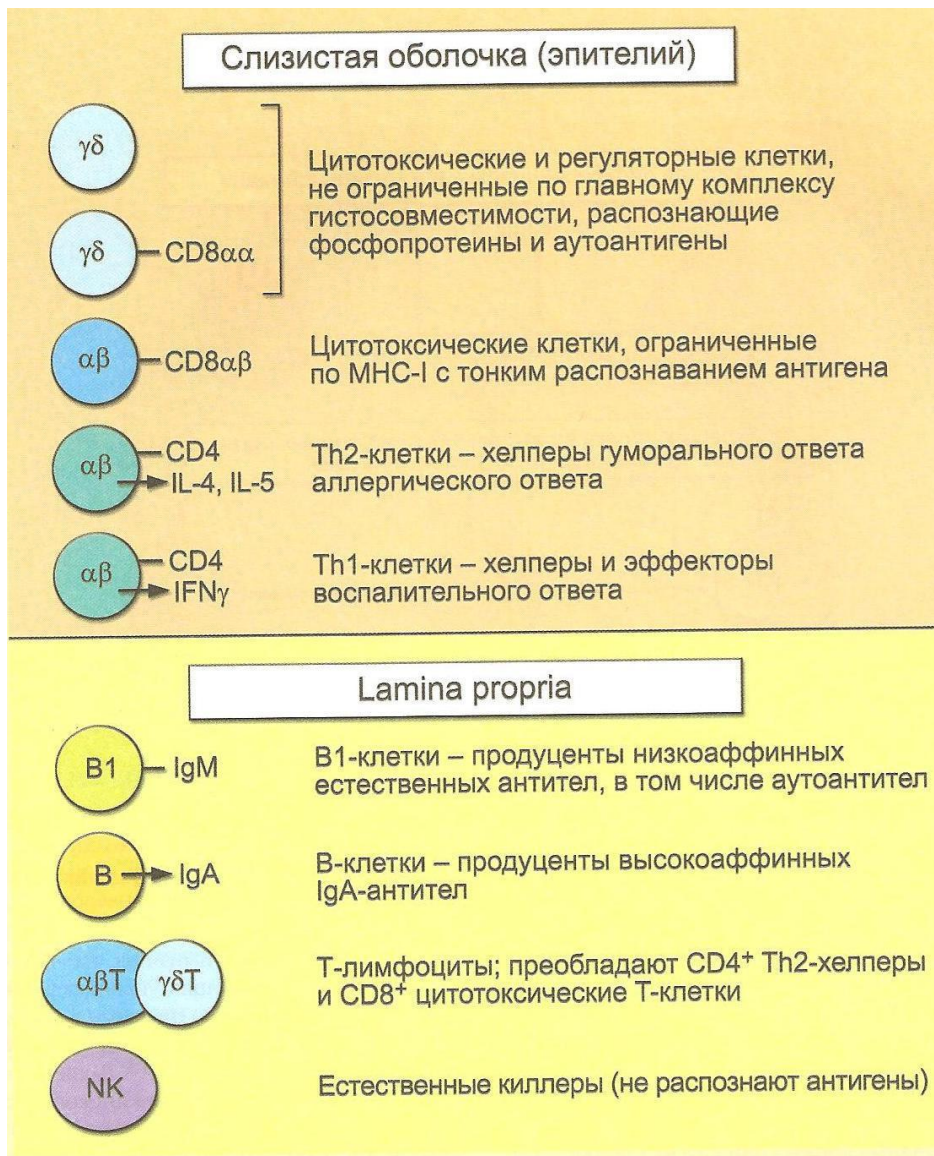
Слизова оболонка – основна зона контакту організму з екзогенними антигенами. Основними шляхами потрапляння матеріалу у внутрішнє середовище організму через слизові оболонки є: активний транспорт через М-клітини, захват молекул відростками дендритних клітин, які проникають у просвіт, потрапляння мікроорганізмів через уражені ділянки слизової оболонки та активне проникнення за участі факторів інвазивності (у випадку патогенів) [29].

#### **1.3.1 Локальні процеси у слизових оболонках при проникненні патогенів**

Важливим в частці чужорідних речовин, які потрапляють у організм є наявність або відсутність у їх складі РАРР. Якщо потрапляючи через слизовий бар'єр молекулах РАРР відсутні, то і сигнал про проникнення патогену не індукується. Дендритні клітини захоплюють такий матеріал, але при цьому не активуються. Вони набувають Toll-ерогенний фенотип і сприяють формуванню толерантності на ці молекули. Коли ж у організм потрапляють патогени або вільні РАРР-вмісні молекули, вони розпізнаються клітинами вродженого імунітету, передусім макрофагами, які слугують сигналом для розвитку

запалення. На цьому фоні відбувається активація дендритних клітин, а потім їх міграція із забар'єрних тканин у регіональні лімфатичні вузли [14].

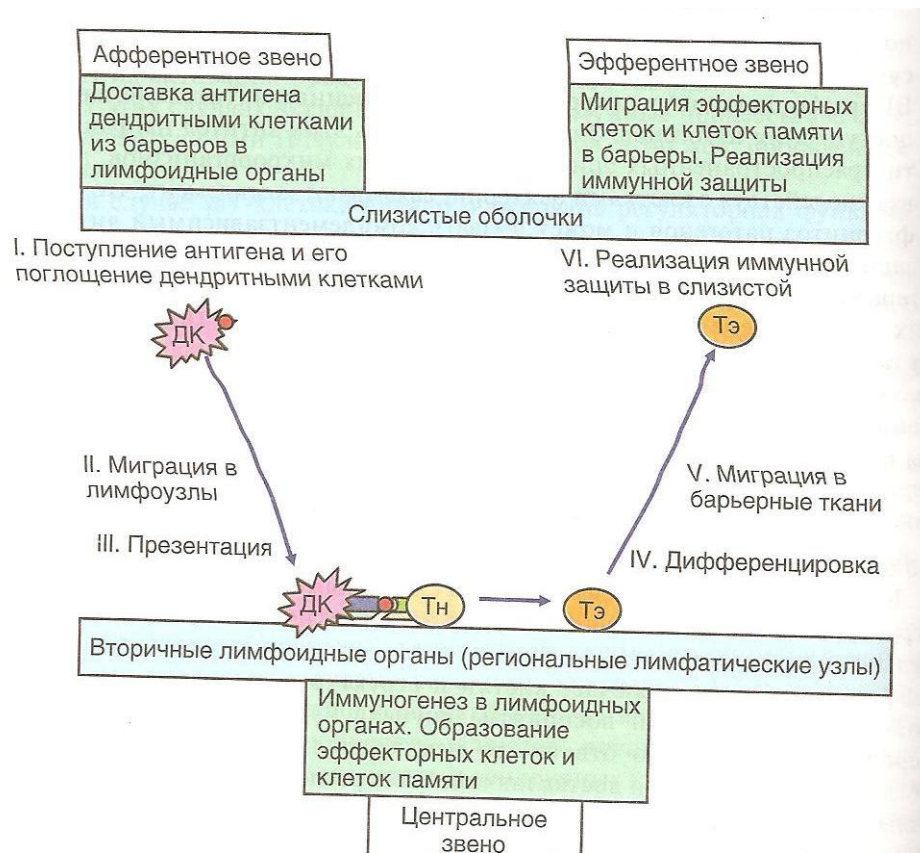
У реалізації першої лінії захисту у слизових оболонках вирішальну роль відіграють клітини вродженого імунітету, передусім запальні макрофаги. В той же час певний, можливо суттєвий внесок в нього вносять «некласичні» лімфоїдні клітини. В1-лімфоцити можуть секретувати природні антитіла незалежно від потрапляння патогену. Значна частина цих антитіл направлена проти розповсюджених епітопів патогенних мікроорганізмів. Антитіла взаємодіють з клітинами бактерій, зв'язують комплемент, що полегшує фагоцитоз патогенів та може викликати комплементзалежний лізис. Свою захисну функцію проявляють також субпопуляції Т-лімфоцитів, які характерні для слизових оболонок –  $\gamma\delta$ T-клітини та CD8 $\alpha\alpha$ +T-клітини. Обидва типи цих клітин, а також природні регуляторні Т-клітини та НК-лімфоцити, поряд з резидентними макрофагами, володіють регуляторною активністю, яка направлена на утримання занадто інтенсивного запалення, яке могло б привести до деструкції тканин та руйнуванню бар'єрів. Коли факторам першої лінії захисту не вдається локалізувати та блокувати агресію, вмикаються механізми адаптивного імунітету [37].



**Рис. 1.** Эффекторні лімфоїдні клітини, які функціонують у слизових оболонках та в lamina propria.

### 1.3.2 Аферентна та центральна ланки мукозальної імунної відповіді

У лімфоїдній тканині, яка пов'язана зі слизовою оболонкою виявляють структури та клітини, які забезпечують аферентне (індуктивне), центральне та еферентне (ефекторне) ланки імунної відповіді (рис. 2). Аферентна ланка включає клітини та структури, які відповідальні за розпізнавання антигену та сприйняття сигналу чужорідності. В умовах первинної імунної відповіді це виключно дендритні клітини, які поглинають антиген та доставлять його у регіональні лімфатичні вузли. При вторинній імунній відповіді цю роль виконують любі АПК [55].

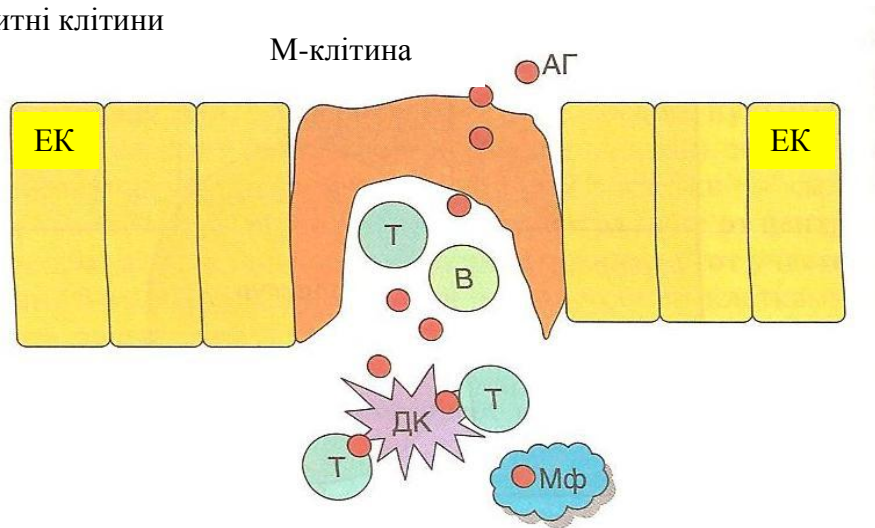


**Рис. 2.** Етапи формування первинної мукозальної імунної відповіді. Значення міграції клітин.

Центральна ланка представлена фолікулвмісними структурами слизової оболонки, в яких відбувається попередня обробка антигенного сигналу, а в регіональних лімфатичних вузлах ця обробка відбувається у повному об'ємі і утворюються ефektorні клітини та клітини пам'яті. Ефektorна (ефektorна) ланка мукозального імунітету представлена дифузійно розташованими лімфоїдними клітинами, включаючи всі виконавчі субпопуляції клітин – цитотоксичні та хелперні Т-лімфоцити, плазмоцити, армовані макрофаги. Цитотоксичні Т-лімфоцити локалізуються у епітеліальному шарі слизової оболонки, а інші ефektorні клітини – в *lamina propria* [14].

При потраплянні антигену через М-клітини він опиняється у субепітеліальній кишени, під якою локалізуються дендритні клітини (рис. 3).

Дендритні клітини



**Рис. 3.** М-клітина та зв'язані х нею клітини імунної системи. Показано проникнення антигену через М-клітини та його зв'язок з дендритними клітинами, макрофагами, Т- і В-лімфоцитами.

Вони поглинають антиген і отримують активаційний сигнал від патогена (через TLR) та цитокінів, які продукуються макрофагами. У результаті дендритні клітини потрапляють у еферентну лімфу слизових оболонок та доставляються у лімфатичні вузли. В Т-зонах лімфатичних вузлів дендритні клітини презентують Т-лімфоцитам антигенний пептид у складі молекул МНС-II класу. В результаті запускається проліферація та дифенціювання Т-клітин. В кінцевому результаті у лімфатичних вузлах CD4+Т-клітини диференціюються в хелпери типів Th1-, Th2-, а CD8+ Т-клітини – у цитотоксичні Т-лімфоцити. Аналогічно відбувається диференціювання В-лімфоцитів у плазматичні клітини [14, 37].

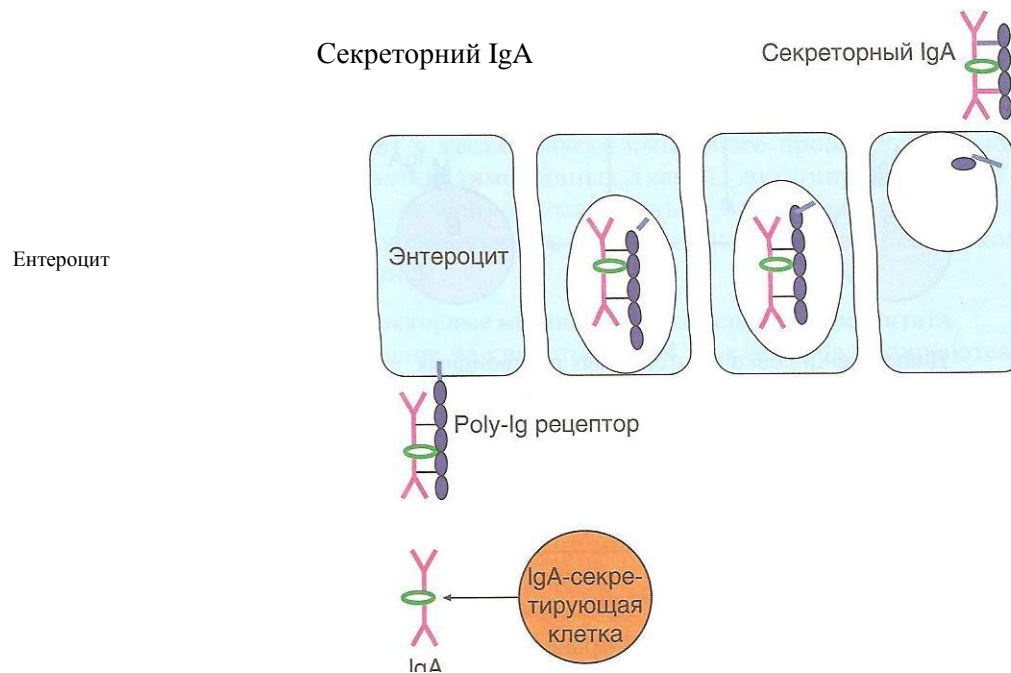
### **1.3.3. Ефекторні механізми мукозального імунітету**

CD4+ Т-лімфоцити, які потрапили із кровотоку затримуються у підслизовому шарі та мігрують із нього в lamina propria та епітеліальний шар. CD8+ Т-клітини, навпаки, мігрують переважно у епітеліальний шар слизових оболонок і поповнюють пул внутрішньоепітеліальних лімфоцитів [22, 37].

