

Стан місцевого імунітету при запальних захворюваннях шийки матки та піхви

І.Ю. Костюк

Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: оцінювання стану місцевого імунітету при запальних захворюваннях шийки матки та піхви.

Матеріали та методи. Було виділено 9 профільних груп: I – умовно здорові (42 жінки), II – кандидозостійство (45 жінок), III – бактеріальний вагіноз (112 жінок), IV – неспецифічний вульвовагініт (107 жінок), V – гострий вульвовагінальний кандидоз (61 жінка), VI – хронічний вульвовагінальний кандидоз (76 жінок), VII – бактеріальний вагіноз + кандидозна інфекція (71 жінка), VIII – неспецифічний вульвовагініт + кандидозна інфекція (84 жінки), IX – бактеріальний вагіноз + неспецифічний вульвовагініт (63 жінки). Після розподілу пацієнток по групах проведено поглиблені імунологічні дослідження.

Результати. Виражені зміни в кількісному і якісному складі фагоцитів виявлені при кандидозній інфекції. На тлі домінування нейтрофільних гранулоцитів у вагінальному відокремлюваному збільшується пул макрофагів, що мають велике значення в поглинанні крупних об'єктів, якими є клітини грибів. Дисфункція і пригнічення фагоцитарних реакцій приводить до розмноження й інвазії грибів, формування хронічних форм.

Кількість і активність нейтрофільних гранулоцитів відрізнялися при різних формах захворювання. Так, гострий вульвовагініт кандидозний характеризувався збереженням їхнього числа і функціональної активності, а при хронічній формі, не дивлячись на підвищення кількості, відзначено значне зниження поглинальної здатності. Слід зазначити, що такі порушення зумовлюють не лише тривалу персистенцію грибів, але і зміни складу мікрофлори піхви. Фагоцитарні реакції при змішаних формах мали деякі схожі параметри: значне підвищення кількості лейкоцитів, їх дисфункція і збільшення частки макрофагів при приєднанні грибкової інфекції. Такі зміни можна пояснити не лише дією великої кількості антифагоцитарних чинників мікробної природи, але і тривалістю інфекційного процесу, що призводить до виснаження локальних захисних механізмів.

Висновки. Результати проведених досліджень свідчать про істотну роль системного і місцевого фагоцитозу при оцінюванні стану чинників захисту у пацієнток з інфекційно-запальними захворюваннями шийки матки та піхви.

Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: запальні захворювання, шийка матки, піхва, місцевий імунітет.

Багаточисельні дослідження останніх років продемонстрували, що інфекційно-запальні процеси, зокрема в піхві, беруть участь у розвитку акушерсько-гінекологічної патології, що визначає не лише здоров'я матері, але і плода [1–3]. У клініці захворювань простежуються дві тенденції: по-перше, невідповідність тяжкості зовнішніх проявів і рівня патологічних змін, по-друге, невисока ефективність лікування, що призводить до фульмінантного перебігу з летальним результатом або до хронізації процесів [4–6].

Етіологічна структура збудників інфекційних процесів в останнє десятиліття істотно змінилася, що пов'язане з постійною еволюцією бактерій і залученням до патологічних процесів умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ) [7, 8]. УПМ як компоненти присутні у складі нормальної мікрофлори здорових людей, а також рееструються як етіопатогени при різних місцевих і генералізованих процесах. З огляду на це у клініцистів часто виникають складнощі під час оцінювання результатів обстеження, визначенні доцільності лікування, що призначається, і виборі лікарських препаратів [9, 10].

У діагностиці неспецифічних інфекцій до сьогодні вирішальне значення при визначенні етіологічної значущості надавалося чисельності виявлених мікроорганізмів в ураженому органі, а в разі мікст-інфекції – встановленню кількісних співвідношень між асоціантами. Проте багатьма дослідниками [11, 12] в подібних ситуаціях часто найістотнішим визнається визначення у виділених культурах чинників патогенності. Цінність цього критерію підвищується при виявленні не одного, а декількох чинників вірулентності, і особливо в патогенетично значимій дозі і рівні активності. Питання щодо етіологічної ролі УПМ в осередку ураження полегшується при з'ясуванні у відповідь реакції макроорганізму в зоні первинної колонізації, оскільки ступінь реактивності і динамічні зміни показників локальних чинників неспецифічного захисту значною мірою відображають «поведінку» умовного патогену як коменсала або збудника інфекційного процесу.