Властивості клітин, які мігрували в лімфоїдні тканини асоційовані зі слизовими оболонками, можуть змінюватися під впливом мікрооточення останніх. Це відбувається вже у процесі трансміграції через ендотелій судин. Додатковий ефект має взаємодія з місцевими АПК. На мігруючі клітини сильно впливають гуморальні фактори мікрооточення, передусім цитокіни [59].

Важливий ефекторний фактор мукозальних лімфоїдних тканин це секреторні IgA , які формуються зі звичайних димерних молекул IgA при транспорті через епітеліальний шар слизових оболонок (рис. 4).





**Рис. 4.** Механізм формування секреторного IgA. IgA, який декретується мукозальними плазматичними клітинами, взаємодіє з полі-Ig-рецептором; інтерналізується та транспортується у апікальну частину клітини. Після протеолізу значна частина полі-Ig-рецептора відокремлюється від мембрани та у формі секреторного компонента входить у склад IgA, який потрапляє у просвіт порожнистих органів за механізмом екзоцитозу.

IgA не є ні опсонізуючим фактором, ні активатором комплементу. Їх захисна функція проявляється інакше: зв'язуючись з мікроорганізмами-мішенями, IgA-антитіла послаблює їх рухливість, попереджає адгезію на епітеліальних клітинах і як наслідок - проникнення в обхід М-клітин. З іншого боку, утворення комплексу sIgA з антигенами збудників забезпечує поглинання останніх М-клітинами [14, 15, 37, 55].

Клітинні механізми адаптивного імунітету вносять у імунний захист слизових оболонок суттєвий внесок. В першу чергу це відноситься до цитотоксичних Т-лімфоцитів, які відіграють основну роль у протівірусному захисті слизових

оболонки. CD8+T-клітини епітелію та власної пластини вбивають інфіковані вірусом клітини, забезпечуючи тим самим захист від вірусу. Th1-клітини підсилюють запальну відповідь макрофагів: вони стимулюють фагоцитарну та бактерицидну активність переважно через продукцію  $INF\gamma$ , що забезпечує захист від патогенів, які локалізуються у внутрішньоклітинних гранулах [62].

Як і при відтворенні захисту першої лінії, при реалізації імунної відповіді у слизових оболонках велике значення відіграють регуляторні клітини, які стримують імунні процеси, попереджуючи прояви та розвиток ауто агресії. Пул цих клітин поповнюється індукцибельними (адаптивними) регуляторними T-клітинами, до яких відносять регуляторні T-клітини 1-го типу, які продукують IL-10, та Th3, які секретують  $TGF\beta$ . Таким чином, у захисті бар'єрних слизових від «імунного ураження» приймають участь регуляторні механізми як вродженого, так і адаптивного імунітету [14].

#### **1.3.4. Позитивні та негативні явища у жінок на фоні використання комбінованих оральних контрацептивів**

В останні роки змінюється відношення населення України до використання засобів контрацепції, особливо до гормональних оральних засобів контрацепції. Відомо, що у світі протизаплідні таблетки приймає близько 20% всіх жінок дітородного віку – 120 – 130 млн. людей, а в нашій державі за останні 10 років їх використання зросло більш, ніж у 5 разів. Звичайно вагомим чинником для вибору даного методу контрацепції є: висока ефективність, зворотність, зручність застосування, вільність у інтимних відносинах, благоприємні для здоров'я жінок. КОК відіграють ключове значення в програмах планування родини. Таблетки залишаються останнім сприйнятливим методом для багатьох жінок, які бажають запланувати свою вагітність [16, 63, 66, 71]. Більшість гінекологів вважають, що при призначенні даного виду контрацепції

необхідно проводити додаткову профілактику інфекцій, що передаються статевим шляхом, тому що згущення цервікального слизу, яке відбувається при прийомі КОК недостатній бар'єр для висхідної інфекції [38, 80].

Використання сучасних гормональних контрацептивів виходить за рамки тільки попередження небажаної вагітності і має значення для профілактики та лікування різних гінекологічних захворювань. На сьогоднішній час до підтверджених ефектів КОК відносять зниження відносного ризику виникнення раку ендометрію, раку яєчників, доброякісних захворювань молочних залоз, позаматкової вагітності, дисфункціональних маткових кровотеч, анемії, сальпінгітів та збільшення щільності кісткової тканини [51, 42, 72]. Гормональні таблетки мають вплив на різні компоненти репродуктивної системи.

За останнє десятиріччя вибір методів контрацепції розширився, став можливий перехід від високодозованих комбінованих контрацептивів до низько- та мікродозованих препаратів, а також збільшилася їх безпечність та ефективність. Сьогодні визнано, що КОК з низьким вмістом етинілестрадіолу можуть безпечно використовуватися у менархе до менопаузи [30, 31, 32].

Вагомим кроком у розвитку гормональної контрацепції стало успішне створення оральних контрацептивів нового покоління зі зниженими дозами естрогенів та прогестинами III покоління. Це привело до суттєвого зменшення побічних ефектів їх використання за рахунок селективної дії на органи-мішені та меншого впливу на ліпідний спектр крові [39].

Частіше всього для гормональної контрацепції використовують комплексні оральні контрацептиви, в яких фізіологічно комбінуються два головних жіночих статевих гормони: естроген та гестаген [74].

У країнах СНД традиційно популярні сучасні слідуючи низькодозовані (табл. 2).

**Таблиця 2**

**Комбіновані оральні контрацептиви**

| <b>Назва</b> | <b>Склад</b>  | <b>Виробник</b>                   |
|--------------|---|-----------------------------------|
| Антеовін **  | Етинилестрадіол 50 мкг<br>левоноргестрел 50/125       | "Gedeon<br>Richter"<br>(Болгарія) |
| Демулен      | Етинилестрадіол 35 мкг<br>етинодіол діацетат 1000 мкг | "Searle"<br>(США)                 |
| Антеовін**   | Етинилестрадіол 50 мкг<br>левоноргестрел 50/125 мкг   | "Gedeon<br>Richter"               |
| Демулен      | Етинилестрадіол 35 мкг<br>етинодіол діацетат 1000 мкг | "Searle"                          |
| Діане-35     | Етинилестрадіол 35 мкг<br>ципротерону ацетат 2000 мкг | "Schering"                        |
| Марвелон     | Етинилестрадіол 30 мкг<br>дезогестрел 150 мкг         | "Organon"                         |
| Мерсілон     | Етинилестрадіол 20 мкг<br>дезогестрел 150 мкг         | "Organon"                         |
| Мікрогінон   | Етинилестрадіол 30 мкг<br>левоноргестрел 150 мкг      | "Schering"                        |
| Мінізістон   | Етинилестрадіол 30 мкг<br>левоноргестрел 50/125 мкг   | "Jenapharm"                       |

|              |   |                          |
|--------------|---|--------------------------|
| Новінет      | Етинілестрадіол 20 мкг<br>дезогестрел 150 мкг                         | "Gedeon<br>Richter"      |
| Овідон       | Етинілестрадіол 50 мкг<br>левоноргестрел 250 мкг                      | "Gedeon<br>Richter"      |
| Рігевідон    | Етинілестрадіол 30 мкг<br>левоноргестрел 150 мкг                      | "Gedeon<br>Richter"      |
| Силест       | Етинілестрадіол 35 мкг<br>норгестимат 250 мкг                         | "Janssen-<br>Cilag"      |
| Триквілар*** | Етинілестрадіол 30/40/30 мкг<br>левоноргестрел 50/75/125 мкг<br>и др. | "Schering"               |
| Три-регол*** | Етинілестрадіол 30/40/30 мкг<br>левоноргестрел 50/75/125 мкг<br>и др. | "Gedeon<br>Richter"      |
| Фемоден      | Етинілестрадіол 30 мкг<br>гестоден 75 мкг и др.                       | "Schering"<br>(Германия) |

Примітка. \*\* Двохфазні оральні контрацептиви,  
\*\*\* трьохфазні оральні контрацептиви.

Контрацептивна дія КОК відбувається на різних рівнях системи гіпоталамус – гіпофіз – яєчники – матка – маткові труби. Цей механізм включає в себе пригнічення гонадотропної функції гіпофіза безпосереднім гальмуванням продукції рилізінг гормонів, які синтезуються гіпоталамусом, що призводить до гальмування овуляції, внаслідок чого настає тимчасова стерильність. Гальмуюча дія оральних контрацептивів на функції яєчників проявляється у тому, що яєчники при використанні КОК зменшуються у розмірах, містять багато атлетичних фолікулів, знижують секрецію естрогену майже в 2 рази [25, 29]. Згідно отриманим результатам Fitzgerald та співав. (1994) за допомогою вимірів параметрів, що характеризують овуляцію (розмір фолікула та рівень гормонів), зробили висновок, що близька до 100% контрацептивна активність КОК обумовлена 100% інгібуванням овуляції. За даними інших авторів, відбувається неповноцінна овуляція та розвивається функціонально малоактивне жовте тіло, яке здатне виконувати функцію протектора вагітності. Ендометрій також проходить зміни: піддається швидкій регресії в проліферативній фазі циклу та передчасній секреторній трансформації, іноді виникають і атрофічні зміни, які впливають на антиімплантаційний ефект, у зв'язку з цим ендометрій як би переходить в стан «гранулярної регресії», що робить його непридатним для імплантації яйцеклітини. Під впливом гормональної контрацепції гальмується перистальтика маткових труб і відповідно проходження по ним яйцеклітини [6, 44, 61].

При УЗ-дослідженні у жінок, які приймали оральні контрацептиви, відмічена позитивна динаміка у відношенні зменшення розмірів порожнини матки та гіперехогенних утворень у базальному шарі ендометрію [56, 60, 85].

Доведено, що використання ОК сприяє зниженню ризику розвитку залізодефіцитної анемії. Це обумовлено зменшенням втрати крові під час менструальної реакції, котра, як правило, значно коротша та менш виражена, ніж звичайна менструація [9, 67, 81].

Згідно даних офіційної статистики, серед гінекологічних захворювань періоду статевого дозрівання переважають порушення менструального циклу. В останні роки збільшилася кількість звернень до дитячого гінеколога з приводу затримки статевого розвитку, гіпоменструального синдрому (нечастих менструацій або аменореї), при збереженні високої частоти ювенільних маткових кровотеч. Більш того, майже кожна третя сучасна дівчина страждає гірсутизмом і таким проявом гіперандрогенії, як підвищена сальність шкіри та підліткові вугрі. В останні роки зросла частота виявлення ендометріозу гені-талій, функціональних кіст яєчників, та синдрому формування полікістозу яєчників. В терапії відмічених захворювань оправдальна роль належить гормональним препаратам [50].

Лікувальна ефективність КОК при ендометріозі визначається його гестагенним компонентом. Прогестини у складі КОК знижують клітинну проліферацію і індукують апоптоз у ендометріюїдних гетеротопіях. Етинілестрадіол забезпечує стабільність ендометрію і разом з тим потенціює дію прогестину завдяки збільшенню концентрації внутрішньоклітинних рецепторів прогестерону. У результаті прийому низькодозованих КОК у ендометрії з'являються звичайні проліферативні зміни і формується неактивний або атрофічний ендометрій [52].

Функціонування яєчників в умовах лікарської блокади овуляції КОК наполовину знижує частоту розвитку раку яєчників і на 60% - раку ендометрію. Причому ризик розвитку раку статевих органів прогресивно знижується зі збільшенням тривалості прийому гормональних контрацептивів. Крім того, необхідно відмітити значне зменшення ризику позаматкової вагітності, частоти розвитку кіст яєчників [60].

Використання КОК, що містять прогестерони третього покоління, можуть сприяти зменшенню проблем з молочними залозами. На сьогодні сформована та науково обґрунтована думка спеціалістів про відсутність значного збільшення ризику раку молочних залоз на фоні прийому та після відміни КОК навіть у жінок, що приймали КОК, починаючи з менархе і до першої доношеної вагітності [11, 60].

Лікувальні властивості КОК закладені в тих же механізмах, які забезпечують протизаплідний ефект. Гальмування секреції гонадотропних гормонів гіпофізу, фолікулогенезу та стероїдогенезу у яєчниках, пригнічення проліферації ендометрію та мітотичної активності міометрію, вплив на процеси міжклітинної та внутрішньоклітинної взаємодії – все це у сукупності забезпечує на час прийому препаратів так званий «спокій» репродуктивної системи, який вкрай корисний для її повноцінного функціонування [17].

Відомо, що деякі види контрацепції, такі як хімічні сперміциди, порушення правил внутрішньоматкової контрацепції можуть впливати на частоту вагінальних дисбактеріозів, генітального кандидозу, бактеріального вагінозу, сприяти загостренню мікотичного процесу за рахунок впливу на вагінальну нормобіоту (зниження молочнокислих лактобацил, зміна рН вагінального середовища), тим самим створюючи благоприємні умови для розвитку умовно-патогенної мікрофлори, в тому числі для *Candida spp.* [49].

У дослідження російських вчених 2000 – 2005 років було показано, що високодозовані гормональні контрацептиви сприяли розвитку хронічного вульвагініту. Це було пояснено тим, що естрогени підвищують вміст глікогену в епітеліоцитах, підсилюють авідність вагінального епітелію до грибів і мають пряму стимулюючу дію на ріст грибів [75].

У багатьох дослідженнях було показано, що розвитку кандидозу в більшій мірі сприяє естрогенний компонент. Так, у експериментальних роботах було доведено, що саме концентрація естрогеном впливає на розвиток кандидозного вульвовагініту [70, 72].

При тривалому використанні гормональних препаратів може відбуватися пригнічення механізмів імунного захисту, що також сприяє зміні мікробіоти піхви [40].

Тож не викликає сумніву те, що необхідна сувора індивідуалізація при підборі гормонального препарату з урахуванням показань та протипоказань, частоти побічних реакцій. Необхідно враховувати наявність у жінок гінекологічних та



екстрагенітальних захворювань, віку, стану репродуктивної системи; особливостей статевого життя та статевих відносин, а також часу, на який підбирається препарат.

## **Розділ 2.**

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ

### 2.1. Клінічна характеристика пацієток, що були на обстеженні

За період 2007- 2010 рр. на базі СОЦАГР під наглядом знаходилося 90 жінок у віці від 19 до 45 років, які були розподілені на 3 групи в залежності від виду контрацепції, що використовувалися.

1 група – 20 жінок – група порівняння – клінічно здорові жінки, які не використовували жодних методів контрацепції.

2 група – 20 жінок – група жінок, які використовували ВМК.

3 група - 50 жінок, які використовували з метою контрацепції таблетовані низькодозовані монофазні та трьохфазні оральні контрацептиви з вмістом естрогену 0,03 мг.

Таблиця 3

### Вікова характеристика жінок, які були обстежені

| ПОКАЗНИКИ     | Група порівняння<br>n = 20 |    | ВПК<br>n = 20 |    | КОК<br>n = 50 |    |
|---------------|----------------------------|----|---------------|----|---------------|----|
|               | Абс.                       | %  | Абс.          | %  | Абс.          | %  |
| До 20 років   | 4                          | 20 | -             | 0  | 4             | 8  |
| 20 – 35 років | 9                          | 45 | 12            | 60 | 40            | 80 |
| ➤ 35 років    | 7                          | 35 | 8             | 40 | 6             | 12 |

Середній вік обстежених жінок склав  $30,4 \pm 3,9$  років.

Тривалість використання контрацепції склала від 7 місяців до 5 років.

### 2.2. Методи дослідження

**Анамнестичний** – анкетування пацієнтів за розробленою нами схемою, в якій відображалися анамнестичні дані, гінекологічний статус, особливості менструальної, статевої, репродуктивної функцій. Проводилася загальна оцінка стану здоров'я пацієнтки, наявність хронічних захворювань, оперативних втручань.

**Клінічний** – аналіз клінічного аналізу крові за загальноприйнятими методиками; огляд молочних залоз у положеннях лежачи та стоячи з наступною пальпацією зовнішніх та внутрішніх квадрантів.

### **Лабораторний:**

1. Цитологічне дослідження зішкрібків із цервікального каналу і піхвової частини шийки матки проводилося за загальноприйнятою методикою на базі курсу мікробіології СумДУ. Фарбування препаратів проводилася гематоксиліном з наступною фіксацією у 5% розчині еозину. Проведено вивчення відокремлення із цервікального каналу та піхви жінок, які використовували різні методи контрацепції з використанням мікроскопічного, бактеріологічного та мікологічного методів.

2. Бактеріоскопія відокремлення з цервікального каналу, піхви проводилося методом фарбування фіксованих препаратів за Грамом та дозволяло встановити загальну кількість мікробів-асоціантів. Забір матеріалу для дослідження проводили у відповідності з методичними рекомендаціями [54]. Матеріал із піхви отримували до проведення мануального дослідження ватним тампоном із заднього склепіння. Матеріал із цервікального каналу забирали цервікальним тампоном. Матеріал для мікроскопічного та мікробіологічного дослідження забирали одномоментно. При заборі матеріалу дотримувалися наступних правил: - забір матеріалу проводили в день звернення жінки із затриманням сечовипускання на 2 – 3 години; - забір матеріалу в усіх випадках проводили до антибіотикотерапії; - попередньо пацієнтки не мали статевого контакту протягом 2-х діб.

Мікроскопічне дослідження мазків, пофарбованих за методом Грама, дозволило дати характеристику біоценозу піхви; нормоценоз, проміжний тип, дисбіоз піхви, вагініт, диференціювати ступені «Чистоти піхви» [3]. При оцінці чистоти мікрофлори піхви ми користувалися найбільш часто використовуваній в практичній гінекології таблицею чистоти мазка із

піхви, яка була запропонована О. Firoves et. al. Бактеріоскопія відокремлення з цервікального каналу, піхви з фарбуванням мазків за методом Грама проводилася на базі мікробіологічної лабораторії кафедри інфекційних хвороб СумДУ з використанням бінокулярного мікроскопу XXS-3 зі збільшенням 20 – 40 – 90 разів.

3. Виявлення збудників урогенітальних інфекцій: хламідійної, мікоплазменої, статевого герпесу (HSV II), проводилося методом Cito Test «Фармаско» з дотриманням всіх інструкцій, що викладені у інформаційному листі МОЗ України № 247-2005. Реєстрацію результатів проводили візуально.

**Мікробіологічний (бактеріологічний та мікологічний):** посів матеріалу – відокремлення із цервікального каналу, піхви, проводили мірно на спеціальні поживні середовища (таблиця 4), які дозволяли нам встановити видову приналежність мікроорганізмів.

**Таблиця 4**

**Перелік поживних середовищ, на які проводився первинний посів дослідного матеріалу**

| Назва поживного середовища                     | Назва мікроорганізму, який культивувався на середовищі  |
|--|---|
| Жовтково-сольовий агар                         | <i>Staphylococcus spp.</i>  |
| Кров'яний агар                                 | Гемолітичні бактерії: <i>Staphylococcus spp.</i> ,<br><i>Streptococcus spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i> |
| Комерційне молочно-жовтково-сольове середовище | <i>Streptococcus spp.</i>   |

|                      |   |
|----------------------|---|
| Середовище Сабуро    | <i>Candida spp.</i>                         |
| Агар Цейслера        | <i>Bacteroides spp., Clostridium spp.</i>   |
| Тіогліколевий агар   | <i>Lactobacillus spp.</i>                   |
| Середовище Блаурока  | <i>Bifidumbacterium spp.</i>                |
| Вісмут-сульфіт агар  | <i>Citrobacter spp., Enterobacter spp.</i>  |
| М'ясо-пептонний агар | <i>Pseudomonas aeruginosa, Proteus spp.</i> |

Ідентифікацію виділених чистих культур бактерій та грибів проводили за загальноприйнятими методиками [2, 4, 46, 57] та відповідно з визначником бактерій Берджі [31].

У виділених чистих культур мікроорганізмів, кількість яких відхилялася від норми визначалися патогенні властивості (таблиця 5).

**Таблиця 5**

**Методи вивчення додаткових патогенних властивостей умовно-патогенної та сапрофітної мікрофлори, які були використані у магістерській роботі**

| Метод   | Автор/техніка дослідження   |
|---|---|
| Визначення антикомплемента<br>активності бактерій | Бухарин О.В., Брудастов Ю.А.,<br>Дерябин Д.Г. Изучение<br>антикомплемента<br>стафилококков //Клиническая<br>лабораторная диагностика. - 1992. №<br>11-12.-С. 68-71 [4]. |

|  |  |
|--|--|
| Фотометричне визначення антилізоцимної активності                  | Бухарин О.В., Вальшев А.В., Елагина А.Н., Иванов Ю.Б., Черкасов А.В.<br>Фотометрическое определение антилизоцимной активности микроорганизмов //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. -1997.-№ 4.-С.117-120 [5]. |
| Визначення індексу природної колонізації букальних епітеліоцитів   | Маянский А.Н. и соавт., 1999 [26].   |
| Визначення штучної колонізації бактерій та кандід на епітеліоцитах | Darwazeh A.M. et al.; 1991 [73];<br>Маянский А.Н. и соавт., 2002 [27].   |

При трактовці результатів посіву матеріалу із органів, які мають власну мікрофлору та виявленні в ній умовно-патогенних мікроорганізмів, враховували її кількість:

1 ступінь – дуже незначний ріст – на середовищі росту не спостерігається.

2 ступінь – скудний ріст – на поверхні щільного середовища ріст до 10 колоній мікроорганізмів певного виду.

3 ступінь – помірний ріст – на щільному поживному середовищі ріст від 11 до 100 колоній.

4 ступінь – інтенсивний ріст - на щільному поживному середовищі ріст більше 100 колоній.

1 – 2 ступені росту свідчать на користь забруднення; в 3 та 4 – в користь етіологічного значення цього мікроорганізму.

Для оцінки стану піхвового біотопу використовували мікроекологічні критерії:

індекс домінування

$$d = P_i \times 100\%,$$

де  $P_i$  – частка виду, визначається як  $n_i/N$ ,  $n_i$  – кількість особин даного виду,  $N$  – загальна кількість особин в даній пробі;

індекс Сімпсона

$$C = (n_i/N)^2$$

**Імунологічний:** Оцінка місцевого мукозального імунітету базувалася на тому, що серед механізмів місцевого протиінфекційного захисту репродуктивного тракту жінок виділяються клітинні та гуморальні фактори імунітету [22, 47].

Оцінка імунного статусу включала вивчення місцевого імунітету секрету піхви за методиками представленими у таблиці 6.

**Таблиця 6**

**Методи оцінки імунологічних показників,  
які були використані у магістерській роботі**

| Показник  | Автор/техніка дослідження   |
|---|---|
| Визначення секреторний імуноглобулін А                    | Метод імунодифузії за G. Manchini et al. (1965 рік) [23].             |
| Визначення рівню лізоциму у слизі нефелометричним методом | Методика Дорофейчук у модифікації О.В. Бухаріна, Д.Н. Луде (1972 рік) |

|   |  |
|---|--|
| використовуючи тест-культуру  | [23].  |
| Оцінка фагоцитарної активності нейтрофілів за показниками: % фагоцитозу – показник за Гамбургером, фагоцитарне число – індекс Райта | Методика Ю.М. Зарецька з співавторами (1974 рік) [23]. |
| Визначення прозапальних та протизапальних цитокінів: INF- $\gamma$ , INF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-4, IL-6, IL-8         | Методом ІФА тест-системами «Вектор-Бест».              |

**Статистичний:** виконаний з використанням електронних таблиць "Excel", програми «Биостат» на основі вираховування абсолютних значень, відносних величин, визначення середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення, середньої помилки (sd), для визначення достовірності результатів дослідження використовували параметричні показники (за критерієм Стьюдента-t), достовірною різницею вважали рівень значущості  $p \leq 0,05$  (при вірогідності різниці більш 95%).



### Розділ 3.

## РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

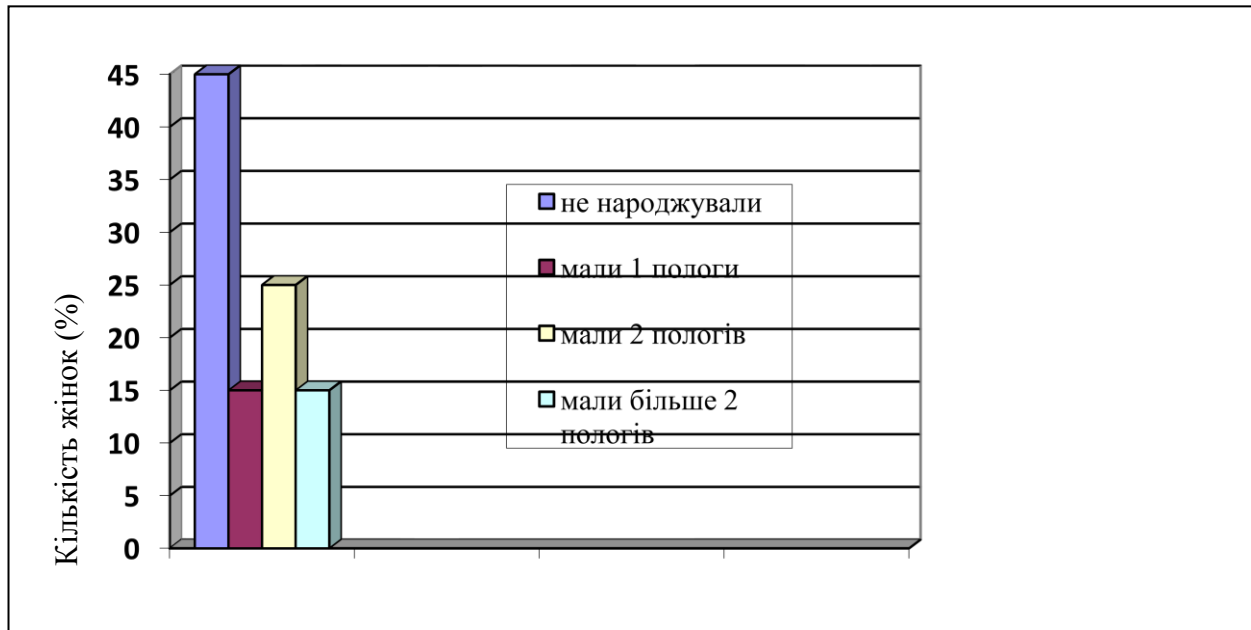
### 3.1. Клініко-анамнестична характеристика жінок групи порівняння

1 група жінок – група порівняння – клінічно здорові жінки, які не використовували контрацептиви, або використовували календарний метод, або презерватив.