Комплексний підхід, що враховує як біологічні особливості УПМ, так і специфіку локальної у відповідь реакції макроорганізму, розроблення нових інформативних і доступних для практики критеріїв, що дозволяють визначити роль ізольованих штамів у патологічному процесі при неспецифічних інфекційних захворюваннях шийки матки та піхви (НІЗШМП), представляється актуальною і нагальною проблемою.

Незважаючи на значну кількість наукових досліджень з проблеми НІЗШМП не можна вважати всі питання повністю вирішеними, особливо в аспекті змін системного і місцевого фагоцитозу при даній патології.

Мета дослідження: вивчення особливостей системного і місцевого фагоцитозу при НІЗШМП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для детального аналізу інфекційних захворювань репродуктивної сфери була розроблена власна карта обліку, в якій виділені змішані форми інфекції різної етіології (вірусно-бактеріальні, бактеріально-грибові тощо).

Після оформлення згоди на медичне втручання і відповідно до критеріїв включення і виключення пацієнтів було розподілено на групи.

Критерії включення:

- вік обстежуваних від 20 до 45 років;
- скарги на патологічні виділення зі статевих шляхів;

- встановлення діагнозу вульвовагінального кандидозу (ВВК), бактеріального вагінозу (БВ), неспецифічного вульвовагініту (НВВ) або змішаних бактеріально-грибкових або аеробно-анаеробних бактеріальних інфекцій піхви;
- пацієнтки, обстежені особисто автором.

Критерії виключення:

- вживання гормональної або внутрішньоматкової контрацепції;
- наявність ектопії шийки матки, гострого або загострення хронічного екстрагенітального або гінекологічного захворювання;
- позитивний тест на ВІЛ, сифіліс;
- позитивні тести на *M. genitalium*, *C. trachomatis*, вірус папіломи людини (ВПЛ), вірус простого герпесу (ВПГ), цитомегаловірус (ЦМВ), *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*.

Було виділено 9 профільних груп:

I група – умовно здорові (42 жінки),

II група – кандидоносійство (45 жінок),

III група – бактерійний вагіноз (112 жінок),

IV група – неспецифічний вульвовагініт (107 жінок),

V група – гострий вульвовагінальний кандидоз (61 жінка),

VI група – хронічний вульвовагінальний кандидоз (76 жінок),

VII група – бактеріальний вагіноз + кандидозна інфекція (71 жінка),

VIII група – неспецифічний вульвовагініт + кандидозна інфекція (84 жінки),

IX група – бактеріальний вагіноз + неспецифічний вульвовагініт (63 жінок).

Після розподілу пацієнток по групах були проведені поглиблені імунологічні дослідження. Цитологічне дослідження, бактеріоскопію і бактеріологічне дослідження вагінального секрету виконували традиційними методами.

Для дослідження функціональної активності лейкоцитів кров забирали з ліктової вени в кількості 3,0 мл і приміщували в стерильну пластикову пробірку, виготовлену з антиадгезивної пластмаси. Забір вагінального відокремлюваного здійснювали за допомогою ложки Фолькмана (100 мкл) і поміщали в пробірку з 900 мкл стерильного фізіологічного розчину.

Розраховували наступні показники:

- відсоток фагоцитозу,
- фагоцитарне число,
- фагоцитарний індекс.

Відсоток фагоцитозу (ФП) – кількість клітин, що захопили один або більше об'єктів фагоцитозу (ФЕБ) на 100 потенційних фагоцитів.

Фагоцитарний індекс (ФІ) – кількість об'єктів фагоцитозу, яке доводиться на одну клітину («дійсний» фагоцит), що фагоцитують, характеризує поглинальну активність фагоцитів.