Діаграма 2

#### Розподіл пацієток групи порівняння за паритетом

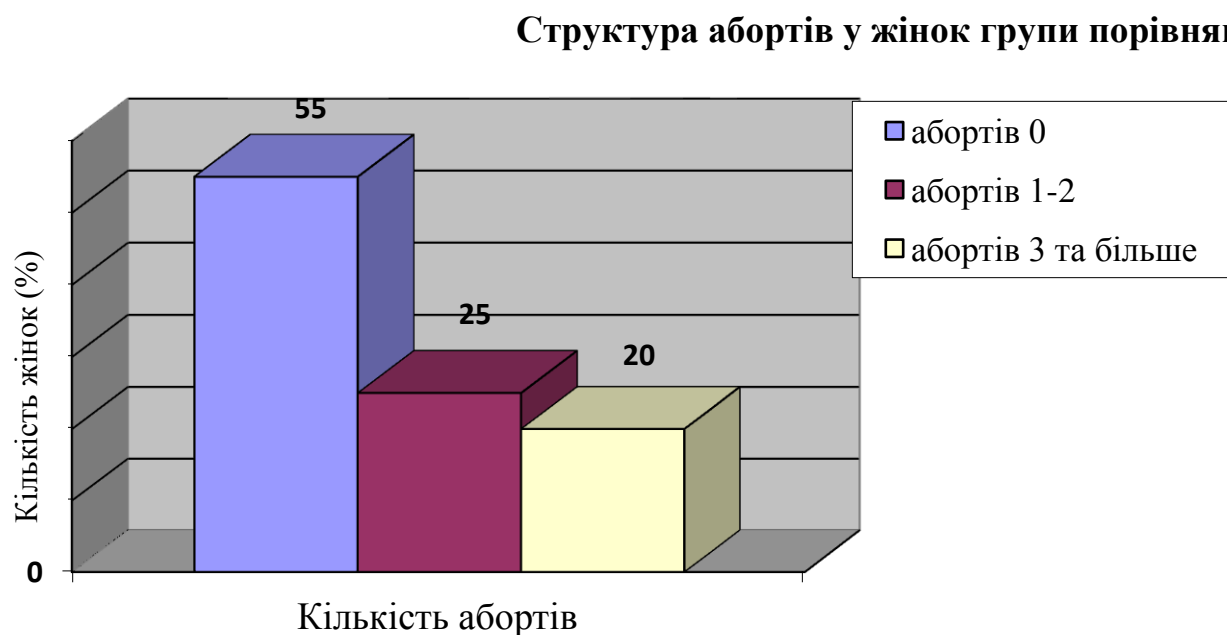
Із діаграми видно, що 45% жінок цієї групи не мали пологів, 25% - у анамнезі мали



2 пологів, менше третини (15%) мали 1 пологи, 15% - більше 2 пологів.

Опитування пацієток групи порівняння показало, що 45 % жінок не мали пологів і найближчий час не планували вагітність (протягом 1 року), але тим не менш не отримують надійну контрацепцію. Цей факт ще раз вказує на низький рівень грамотності у питаннях планування родини та поганого відношення до свого репродуктивного здоров'я (діаграма 3).

Діаграма 3



За результатами мікроскопічних, мікробіологічних методів встановлено, що 100% пацієток мали 1 ступінь чистоти піхвового мазка.

Таким чином, пацієтки 1 групи порівняння мають:

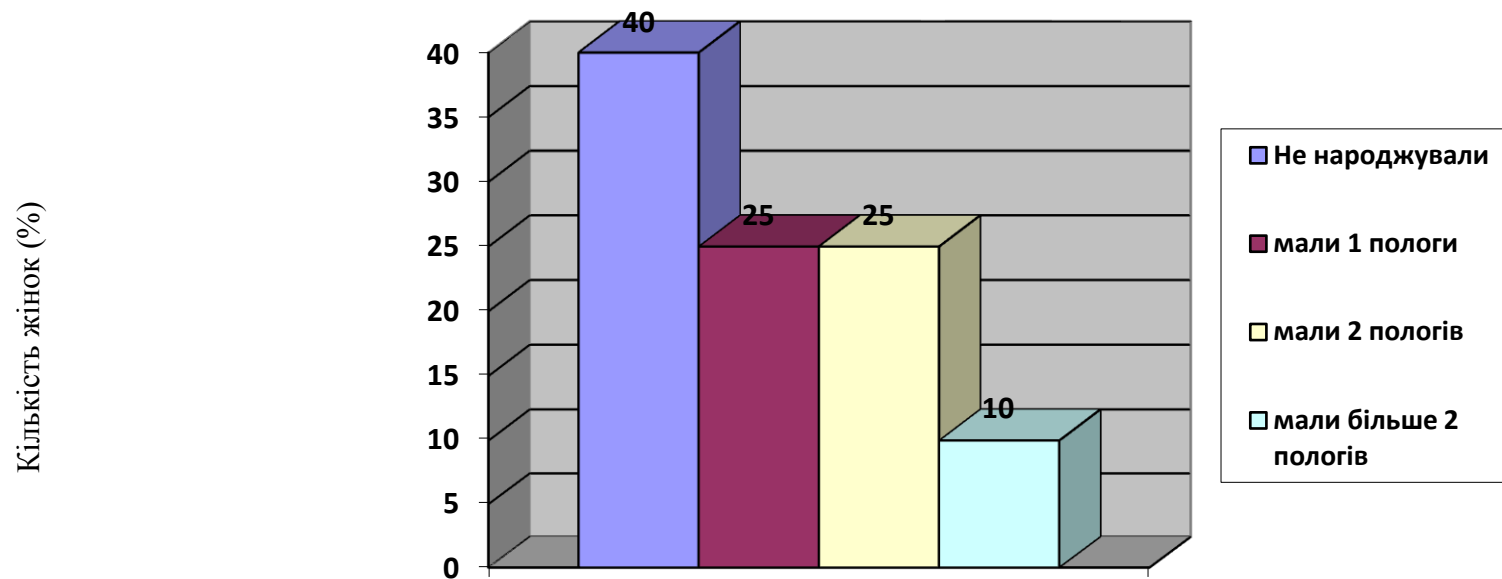
- молодий вік;
- велику кількість медичних абортів;
- піхвовий нормоценоз;
- нормальну гормональну регуляцію менструального циклу.

### **3.2. Клініко-анамнестична характеристика групи жінок, що використовували ВМК**

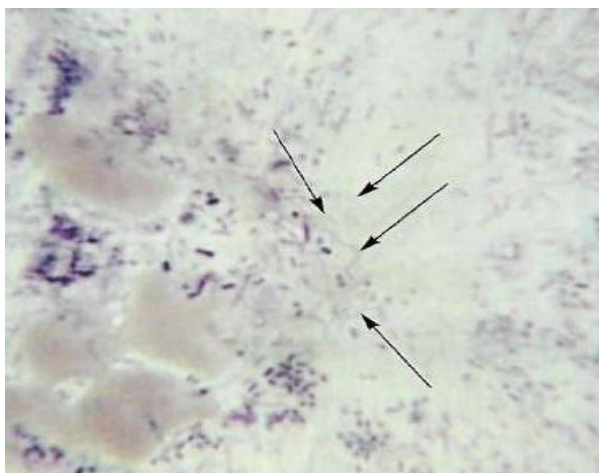
За період 2007- 2010 рр. на базі СОЦАГР під наглядом знаходилося 20 жінок у віці від 19 до 40 років, середній вік жінок складав 27 років, які з метою попередження вагітності використовували внутрішньо маткові і бар'єрні методи контрацепції. Тривалість використання методу на момент обстеження склала від 7 місяців до 5 років.

**Діаграма 4**

**Розподіл пацієнток, які використовували ВМК за паритетом**

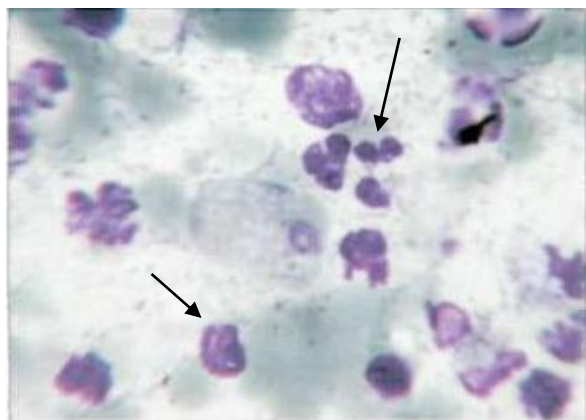


Як видно із діаграми, 40% жінок цієї групи не мали пологів, у 50% - у анамнезі мали 1 - 2 пологів, менше третини (10%) мали більше 2 пологів.



«Змішана» флора у мазку з піхви: коки, палички. Фарбування за Романовським-Гімзе, x 90.

При вивченні характеру мікрофлори піхви у жінок даної групи, нами було встановлено, що у жінок даної групи, на фоні нормо ценозу, домінуючими бактеріями піхвового середовища не залежно від методики ВМК являються лактобактерії. При використанні ВМК лактобактерії знайдені у 60% жінок. Частота виділення грамнегативних неспорогенних анаеробних бактерій змінювалась в незначних межах і була у даної групи жінок в межах 30%; виділення ешерихій спостерігалось у 20%; ентерококи були виділені у 30%; мікроорганізми роду *Staphylococcus* були виявлені у 40% жінок.

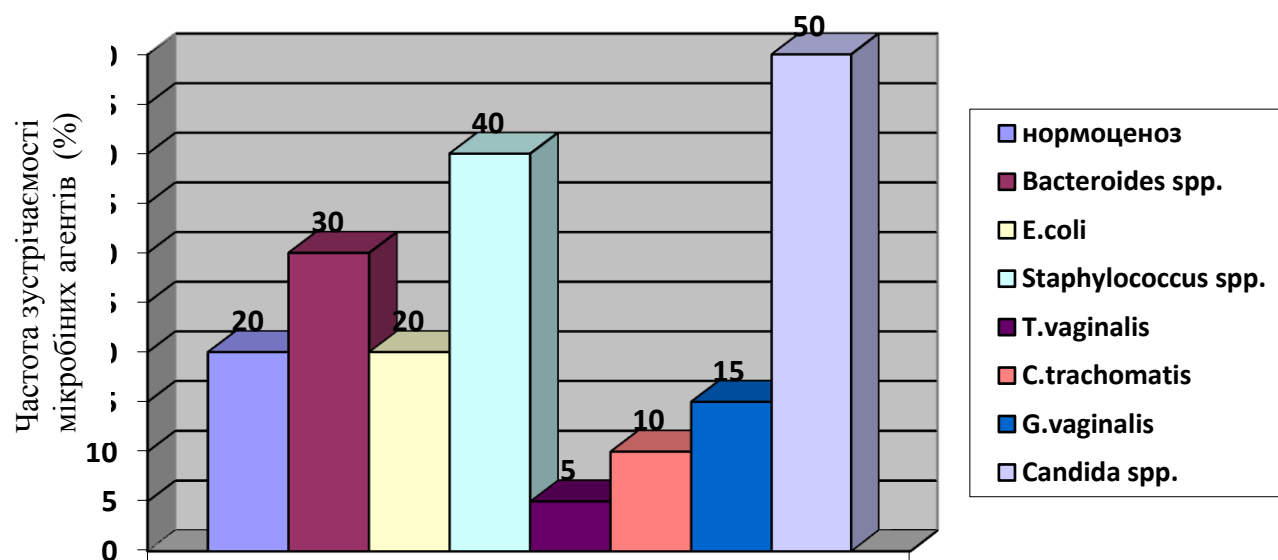


Трихомонади на фоні лейкоцитів, еритроцитів, «змішаної» флори. Ядра трихомонад витягнуті з загостреними кінцями, цитоплазма базофільна, більш інтенсивно зафарбована по периферії. Мазок з шийки матки. Фарбування за Паппенгеймом, x600

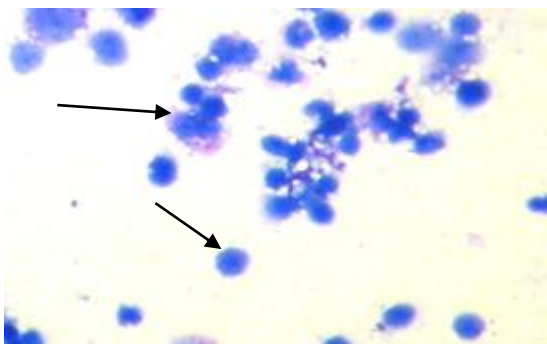
Проведені мікробіологічні обстеження вмісту піхви жінок, які використовували ВМК, показали, що на фоні виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів були виявлені патогенні мікроорганізми. Так у 5% жінок даної групи були виявлені *T.vaginalis*; у 10% - *C.trachomatis* ; у 15% - *G.vaginalis*.

Діаграма 5

Особливості видового різнобарв'я мікробного агента у жінок 2 групи



Таким чином, у жінок, які використовували ВМК спостерігається присутність різних мікроорганізмів, при чому частота виявлення лактобактерій, відрізняється від нормальних показників.



Чиста культура *Candida spp.*,  
фарбування за методом Грама, х  
1350

Зниження кількості молочно-кислих бактерій на слизовій піхви може свідчити про можливість порушення мікрофлори та розвиток запального процесу. Це підтверджується і тим фактом, що при кількісному посіві вмісту піхви кількість

*Lactobacillus spp.* була у межах  $10^3$ -  $10^4$

КУО/мл матеріалу ( $10^8$  –  $10^9$  КУО/мл секрету); кількість

УПМ, таких як *Candida spp.*, *E.coli*, *Bacteroides spp.*, *Staphylococcus spp.*) сягала  $\geq 10^3$

### 3.3. Клініко-анамнестична характеристика групи жінок, що використовували КОК

За період 2007- 2010 рр. на базі СОЦАГР під наглядом знаходилося 50 жінок у віці від 19 до 38 років, середній вік жінок складав 26,5 років, які з метою попередження вагітності використовували низькодозовані комбіновані оральні контрацептиви з вмістом естрогену - до – 0,03 мг. Тривалість використання препарату на момент обстеження склала від 7 місяців до 3 років.