Фагоцитарне число (ФЧ) – кількість об'єктів фагоцитозу, в середньому доводиться на один із 100 фагоцитів, що характеризує загальну поглинальну активність фагоцитів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що характерні клінічні ознаки (сирністі виділення, запах тухлої риби, виражена дифузна гіперемія слизової оболонки) реєструються лише при моноформах захворювання (кандидоз, бактеріальний

вагіноз, неспецифічний вульвовагініт), а утворення різних бактеріальних і бактеріально-грибкових асоціацій мікроорганізмів у вагінальному біотопі призводить до зміни клінічної картини і формування малосимптомних форм захворювання.

Приєднання грибів роду *Candida* до мікробіоценозу, характерного для бактеріального вагінозу, найчастіше реалізується у вигляді кандидоносійства (76,1%). У протилежність цьому, при неспецифічному вульвовагініті гриби залучаються до інфекційного процесу значно частіше (58,3%), при цьому їх участь у складі бактеріально-грибкових асоціацій формує складний комплекс змін, що спотворюють клінічні симптоми як неспецифічного вульвовагініту, так і власне кандидозу.

Оцінка якісного і кількісного складу мікрофлори вагінального біотопу заснована на екологічних принципах, використання оригінальних індексів відносної різноманітності та домінування облігатних і транзитних видів мікроорганізмів забезпечує велику стандартність і об'єктивність обліку результатів бактеріологічного дослідження.

Аналіз функціональної активності умовно-патогенних мікроорганізмів, що ізолюються при неспецифічних інфекційних захворюваннях піхви, що дозволяє розрізнити штами по ступеню патогенності, може бути додатковим критерієм у визначенні їх етіологічної значущості і диференціюванні стану «здорового носійства» від інфекційного процесу.

Як відомо, умовно-патогенні бактерії є сапрофітами-коменсалами і розвиток інфекційного процесу за їх участю можливий при порушенні в системі протиінфекційного захисту. З урахуванням особливостей етіології і переважно локальної природи НІЗШМП, можна було чекати різний ступінь участі компонентів цитокинового статусу.

Клітини, що фагоцитують, утворюють основні, в кількісному відношенні, клітинні популяції в периферичній крові людини. При їх нормальному функціонуванні інфекційні процеси мають бути маловірогідні. Проте вони існують, і однією з можливих причин їх існування можуть стати зміни кількості, функціональної активності фагоцитів і інших «працюючих» з ними в комплексі захисних систем. Фагоцитарний процес також є інтегральним і практично єдиним клітинним механізмом місцевого протимікробного захисту піхви. Проте стан системних і локальних захисних чинників при цій патології залишається недостатньо вивченим. З огляду на це була зроблена спроба порівняльного аналізу вираженості фагоцитарних реакцій у крові і вагінальному секреті умовно здорових жінок і пацієнток з НІЗШМП.

Стан фагоцитарного захисту крові оцінювали за кількістю лейкоцитів, нейтрофільних гранулоцитів, моноцитів/макрофагів, їхньої фагоцитарної активності. Показники фагоцитарної активності в I групі відповідали регіональним нормативам для жінок репродуктивного віку в лютеїнову фазу циклу.

Враховуючи відсутність прямого контакту мікробних антигенів з клітинами крові при НІЗШМП, ми передбачали відсутність змін у кількості і функціональній активності лейкоцитів периферичної крові. Аналіз отриманих даних продемонстрував достовірні міжгрупові відмінності за абсолютною кількістю лейкоцитів ($F=2,76$, при P критич. $=1,94$), нейтрофільних гранулоцитів ($F=21,10$) і макрофагів ($F=5,88$). Проте всі значення були в діапазоні коливань, характерних для здорових жінок (лейкоцити – 7003–8550, нейтрофільні гранулоцити – 6284–7759, моноцити – 287–677). Крім того, при розгляді участі різних популяцій лейкоцитів у фагоцитозі (частка нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів) достовірних міжгрупових відмінностей не отримано ($F=1,42$ і $F=0,01$ відповідно). Групи також не відрізнялися за показниками активності та ефективності фагоцитозу.

При вивченні клітинного складу вагінального відокремлюваного здорових жінок встановлено, що серед загального числа лейкоцитів (5921–6215 клітин у мкл) нейтрофільних гранулоцитів припадає на частку 91–97%, решту становлять макрофаги – 3–9%.