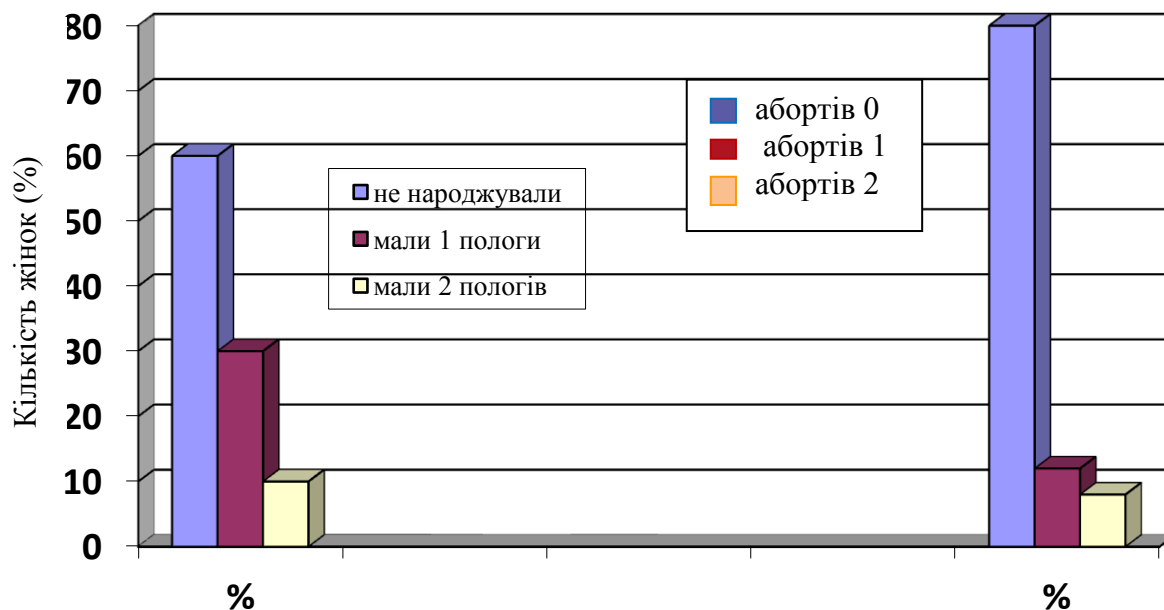
Обстежені пацієнтки використовували низькодозовані монофазні препарати з вмістом етинілестрадіолу 0,3 мг.

Як видно із таблиці 3, 96% жінок даної групи, знаходяться у активному дітородному віці. Але 60% пацієнток не мали у анамнезі пологів (діаграма б).

Ця група за паритетом відрізняється з контрольною групою. 80% жінок даної групи не мали пологів у анамнезі, 30% мали 1 пологи, 10% - 2 пологів. Не дивлячись на те, що більше 60% половини пацієнток, які використовують КОК, не народжували 20% з них переривали вагітність до початку використання даного методу контрацепції.

Діаграма 6

**Розподіл пацієток групи, які використовували КОК  
за паритетом та абортами**



При мікробіологічному обстеженні пацієток даної групи виявлено, що 60% пацієток мали 1 ступінь чистоти піхвового вмісту, а у 26% - дисбіотичні зміни, серед яких 20 % - кандидозний вагіноз; 2% - трихомонадну інфекцію та 12% - мікст-інфекцію (діаграма 7).

Діаграма 7

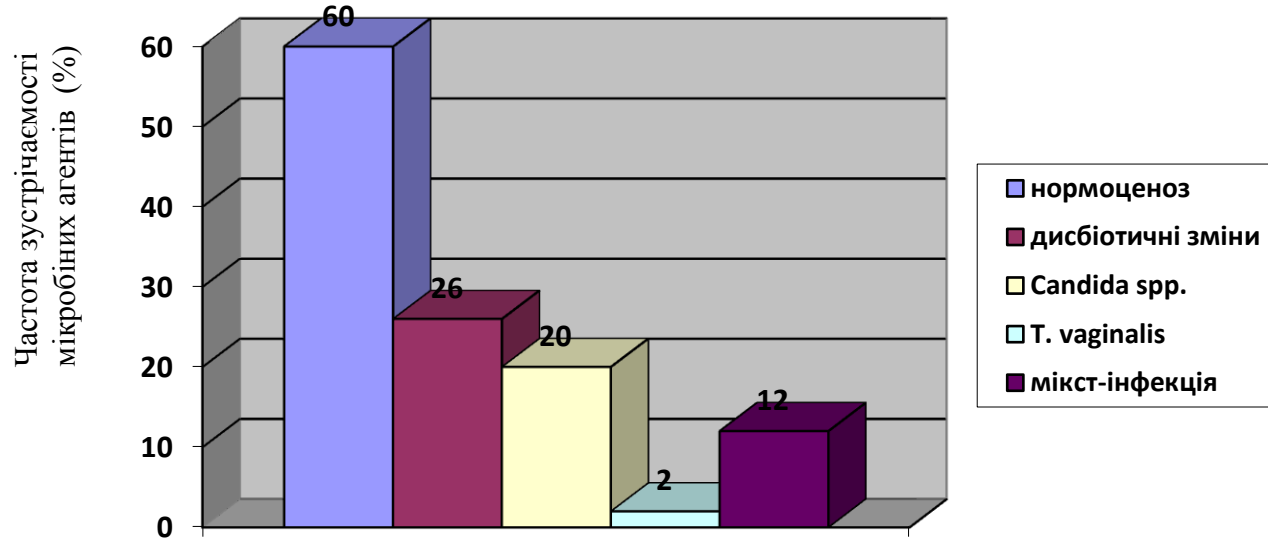


## Особливості видового різнобарв'я мікробного агента у жінок, які використовували КОК

Аналізуючи результати мікробіологічних досліджень нами встановлено, що домінуючим видом у відокремленні з піхви

та цервікального каналу є гриби роду

*Candida*.

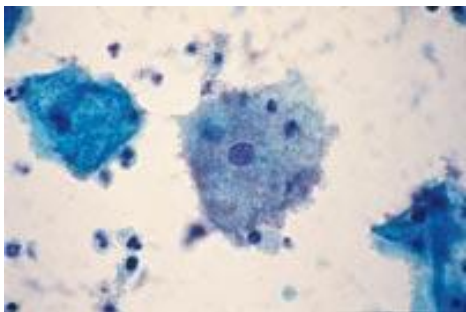


Елементи дріжджових грибів: міцелій, Фарбування за Романовським-Гіемсою

При вивченні особливостей різнобарв'я мікробного агента у жінок, які

використовували КОК була визначена ступінь чистоти піхви даної групи. До групи жінок з 1 ступінню чистоти увійшли 40% жінок, 2 ступінь – 30%, 3 ступінь - 20%, 4 ступінь – 10 %.

При бактеріологічному вивченні вагінального вмісту жінок з дисбіотичними змінами виявився високий ступінь обсіменіння УПМ. З УПМ виділялися здебільшого *E.coli* (20%), *S.aureus* (27%), *S.epidermidids* (9%), *Enterococcus spp.* (4%), *Klebsiella spp.* (10%) тощо, при чому, комбінація 3-х і більше мікроорганізмів у дисбіотичному зсуві спостерігалася у 26% випадків.



$10^3$ - $10^5$  КУО/мл.

Таким чином, у жінок, які використовували КОК спостерігається присутність різних мікроорганізмів. Крім того, кількісний вміст молочно-кислих бактерій був у межах  $10^3$ -  $10^6$  КУО/мл секрету (при нормі  $10^8$ -  $10^9$  КУО/мл секрету). Слід зауважити, що лактобактерії, які виконують захисну функцію, виявлялися у кількості  $10^6$ КУО/мл секрету, лише у жінок з нормоценозом. У жінок, з дисбіотичними змінами у піхві, дані бактерії виявлялися у межах

Поєднання анаеробної та аеробної мікрофлори мікроскопічно проявлялося помірною лейкоцитарною реакцією, що може свідчити про депресію місцевих факторів протиінфекційного захисту. Зміна колонізаційної

резистентності може бути пов'язана з надмірно високим антигенним стимулом або навпаки формуванням такої міжклітинної кооперації, при якій антигени бактерій та грибів у меншому степені контактують з імунними

клітинами, що не дозволяє розвиватися

адекватній імунній відповіді. Масивний викид токсичних продуктів УПМ призводить до значного ураження поверхневих шарів епітелію, що підтверджується високою кількістю епітеліальних клітин у мазках з піхви, жінок, які використовували КОК на фоні дисбіозу.

#### **3.4. Характеристика стану місцевого імунітету піхви при різних методах контрацепції**

В патогенезі гнійно-запальних захворювань статевого тракту поряд з мікробним фактором велике значення має стан імунної системи. Напруженість місцевого імунітету піхви відображає загальний стан організму, оскільки місцевий імунітет нерозривно пов'язаний і підпорядковується загальному, в той же час це автономна в своїх функціях система [20].

Використання різних методів контрацепції впливає на організм жінки, і перш за все на функціональний стан її репродуктивної системи, в діяльності якої велике значення має стан місцевих захисних реакцій. Саме напруженість місцевого імунітету визначає можливість розвитку інфекцій, сприяє виникненню висхідних форм гнійно-запальних процесів, визначає надійність екологічного бар'єру слизової оболонки піхви [59]. В свою чергу інфекції статевих шляхів можуть порушувати імунітет піхви і приводити до стійкої зміни менструальної, статевої та репродуктивної функції [15].

Відома важлива роль неспецифічних факторів, зокрема, фагоцитарної системи в резистентності організму до умовно-патогенних мікроорганізмів. Крім цього вважається, що нейтрофіли відіграють найбільш активну роль у знешкодженні клітин умовно-патогенних бактерій та грибів, за рахунок того що мають ряд фагоцитарних та секреторних механізмів [65].

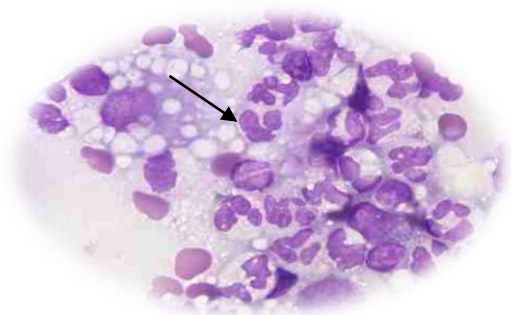
Нами проведено вивчення місцевих захисних механізмів слизової піхви при використанні різних видів контрацепції. Оцінку клітинної і гуморальної ланки місцевого імунітету слизової піхви проводили на основі вивчення фагоцитарної активності нейтрофілів, рівня лізоцимної активності, вмісту секреторних імуноглобулінів А.

Відомо, що при виникненні та розвитку патологічних процесів у піхві суттєве значення має рН піхвового секрету, рівень якого може впливати і на стан мікрофлори, і на фармакологічні властивості препаратів, що використовуються. В нормі рН піхвового середовища 3,8 – 4,2, що стримує ріст та розмноження «небажаних» транзиторних мікроорганізмів, які реєструються у піхвовому біотопі. Порушення в складі мікрофлори, пов'язані з надмірним ростом аеробних та анаеробних бактерій, які проявляються, як правило, клінікою неспецифічного вагініту, що супроводжується зміною рН в лужний бік.

При вивченні рН піхви у жінок, які використовували КОК, було встановлено, що у 26% жінок з дисбіотичними змінами та кандидозним вагінозом показники рН змінювалися у бік лужної реакції (рН>4,4).

Відомо, що тяжкість та тривалість запальних процесів органів малого тазу, частота рецидивів папіломавірусних уражень шийки матки, виникнення та прогресування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій залежать від ряду факторів, визначним з яких є стан місцевого імунітету [86].

Вивчення фагоцитарної активності нейтрофілів показало відсутність суттєвої зміни рівня даного механізму захисту при використанні різних методів контрацепції і навіть деяку тенденцію до його активації. Так у жінок, які не отримували контрацепцію відсоток фагоцитозу був рівний  $28,87 \pm 5,69\%$  і фагоцитарний індекс  $3,12 \pm 0,23$ . При використанні ВМК відсоток фагоцитозу підвищувався до  $33,67 \pm 2,09\%$ , а фагоцитарний індекс до  $4,28 \pm 0,36$ . Однак відмінності в межах даних показників у жінок, які користувалися ВМК і осіб групи порівняння не носили істотного характеру.



Макрофаги у мазку, фарбування за Романоським-Гімзе (x90).

При використанні КОК відсоток фагоцитозу відповідно був  $34,44 \pm 1,36\%$ , фагоцитарний індекс  $2,78 \pm 0,32$  ( $p > 0,05$ ).

**Таблиця 7**

**Фагоцитарна активність нейтрофілів при використанні різних методів контрацепції**

| Показники | Група порівняння | Групи за контрацепцією |
|-----------|------------------|------------------------|
|-----------|------------------|------------------------|

|                     | M ± m        | ВМК        |       | КОК        |       |
|---------------------|--------------|------------|-------|------------|-------|
|                     |              | M ± m      | p     | M ± m      | p     |
| Процент фагоцитозу  | 28,87 ± 5,69 | 33,67±2,09 | >0,05 | 34,44±1,36 | >0,05 |
| Фагоцитарний індекс | 3,12 ± 0,23  | 4,28±0,36  | >0,05 | 2,78±0,32  | >0,05 |

Тож, при використанні різних методів контрацепції спостерігались зміни фагоцитарної активності нейтрофілів секрету піхви та інтенсивності фагоцитозу.

У протиінфекційному захисті репродуктивного тракту велике значення надається гуморальним факторам – sIgA. Таке значення пов'язане з тим, що мікроорганізми, «закутані» секреторним IgA, втрачають свою здатність до адгезії, руху, розмноженню, що полегшує фагоцитоз.

Результати вивчення рівня sIgA у відокремленні слизової піхви представлені в таблиці 8.

**Таблиця 8**

**Рівень sIgA при використанні різних методів контрацепції**

| Показники   | Група порівняння | Групи за контрацепцією (г/л) |       |           |       |
|-------------|------------------|------------------------------|-------|-----------|-------|
|             |                  | ВМК                          |       | КОК       |       |
|             |                  | M ± m                        | p     | M ± m     | p     |
| Рівень sIgA | 1,62±0,21        | 0,42±0,02                    | >0,05 | 0,48±0,03 | >0,05 |

При використанні КОК спостерігалось суттєва зміна sIgA в секреті слизової піхви. У жінок, які використовували КОК, його рівень складав  $0,48 \pm 0,03$  г/л. У осіб групи порівняння і показники дорівнювали  $1,62 \pm 0,21$  г/л ( $p > 0,05$ ). В той же час рівень sIgA, в групі жінок, які використовували ВМК, складав  $0,42 \pm 0,02$  г/л ( $p > 0,05$ ).

При порівнянні концентрації sIgA в секреті слизової піхви та «чистоти» піхви було встановлено, що зниження рівня sIgA в секреті спостерігається у всіх жінок даної групи з 3 – 4-м ступенем чистоти піхви.

Зниження кількості IgA можливо пов'язано з відсутністю цитокінового сигналу для активації їх синтезу і, в той же час, підвищеним розходом на озонізацію мікроорганізмів.