У II групі не виявлено будь-яких змін порівняно із здоровими жінками в кількості або функції фагоцитів, що є додатковим аргументом на користь розгляду кандидозу як варіанту нормоценозу.

При БВ не відзначено відхилень у кількості лейкоцитів, аналогічні дані отримані при цитологічному дослідженні вагінального вмісту. Співвідношення нейтрофільніх гранулоцитів / макрофаги не змінилося, але активність і ефективність фагоцитозу була значно понижена ($p_1-3 < 0,05$). Ймовірно, розвиток БВ відбувається на тлі пригнічення локальних фагоцитарних реакцій, а надмірне антигенне навантаження при підвищенні чисельності і розширення спектра БВ-асоційованих мікроорганізмів посилює процес пригнічення функціональної активності фагоцитів.

НВВ характеризувався значним збільшенням числа лейкоцитів у вагінальному секреті ($p_1-4 < 0,05$). При цьому, як і при БВ, частка кожної популяції була збережена: нейтрофільніх гранулоцити – 90–98%, макрофаги – 2–10%. На тлі достовірного зниження рівня клітин (нейтрофільніх гранулоцити – $p_1-4 < 0,05$, макрофаги – $p_1-4 < 0,05$), що фагоцитують, спостерігали активацію їхньої поглинальної здатності клітин. Така зміна функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів, ймовірно, є компенсаторною реакцією у відповідь на зниження кількості фагоцитів, що вступають у процес фагоцитозу.

Виражена запальна реакція у відповідь на переважання аеробних бактерій у відокремлюваному піхви підтверджується клінічними проявами і результатами дослідження бактеріоскопії.

Абсолютно іншу картину спостерігали при грибовій інфекції. При гострій формі на тлі нормальної кількості лейкоцитів, переважання нейтрофільних гранулоцитів і збереження їхньої активності у вагінальному вмісті виявлено збільшення абсолютного і відносного вмісту макрофагів ($p_1-5 < 0,05$). Показники активності й ефективності фагоцитозу макрофагів були достовірно вище порівняно з групою здорових.

Хронічна форма характеризувалася достовірним підвищенням кількості лейкоцитів (нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів) у вагінальному відокремлюваному порівняно з пацієнтками I і IV групами ($p < 0,05$). Збільшення частки макрофагів супроводжувалося вираженим зниженням їхньої фагоцитарної активності. Крім того, зміни зафіксовані і в активності нейтрофільної ланки. Відзначено як зниження числа нейтрофільних гранулоцитів, що фагоцитують, так і пригнічення їхньої поглинальної здатності, що, ймовірно, призводить до зростання УПБ.

У пацієнток VII і VIII групи відзначали схожі порушення, які виявлялися підвищенням числа лейкоцитів, макрофагів і нейтрофільних гранулоцитів. При домінуванні нейтрофільних гранулоцитів виявили достовірне підвищення відсотка макрофагів, проте воно було менш значним, ніж у разі «чистої» форми кандидоінфекції. В обох групах фагоцитарна активність клітин знижувалася.

При змішаній анаеробно-аеробній інфекції спостерігали збільшення кількості лейкоцитів, при збереженні складу кожного пулу в клітинний склад. Відзначено депресію фагоцитарних реакцій нейтрофільних гранулоцитів при збереженні (ФП, ФЧ) і навіть активації (ФІ) макрофагів. Виявлені особливості можуть свідчити про тривалість запального процесу і є компенсаторною реакцією, що обмежує поширення інфекції.

Отже, для НІЗШМП характерні порушення фагоцитарних реакцій на локальному рівні, а їхні спрямованість і ступінь вираженості залежать від етіологічного чинника. Бактеріальні інфекції характеризуються переважанням нейтрофільних гранулоцитів у вагінальному відокремлюваному, проте показники їхньої фагоцитарної активності різко знижені, що, ймовірно, пов'язано із впливом токсичних біопродуктів на лейкоцити. Переважання анаеробних бактерій не супроводжується розвитком запальної реакції. Водночас при поєднанні з аеробними УПМ, як і в разі абсолютного домінування останніх, КЖ у вагінальному відокремлюваному різко збільшується.