При вивченні цитокінового статусу жінок з дисбіотичними змінами та мікст-інфекцією, на фоні прийому КОК, нами було встановлено цитокіновий профіль характеризується домінуванням протизапальної фракції при «нормальних» показниках прозапального та протизапального компонента, що відображається на роботі інших ефекторів локального захисту (діаграма 8, 9). Така необхідність була ще й пов'язана з тим, що у складі мікрофлори піхви жінок, які використовували КОК спостерігалось поєднання анаеробної та аеробної мікрофлори, що може свідчити про депресію місцевих факторів протиінфекційного захисту.

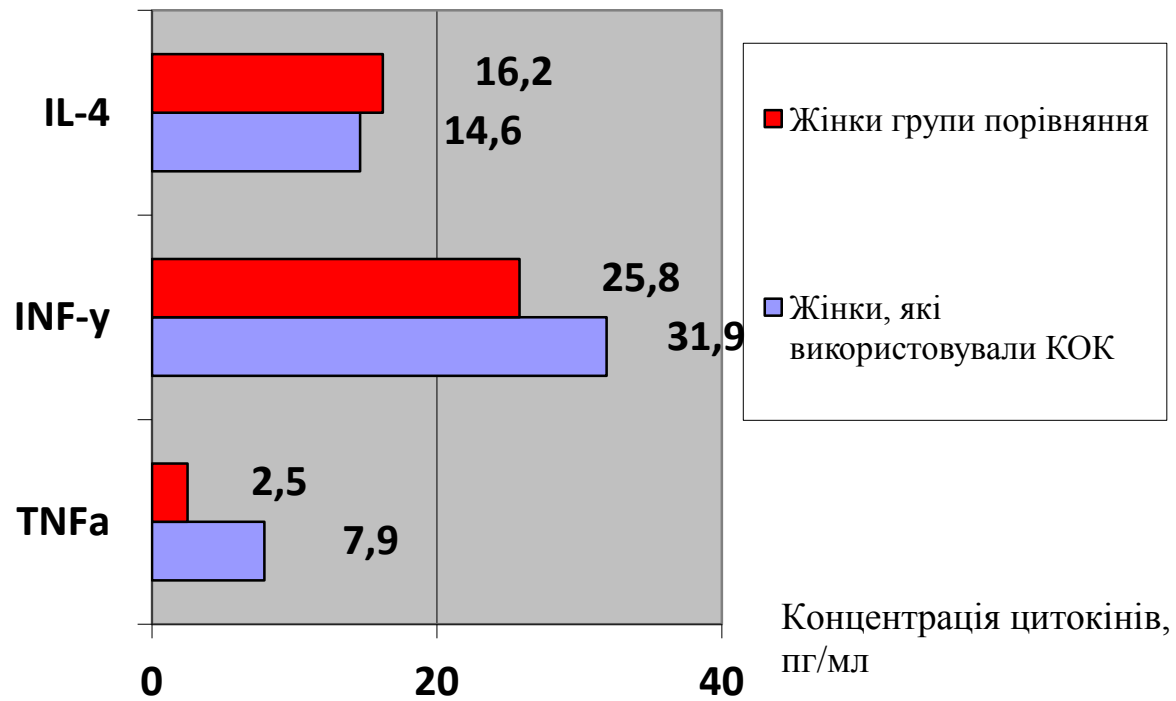
В залежності від дії на запальний процес цитокіни поділяються на дві групи: прозапальні (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНПа, ІФН $\gamma$ ) та протизапальні (ІЛ-4, ІЛ-10, ТФР $\beta$ ) [50].

Специфічна Т-клітинна відповідь розвивається за типом Т-хелперної відповіді 1 типу або 2 типу, що залежить від активованого ланцюга імунної системи та цитокінового мікрооточення. Функція Th1-клітин активується ІЛ-12 та направлена на продукцію ІЛ-2 та ІНФ- $\gamma$ , які інгібують синтез антитіл. Th2-клітини активуються ІЛ-4 та продукують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, які активують В-лімфоцити та стимулюють гуморальну імунну відповідь. Вважається, що здоровий жіночий генітальний тракт

має Th2-імунне середовище, в якому домінують ІЛ-10. При інфекціях стимулюється продукція ІЛ-12 та індукується Th-відповідь [14, 39, 57].

Діаграма 8

Вміст цитокінів у піхвовому секреті жінок, які приймали КОК



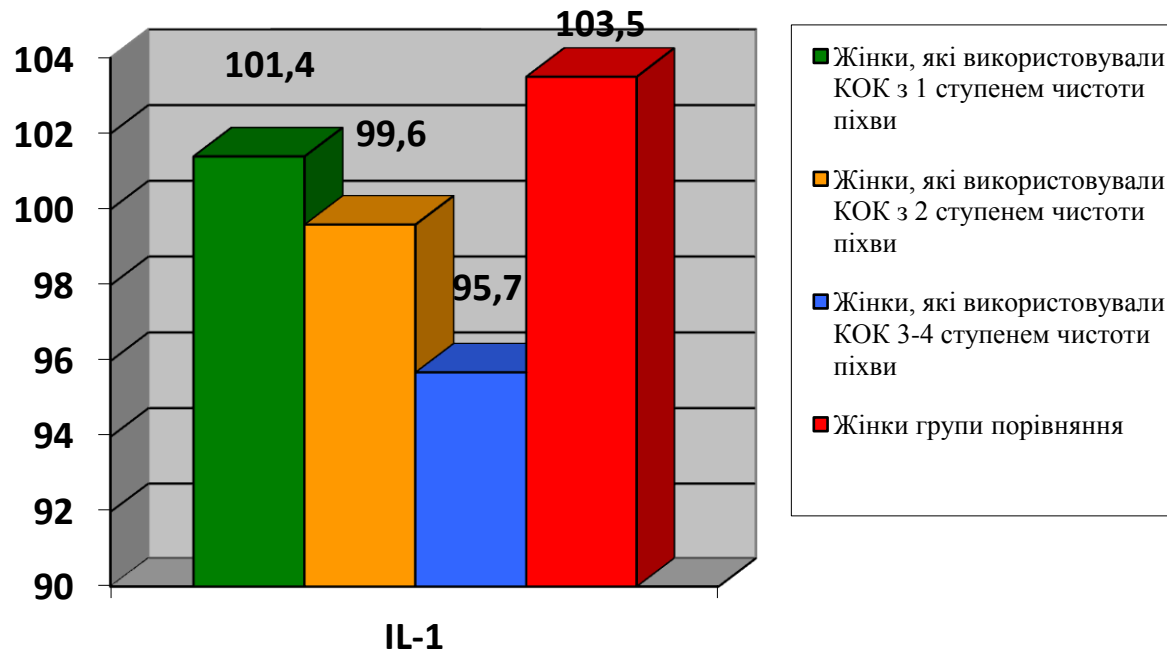
Аналізуючи мікробний пейзаж та цитокіновий статус секрету піхви, нами був встановлений той факт, що у жінок, які приймали КОК, була знижена активність ІЛ-4 – протизапального цитокіну. Крім того, при вивченні концентрації прозапальних цитокінів у секреті піхви - TNF- $\alpha$ , INF $\gamma$  спостерігалось підвищення їх рівня, не залежно від ступеня чистоти піхви.

Кожен патогенний або умовно-патогенний мікроорганізм, який потрапив до піхви, взаємодіє з імунокомпетентними клітинами (нетрофілами та мононуклеарами), проходить антигенну ідентифікацію шляхом фагоцитозу. При цьому із лізосом загиблих імунних клітин вивільняється значна кількість бактерицидних продуктів, серед яких найбільш широко відомі лізоцим та лактоферин. При виявленні чужорідного антигену відбувається активація імунного комплексу у вигляді підвищеного утворення прозапального цитокіні – ІЛ-1 [14].

**Діаграма 9**

**Вміст ІЛ-1 у піховому секреті жінок, які приймали КОК з різним ступенем чистоти піхви**





Концентрація  
цитокіну, пг/мл

Результати проведених досліджень по вмісту ІЛ-1 показали, що у жінок на фоні використання КОК відбувається зниження концентрації цього цитокіну від  $101,4 \pm 23,6$  пг/мл до  $95,7 \pm 19,3$  пг/мл. При чому рівень зниження залежав від ступеня чистоти піхви та УПМ, що домінував у складі мікрофлори піхви (діаграма 9).

Враховуючи той факт, що крім безпосередньої бактерицидної дії лізоцим підсилює фагоцитарну активність нейтрофілів, нами проведено дослідження кількості лізоциму у секреті піхви. При використанні різних видів контрацепції спостерігалась зміна лізоцимної активності піхвового секрету.

**Таблиця 9**

### Лізоцимна активність піхвового секрету при використанні різних методів контрацепції

| Види контрацепції | Лізоцимна активність в мкг/мл |       |
|-------------------|-------------------------------|-------|
|                   | М ± m                         | p     |
| Група порівняння  | 17,95 ± 0,54                  | >0,05 |
| ВМК               | 17,41 ± 0,46                  | >0,05 |
| КОК               | 16,0 ± 0,47                   | >0,05 |

З результатів видно, що у жінок, які використовували КОК цей показник склав  $16,0 \pm 0,47$ , в той час у жінок, які використовували ВМК цей показник складав  $17,41 \pm 0,46$ . У групі порівняння даний показник складав  $17,95 \pm 0,54$ .

## РОЗДІЛ 4. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

За результатами бактеріологічних та мікологічних обстежень виділень з піхви та цервікального каналу, проведених у жінок, які використовували КОК, спектр мікробіоценозу під час використання КОК змінився в напрямку зменшення обсемінення лактобацилами. Спектр виявлених мікроорганізмів був представлений УПМ: кандидами, *E.coli* (20%), *S.aureus* (27%), *S.epidermidids* (9%), *Enterococcus spp.* (4%), *Klebsiella spp.*, гарднерелами з низьким ступенем обсемінення (до  $10^2 - 10^4$  КУО/мл секрету), в вигляді монокультур зустрічалися лише гриби роду *Candida*.

Дисбіоз у жінок, які використовували КОК, характеризувався значним зниженням або повною відсутністю лактобактерій, біфідобактерій, облигатної поліморфної грампозитивної та грамнегативної паличкової та кокової флори. Так, кількість біфідобактерій та молочно-кислого стрептококу у всіх пацієнток цієї групи з дисбіотичними змінами виявлявся у кількості  $<1 \times 10^4$  КУО/мл піхвового секрету.

Лактофлора була відсутня у 8 з 12% жінок з наявною мікст-інфекцією, у інших пацієнток дана флора була виділена у кількості  $<1 \times 10^4$  КУО/мл піхвового секрету.

Враховуючи кількість виявлення *Chlamydia spp.* (10% у жінок, які використовували ВМЗ та 0% - у жінок, на фоні КОК), нами встановлено, що прийом пероральних контрацептивів та ВМЗ не є фактором ризику по виникненню хламідійної інфекції.

Проведене кількісне та якісне мікробіологічне дослідження жінок показало, що використання різних методів контрацепції суттєво впливає на частоту виділення *Candida spp.* ( $p < 0,05$ ), це можливо зумовлено тим, що використання гормональної контрацепції є фактором ризику у виникненні генітального кандидозу, особливо при тривалому використанні.

Враховуючи те, що ці мікроорганізми можуть бути представниками нормальної мікрофлори у здорових жінок і виконують, при певних умовах, антагоністичну роль, перешкоджаючи інвазії патогенних бактерій, проведення курсів лікування для досягнення негативних бактеріальних результатів не доцільно на наш погляд. У даному випадку доцільніше

проводили терапію, спрямовану на відновлення рН-вагіни та збільшення кількості сапрофітної флори: лактобактерій та біфідумбактерій.

Такий висновок, був зроблений у зв'язку з тим, що у 26% жінок з дисбіотичними зміни та кандидозним вагінозом був зафіксований зсув показників рН у бік лужної реакції ( $\text{pH} > 4,4$ ), що вказує на загибель лактобацил, та призводить до росту анаеробів у піхві.

Як відомо, УПМ є сапрофітами-коменсалами і розвиток інфекційного процесу за їх участі можливий при порушенні в системі протиінфекційного захисту. З урахуванням особливостей етіології дисбіотичних змін у жінок на фоні застосування КОК та ВМЗ, можливо було чекати різну ступінь участі компонентів місцевого імунітету.

Порівняльний аналіз механізмів імунного захисту репродуктивного тракту жінок при використанні різних видів контрацепції показав, що при використанні КОК спостерігаються зміни рівня клітинних та гуморальних факторів місцевого імунітету. Так, спостерігається тенденція до підвищення фагоцитарної активності (таблиця 7).

Серед багаточисельних функцій нейтрофілів однією з найважливіших є фагоцитоз. Складний процес фагоцитозу є багатоетапним і включає в себе процес розпізнавання, кілінгу або поглинання об'єктів. Тож, фунгіцидні та бактерицидні властивості нейтрофілів відображаються окремими етапами фагоцитарної реакції: «індекс адгезії» та «індекс поглинання». При вивченні індексів адгезії, які враховувалися нами через 15, 30, 45, 60, 80 та 100 хв., встановлено, що ранній етап фагоцитозу («індекс адгезії») був значно вищим, ніж у жінок інших груп.

Так, у жінок, на фоні прийому КОК, відмічається зростання фагоцитарного числа до  $34,44 \pm 1,36$  у порівнянні з контрольною групою жінок  $28,87 \pm 5,69$ .

Вивчаючи кінцевий етап фагоцитарної реакції – фагоцитарний індекс, нами було встановлено, що у жінок, які приймали КОК, він був значно нижче ( $2,78 \pm 0,32$ ), ніж у жінок, які використовували ВМЗ  $4,28 \pm 0,36$  (при референтній нормі  $3,12 \pm 0,23$ ).

Результати вивчення кількісного вмісту sIgA продемонстрували, що у жінок на фоні прийому КОК, був значно знижений вміст місцевого IgA ( $0,48 \pm 0,03$ ,  $p < 0,05$ ) в порівнянні зі здоровими пацієнтками ( $1,62 \pm 0,21$ ,  $p < 0,05$ ), що може розцінюватися як один з факторів порушення імунологічних механізмів (таблиця 8).

Аналізуючи мікробний пейзаж та цитокиновий статус секрету піхви, нами був встановлений той факт, що у жінок, які приймали КОК, була знижена концентрація IL-4, який виконує функцію протизапального цитокіну. Так, рівень IL-4 (діаграма 8) у групи жінок, які використовували КОК складав  $14,6 \pm 1,6$  пг/мл, а у групі порівняння -  $16,2 \pm 1,8$  пг/мл. Якщо враховувати той факт, що IL-4, який синтезується Т-лімфоцитами та тучними клітинами субепітеліального шару слизової оболонки піхви, активує, в умовах антигенної стимуляції, Th-2 клітини [37], то можна сказати, що на фоні прийому КОК відбувається супресія даної ланки імунітету.

Вивчення концентрації прозапальних цитокінів у секреті піхви - TNF- $\alpha$ , INF $\gamma$  (діаграма 8), жінок, які використовували КОК, показало підвищення їх рівня, не залежно від ступеня чистоти піхви (TNF- $\alpha$  –  $7,9 \pm 0,8$  пг/мл, а у референтної групи -  $2,5 \pm 0,2$  пг/мл; INF $\gamma$  –  $31,9 \pm 4,2$  пг/мл, у референцій групі цей показник складав  $25,8 \pm 1,2$  пг/мл). Ці цитокіни також здатні підтримувати диференціювання В-лімфоцитів, і синтезуються Т-хелперами [13, 14, 59], результати власних досліджень можуть свідчити, про компенсаторний механізм активації гуморальної ланки імунітету у жінок на фоні прийому КОК.

Результати проведених досліджень по вмісту IL-1 у секреті піхви, у жінок на фоні використання КОК, показали, що відбувається зниження концентрації цього цитокіну залежно від ступеня чистоти піхви та домінуванням УПМ у складі

мікрофлори. Так, у цієї категорії жінок з 1-м ступенем чистоти концентрація ІЛ-1 була  $101,4 \pm 23,6$  пг/мл, 2-м ступенем –  $99,6 \pm 22,1$  пг/мл, 3-4 ступенем -  $95,7 \pm 19,3$  пг/мл (при референтній нормі  $103,5 \pm 24,2$  пг/мл) (діаграма 9).

Говорячи про даний цитокін та зниження його концентрації у жінок на фоні прийому КОК, слід сказати, що основна його функція сенсibilізація Т-лімфоцитів та тучних клітин субепітеліального шару слизової піхви, тобто кінцевий каскад реакцій, який запускає ІЛ-1 – це активація Th2-клітин. Саме цей тип імунної відповіді є провідним у регуляції нормо ценозу піхви. Зниження концентрації цитокіну, з такими функціями, може призвести до порушення мікробного та імунного балансу у даної категорії жінок.

На основі отриманих даних по лізоцимній активності піхвового секрету при використанні різних методів контрацепції (таблиця 9), нами встановлено, що лізоцимна активність піхвового секрету зменшувалася, в порівнянні з контролем в усіх групах ( $p > 0,05$ ). Але більш суттєве зниження концентрації лізоциму спостерігалось у жінок на фоні прийому КОК, до  $16,0 \pm 0,47$  ( $p > 0,05$ ), що свідчить про значні порушення імунорезистентності.

Аналізуючи результати проведеного дослідження можна сказати, стан імунологічної реактивності та мікробіоценоз піхви, у жінок, які приймали КОК, дозволив виявити зниження ступеню обсіменіння статевих шляхів сапрофітною мікрофлорою, активацію УПМ. На жаль, досі не відомо, як і коли відбувається «перемикання» патогенних властивостей і патогенних характеристик умовно-патогенних мікроорганізмів на більш «бережливий» режим персистування.

Тож зміна спектру патогенності збудників, в тому числі умовно-патогенних мікоорганізмів, на наш погляд це необхідний «крок» мікроорганізмів на мінливі умови середовища, в тому числі.

## ВИСНОВКИ

1. Мікробіологічні особливості мікрофлори піхви жінок, які використовували КОК характеризуються високою значимістю *Candida spp.* (питома вага їх серед всіх виділених УПМ складає 20%); кількісним зниженням вмісту *Lactobacillus spp.* та *Bifidobacterium spp.* у секреті піхви ( $<1 \times 10^4$  КУО/мл піхвового секрету), що не відповідає віковим нормам.
2. У 26% жінок, які використовували КОК, з дисбіотичними змінами був зафіксований зсув показників рН у бік лужної реакції ( $\text{pH} > 4,4$ ), що вказує на загибель лактобацил, та призводить до росту анаеробів у піхві.
3. Зміни рівня та активності компонентів, які визначають колонізаційну резистентність піхви (фагоцитарне число, фагоцитарний індекс, sIgA, лізоцим), відрізняються від групи порівняння. Так у жінок, на фоні прийому КОК, відмічається зростання фагоцитарного числа до  $34,44 \pm 1,36$  у порівнянні з контрольною групою жінок  $28,87 \pm 5,69$ ; знижується фагоцитарний індекс до  $2,78 \pm 0,32$  (при показниках ФІ у референтній групі  $3,12 \pm 0,23$ ); зниження концентрації лізоциму спостерігалось у жінок на фоні прийому КОК, до  $16,0 \pm 0,47$ ; знижений вміст місцевого IgA ( $0,48 \pm 0,03$ ) в порівнянні зі здоровими пацієнтками ( $1,62 \pm 0,21$ ).
4. Цитокіновий статус жінок з дисбіотичними змінами та мікст-інфекцією, на фоні прийому КОК, характеризується підвищенням концентрації прозапального цитокіну INF $\gamma$  до  $31,9 \pm 4,2$  пг/мл (референта норма  $25,8 \pm 1,2$  пг/мл) та TNF- $\alpha$  до  $7,9 \pm 0,8$  пг/мл; зменшенням концентрації IL-4 до  $14,6 \pm 1,6$  пг/мл.
5. У жінок, на фоні прийому КОК, відбувається зміна нормального Th2-імунного середовища жіночого генітального тракту, за рахунок зниження концентрації IL-1. Показники даного цитокіну мають кореляційну залежність ( $p < 0,01$ ) від

ступеня чистоти піхви: у жінок з 1-м ступенем чистоти концентрація ІЛ-1 була  $101,4 \pm 23,6$  пг/мл, 2-м ступенем –  $99,6 \pm 22,1$  пг/мл, 3-4 ступенем -  $95,7 \pm 19,3$  пг/мл (при референтній нормі -  $103,5 \pm 24,2$  пг/мл)

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Жінкам, які збираються використовувати КОК рекомендована оцінка якісного та кількісного складу мікрофлори піхвового біотопу, основаної на екологічних принципах, і використанні оригінальних індексів відносного різнобарв'я та домінування облигатних та транзиторних видів мікроорганізмів для забезпечення запобігання розвитку можливих запальних процесів грибко-бактеріальної етіології та порушень імунного статусу.

2. Мікробіологічні зміни вмісту піхви, а також імунологічні показники, параметри вродженого захисту можуть використовуватися в якості критеріїв ефективного використання КОК.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аганезова Н. В. Современные методы контрацепции: учебное пособие / Н.В. Аганезова. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2006. — 92 с.
2. Биргер М.О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / М.О. Биргер, Е.А. Ведьмина, В.В. Влодавец и др. - М.: Медицина, 1982.-464 с.
3. Бочарова О.А., Серебрякова Р.В., Голубева В.А. и др. Изменение механической интеграции клеток переходного эпителия и иммунного статуса больных опухолями мочевого пузыря /О.А. Бочарова, Р.В. Серебрякова, В.А. Голубева и др. // Урология и нефрология. - 1994. - №3. - С. 27 - 30.
4. Бухарин О.В. Изучение антикомплементарной активности стафилококков / О.В. Бухарин, Ю.А. Брудастов, Д.Г. Дерябин //Клиническая лабораторная диагностика. - 1992. № 11-12.-С. 68-71.

5. Бухарин О.В. Фотометрическое определение антилизоцимной активности микроорганизмов / О.В. Бухарин, А.В. Вальшев, А.Н. Елагина, Ю.Б. Иванов, А.В. Черкасов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. -1997.-№ 4.-С.117-120.
6. Быковская О.В. Применение препарата “Марвелон” у пациенток с хроническим эндометритом / О.В. Быковская // Материалы научных исследований, представленные на конкурс молодых ученых. – М., 2000. – С. 53 – 55.
7. Венцовский Б.М. Микроэкологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию / Б.М. Венцовский, В.А. Товстановская, Д.С. Янковский, Г.С. Димент // Здоровье женщины. - 2002. - №3(11). – С. 86 – 91.
8. Гасанова Т.А. Лабораторная диагностика инфекций, передающихся половым путем, при хронических воспалительных заболеваний репродуктивной системы / Т.А. Гасанова // Микробиология. – 2001. - № 2. – С. 60 – 65.
9. Геворкян М.А., Манухин И.Б., Григорова Л.В., Горбунова Е. Профилактика рецидива наружного генитального эндометриоза / М.А. Геворкян, И.Б. Манухин, Л.В. Григорова, Е.К. Горбунова // Гинекология. – 2008. – Т. 10, №4. – С. 49–51.
10. Гинекология: национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. - М., ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.
11. Гуркин Ю.А. Гормональные контрацептивы в практике детских и подростковых гинекологов / Ю.А. Гуркин // Контрацепция и репродуктивное здоровье подростков: материалы науч.-практ. конф. — СПб. - 2002. - С. 4 - 7.
12. Долгушин И.И., Телешева Л.Ф., Долгушина В.Ф. Местная противoinфекционная защита репродуктивного тракта женщин различного возраста / И.И. Долгушин, Л.Ф. Телешева, В.Ф. Долгушина // Микробиология. – 2000. - № 2. – С. 86 – 89.
13. Долгушина В.Ф. Состояние факторов местной иммунной защиты репродуктивного тракта при вагинозе у беременных / В.Ф. Долгушина, М.А. Смольникова, И.И. Долгушин // Журн. Микробиологии. 2001. - № 4. – С. 89 – 93.

14. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – 3-е изд., доп. – К.: ООО «Полиграф плюс», 2006. – 482 с.
15. Избранные лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. А.Н., Стрижакова и др. - М.: Медицина, 1998. - 427 с.
16. Инфекции, передающиеся половым путем (пособие для врачей и интернов). – Методические рекомендации под редакцией Охупкина М.Б. – Ярославль. – 2000. – 51 с.
17. Кисина В.И. Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит: перспективы лечения орунгалом (итраконазолом) / В.И. Кисина // В помощь практикующему врачу. – 2003. – № 3. – С. 46–49).
18. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие / А.А. Кишкун. – М.: Гэотар- Медиа, 2010. – 720 с.
19. Кожуховская Т.Ю., Кротин П.Н., Таенкова А.А. Репродуктивное поведение и контрацептивный выбор подростков и молодежи / Т.Ю. Кожуховская, П.Н. Кротин, А.А. Таенкова // ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – 2004. – Т. 12, № 5. - С. 341-347.
20. Коновалова Т.С., Степаненко В.І. Кандидозний вульвовагініт: сучасний погляд на проблему / Т.С. Коновалова, В.І. Степаненко // Український журнал дерматології та венерології. — 2005. — № 3. — С. 219.
21. Костава М.Н. Роль воспалительных процессов половых органов в диагностике и лечении патологии шейки матки / М.Н. Костава, В.Н. Прилепская // Контрацепция и здоровье женщины. – 1999. - № 2. – С. 12 – 18.
22. Лебедев К.А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – М.: Мед.книга., 2003. – 443 с.
23. Лефковиц И. Методы исследования в иммунологии / И. Лефковиц, Б. Пернис. – М.: Мир, 1981. – 485 с.
24. Макацария А. Д. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния / Макацария А. Д., Саидова Р.А. — М.: «Триада–Х», 2004. — 240с.

25. Мануилова И.А. Современные контрацептивные средства / И. А. Мануилова. – М.: 2-е изд., перераб. и доп. М. Междунар. ассоц. "Семья и здоровье" : Фирма "Малая Медведица", 1993. - 195 с.
26. Маянский А.Н. Естественная колонизация буккального эпителия у детей с аллергическими заболеваниями / А.Н. Маянский, М.А. Абаджиди, И.В. Маянская, А.П. Разживин, Н.И. Сибирякова // Российский педиатрический журнал. - 1999. - № 3. – С. 47—49.
27. Маянский А.Н. Феномен избирательного ослабления колонизационной (адгезивной) резистентности в системе «Candida albicans — буккальные эпителиоциты» / А.Н. Маянский, М.И. Заславская, Е.В. Салина, М.А. Абаджиди, В.И. Ашкинази, Т.В. Махрова // Ж. микробиол. - 2002. - № 4. – С. 17—20.
28. Межевитинова Е.А. Приемлемость и эффективность современных методов контрацепции у молодых нерожавших женщин. Дис... канд. мед. наук. / Межевитинова Е.А.. - М., 1994. – 188 с.
29. Мирзабалаева А.К. Инфекционные вульвовагиниты: клиническая проблема и пути её решения / А.К. Мирзабалаева // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 51–55.
30. Нерсесян Р.А. Современные тенденции в развитии методов контрацепции / Р.А. Нерсесян // Проблемы репродуктологии. - 1998. - № 5. – С. 5 - 11.
31. Определитель бактерий Берджи. В 2-х т. Т.2: Пер. с англ. /Хоулт Дж., Криг Н., Снит П. и др. - М.: Мир, 1997. - 368 с.
32. Подзолкова Н.М. Гормональная контрацепция: вопросы безопасности и переносимости / Н.М. Подзолкова // Русский медицинский журнал «Мать и дитя». – 2009. – Т. 17, № 1. – С. 5 – 11.
33. Подольский В.В., Шкиряк–Нижник З.А., Горovenko Н.Г., Дронова В.Л. и др. Репродуктивное здоровье женщин и оценка его состояния в современных условиях / В.В. Подольский, З.А. Шкиряк–Нижник, Н.Г. Горovenko, В.Л. Дронова и др. // Здоровье женщины.–2002.– Т. 11.,№3. –с.111–118.

34. Прилепская В. Н. Экстренная контрацепция / В.Н. Прилепская, П.Р. Абакарова, А.А. Куземин А. А. // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 3. - С. 24–27.
35. Прилепская В.Н. Пролонгированная контрацепция – новый подход к решению женских проблем / В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2005. - № 7(4). – С. 224 – 226.
36. Прилепская В.Н., Серов В.Н., Назарова Н.М., и др. Руководство по контрацепции. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 400 с.
37. Ройт А. Иммунология / А. Ройт. – М., Медицина, 1991. – 327 с.
38. Савичева А.М. Хламидийные инфекции в акушерстве и гинекологии: проблемы лабораторной диагностики / А.М. Савичева // Контрацепция и здоровье женщины. – 1999. - № 2. – С. 17 – 21.
39. Саидова Р.А. Современные контрацептивы / Р.А. Саидова // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 11. – С. 453 - 460.
40. Серов В.Н. [Гормональная контрацепция как метод реабилитации после абортов](#) / В.Н. Серов // Русский медицинский журнал. - 2008. - № 17. – С. 1139 – 1143.
41. Серов В.Н. Оральная гормональная контрацепция / В.Н. Серов, С.В. Пауков. – М.: Триада-Х, 1998. – 166 с.
42. Серов В.Н., Никитин С.В. Новые возможности лечебного действия КОК / В.Н. Серов, С.В. Никитин // Гинекология. - 2000. - № 6. – С. 180 – 183.
43. Серов В.Н., Цветаева О.В. О гормональной контрацепции / В.Н. Серов, О.В. Цветаева // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 16 - С.1032-1035.

44. Серов О.Ф., Туманова В.А., Зароченцева Н.В., Меньшикова Н.С. Острый вульвовагинальный кандидоз. Современный взгляд на проблему, инновации в лечении / О.Ф. Серов, В.А. Туманова, Н.В. Зароченцева, Н.С. Меньшикова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 1. – С. 60-62.
45. Сперофф Л. Клиническое руководство по контрацепции: пер. с англ. / Л. Сперофф, Филипп Д. Дарни. - М.: БИНОМ, 2009. - 432 с.
46. Стручков В.Я. Клиническая иммунология в хирургии / В.Я. Стручков, Л.М. Недвицкая, А.С. Прозоровская. – Т.: Медицина. – 1987. – 336 с.
47. Телешова Л. Ф., Долгушина В. Ф., Долгушин И. И. Механизмы противoinфекционной защиты репродуктивного тракта женщин / Л.Ф. Телешова, В.Ф. Долгушина, И.И. Долгушин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 1998. - № 4. - С. 85–90.
48. Тихомиров А.Л. Выбор гормонального контрацептива в зависимости от фенотипа женщины / А.Л. Тихомиров, А.И. Хольнов // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2000. – Т.8, № 18. – С. 759-764.
49. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Обеспечение репродуктивного здоровья в интергенетическом интервале / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 1. – С. 3–6.
50. Трунова Л.А. Иммунология репродукции / Л.А. Трунова. -Новосибирск: Наука, 1984. - 158 с.
51. Уварова Е.В. [Комбинированные оральные контрацептивы в аспекте сохранения репродуктивного здоровья сексуально активных подростков и молодежи](#) / Е.В Уварова, И. С. Савельева / Русский медицинский журнал. - 2006. - №18. – С. 1320 – 1326.
52. Уварова Е.В. Современные возможности использования комбинированных оральных контрацептивов в пубертатном периоде жизни / Уварова Е.В. // Русский медицинский журнал. – 2003. - №16. – С. 896 – 901.

53. Узлова Т.В. Роль различных микроорганизмов в генезе трубно-перитонеального бесплодия / Т.В. Узлова, С.В. Теплова, Б.И. Медведев // Микробиология. – 2000. - № 2. – С. 95 – 97.
54. Фельдман Ю.М. Количественное определение бактерий в клинических материалах / Ю.М. Фельдман, Л.Г. Маханева, А.В. Шапиро, В.Д. Кузьменко //Лабораторное дело. - 1984. - № 10. - С. 616 - 618.
55. Фримель Х., Брок И. Основы иммунологии: Пер. с нем. - М: Мир, 1986.-254с.
56. Чичерин Л.П. Жестокое обращение с детьми и подростками: проблемы, меры профилактики / Л.П. Чичерин, Т.Я. Сафонова // Педиатрия. - 2000. - №5. - С.51 - 57.
57. Якобияк М. Імунологія / М. Якобияк. – Вінниця, Нова книга. – 2004. – 660 с.
58. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления / Д.С. Янковский. – Киев: Эксперт ЛТД. - 2005. – 362 с.
59. Ярилин А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. – М., Медицина, 1999. – 650 с.
60. Althuis M.D. et al. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women / M.D. Althuis et al. // Br J Cancer. - 2003. – V. 88. – P. 50 – 57.
61. Baeten J.M., Nyange P.M. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted diseases acquisition: results from a perspective study / J.M. Baeten, P.M. Nyange // Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 8, № 2. – P. 380-385.
62. Carr B.R., Ory I.N., Dallas T.X. Estrogen and progestin components of oral contraceptive: relationship to disease / B.R. Carr, I.N. Ory, T.X. Dallas // Contraception. – 1997. - №55. – P. 267 – 272.
63. Chi I., Robbins M. The progestin – only oral contraceptives / I. Chi, M. Robbins // Ibid. – 1992. – Vol. 8. – P. 1 – 11.
64. Coil C. Capdevila et al. Conception today, New York. – 1997. – 346 p.
65. Contraceptive Method Mix. Guidelines for policy and service delivery. -Geneva: WHO, 1994. – 300 p.

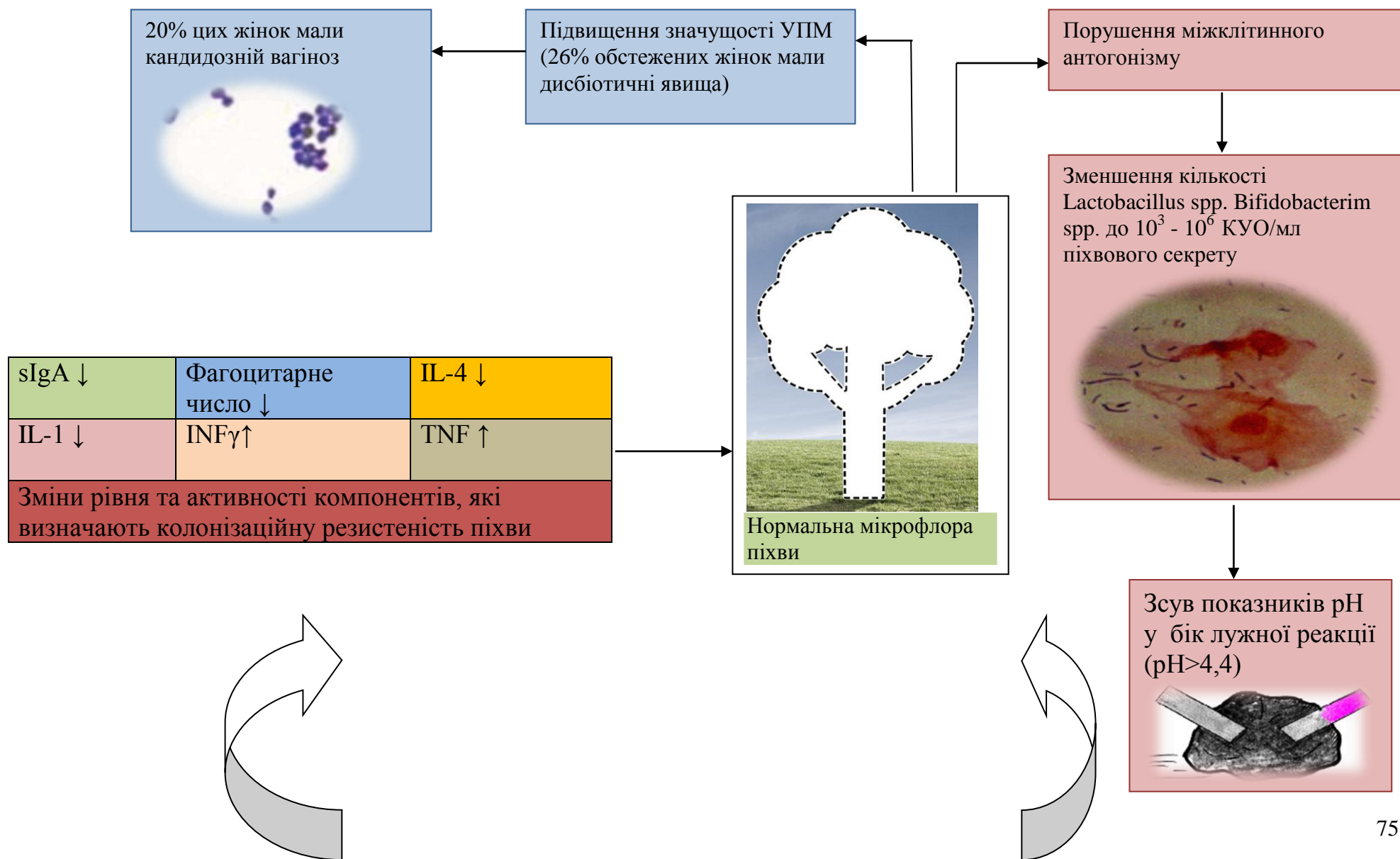
66. Darney P.D. Sustained release contraceptives. Current problems in obstetrics / P.D. Darney // *Gynecology and Fertility*. – 2006. - №13. – P. 90 – 125.
67. Dumeaux V. et al. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. // *Int. J. Cancer*. - 2003. - 105 (6). – P. 844 – 850.
68. Eschenbach D.A. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis / D.A. Eschenbach, P.R. Davick, B.L. Williams et al. // *J. Clin. Microbiology*. – 1989. – V. 27. – P. 251 – 256.
69. Farley T.M., Rosenberg M.J., Rowe P.S. et al. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective / T.M. Farley, M.J. Rosenberg, P.S. Rowe et al // *Lancet* - 1992. – Vol. 339. – P. 785 – 788.
70. Fidel P.L. Immunity in vaginal candidiasis / P.L. Fidel // *Current Opinion in Infectious Diseases*. – 2005. – Vol. 18. – P. 107–111.
71. Gnoth C. et al. Cycle characteristics after discontinuation of oral contraceptives / C. Gnoth et al. // *Gynecology and Endocrinology*. – 2002. – V. 16. – P. 307 – 317.
72. Kutteh W.H. et al. Variations in immunoglobulins and IgA subclasses of human uterine cervical secretions around the time of ovulation / W.H. Kutteh et al. // *Clin. Exp. Immunol.* – 1996. – Vol. 104. – P. 538–542.
73. Lamey P.J. Chronic hyperplastic candidosis and secretor status / P.J. Lamey, A.M. Darwazeh, J. Muirhead et al. // *J. Oral. Pathol. Med.* – 1991. – V. 20. – P. 64.
74. Morrison C.S. Computerized planimetry versus clinical assessment for the measurement of cervical ectopia / C.S. Morrison, P. Bright, P.D. Blumenthal // *Am. J. Obstet. Gynecol.*- 2001. - V. 184, № 6. - P. 1170-1176.



75. Patel D.A., Gillespie B., Sobel J.D. et al. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study / P.D. Patel, B. Gillespie, J.D. Sobel et al. // *Am. J. Obstet and Gynecol.* – 2004. – Vol. 190, № 3. – P. 644-653.
76. Romo L.F., Berenson A.B., Wu Z.H. The role of misconceptions on Latino women's acceptance of emergency contraceptive pills / L. F. Romo, F/D/ Berenson, Z. H. Wu // *Contraception.* - 2004. - V.69 (3). - P. 227–235.
77. Rosenblatt R.A., Gao D. L., Ray R.M. et al. Contraceptive methods and induced abortions and their association with the risk of colon cancer in Shanghai, China / R.A. Rosenblatt, D.L. Gao., R.M. Ray et al. // *Eur. J. Cancer.* - 2004. - V. 69(4). - P. 590–593.
78. Schlesselman J.J. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives: a practitioner's guide to meta-analysis / J.J. Schlesselman // *Hum Reprod.* -1997. V. 12/ - p. 1851–1863.
79. Seregely G. *Contraception Text.* / G. Seregely // *Medicina.* Budapest. -1981.-4th edition.-P. 134- 138, 363.
80. Sillem M., Schneiderei R., Heithec R., Mueck A.O. Continuous use of contraceptive containing drospirenone / M. Sillem, R. Schneiderei, R. Heithec, A.O. Mueck // *Europ. J. Contracept. Reprod. Health. Care.* – 2003. V. 8. – P. 162 – 169.
81. Smith J.S., de Gonzalez A.B., Beral V. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review / J.S. Smith, A.B. de Gonzalez, V. Beral // *The Lancet.* - 2003. – V. 361. – P. 1159 – 1167.
82. Speroff L et al. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 4th ed. - Baltimore, Williams & Wilkins, 1989. – 165 p.
83. Sweet R.L. *Infect. Diseases of the Female Genital Tract* / R.L. Sweet, R.S. Gibbs. -Baltimore, 1995. – 215 p.
84. White H.D. Mucosal immunity in the female reproductive tract: cytotoxic T lymphocyte function in the cervix and vaginas of premenopausal and postmenopausal women / H.D. White, G.R. Yeaman, A.L. Givan, C.R. Wira // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1997. – V. 37, N 1. – P. 30 – 38.

85. Wira C. R. Hormonal regulation of immunoglobulins influence of estradiol on immunoglobulins A and G in the rat uterus / C. R. Wira, C. P. Sandoe // *Endocrinology*. - 1980. - V. 106, № 3. - P. 1020 - 1026.
86. Шайков К.Л. Состояние локального иммунитета шейки матки при воспалительных заболеваниях органов малого таза и методы его коррекции иммуномодулятором кипферон: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004; 24 с.

## З'ясовані дані по дії комбінованих оральних контрацептивів на колонізаційну резистентність піхви





Комбіновані оральні контрацептиви

Додаток 1

# Алгоритм вивчення нормальної мікрофлори піхви

Кількісний посів матеріалу

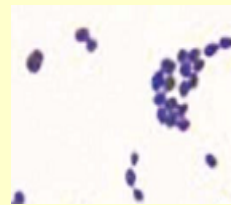
Мікологічний метод

Бактеріологічний метод

Посів на середовище Сабуро



Морфологічними властивостями



Ідентифікація культур за:

Біохімічними властивостями



Ауксонограмою

Культуральними властивостями



Посів матеріалу та ідентифікація культур



Біфідобактерій



Лактобактерій на SL агарі



Стафілококів на КА



БГКП на агарі Ендо



Батероїдів на агарі з жовчю та ескуліном