Виражені зміни в кількісному і якісному складі фагоцитів виявлені при кандидозній інфекції. На тлі домінування нейтрофільних гранулоцитів у вагінальному відокремлюваному збільшується пул макрофагів, які мають велике значення в поглинанні крупних об'єктів, якими є клітини грибів. Дисфункція і пригнічення фагоцитарних реакцій веде до розмноження та інвазії грибів, формування хронічних форм.

Кількість і активність нейтрофільних гранулоцитів відрізнялися при різних формах захворювання. Так, гострий ВВК характеризувався збереженням їх числа і функціональної активності, а при хронічній формі, не дивлячись на підвищення кількості, відзначено значне зниження поглинальної здатності. Слід зазначити, що такі порушення призводять не лише до тривалої персистенції грибів, але і до зміни складу мікрофлори піхви.

Фагоцитарні реакції при змішаних формах НІЗШМП мали деякі схожі параметри: значне підвищення кількості лейкоцитів, їх дисфункція і збільшення частки макрофагів при приєднанні грибової інфекції.

Такі зміни можна пояснити не лише дією великої кількості антифагоцитарних чинників мікробної природи, але і тривалістю інфекційного процесу, що призводить до виснаження локальних захисних механізмів.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать про істотну роль системного і місцевого фагоцитозу при оцінюванні стану чинників захисту у пацієнток з інфекційно-запальними захворюваннями шийки матки та піхви.

Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

The state of local immunity is at inflammatory diseases of cervix and vagina I. Yu. Kostyuk

The objective: to estimate the state of local immunity at the inflammatory diseases of cervix and vagina.

Materials and methods. 9 type groups were selected: I –generally healthy (42 women), II – carriage of candida (45 women), III – bacterial vaginosis (112 women), IV is a heterospecific vulvovaginitis (107 women), V – acute vulvovaginal candidiasis (61 women), VI – chronic vulvovaginal candidiasis (76 women), VII – bacterial vaginosis + candida infection (71 woman), VIII – heterospecific vulvovaginitis + candida infection (84 women), IX – bacterial vaginosis + heterospecific vulvovaginitis (63 women). After distributing of patients on groups the conducted is deep immunological researches.

Results. The expressed changes in quantitative and high-quality composition of phagocytes found out at a candida infection. On a background prevailing of neutrophils the pool of macrophages,

which matter very much in absorption of large objects which cages of fungus are, is increased in vaginal separated. Disfunction and inhibition of phagocytic reactions conduces to reproduction and invasion of fungus, forming of chronic forms.

An amount and activity of neutrophils differed at the different forms of disease. Acute candidal vulvovaginitis was characterized by the preservation of their number and functional activity, and at a chronic form, in spite of increase of amount, the considerable decline of absorptive power is marked. It should be noted that such violations conduce not only to long-term persistence of mushrooms but also to the change of composition of microflora of vagina. Phagocytic reactions at the mixed forms had some similar parameters: a considerable increase of amount of leucocytes, their disfunction and increase of fate of macrophages, is at joining of mycotic infection. Such changes can be explained by not only the action of plenty of antiphagocytic factors of microbial nature but also duration of infectious process which results in exhaustion of local defense mechanisms.

Conclusions. The results of the conducted researches testify to the substantial role of system and local phagocytosis at the estimation of the state of factors of defence for patients from infectiously inflammatory by the diseases of cervix and vagina. The got results must be taken into account at development of algorithm of diagnostic and treatment-and- prophylactic measures.

Keywords: *inflammatory diseases, cervix, vagina, local immunity.*

Відомості про автора

Костюк Ірина Юрївна – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-3689-3379

Information about the autor

Kostyuk Irina Yu. – Department of obstetrics, gynecology and perinatology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-3689-3379

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Anderson M.R., 2018. Evaluation of vaginal complaints //JAMA.: 291: 1368–1379.
2. Arrese J.E., 2021. Why should we treat onychomycosis with patience and persevrance? How can we overcome therapeutic failure // Rev. Med. Liege.: 55 (5): 438–442.
3. Baeten J.M., 2020. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a perspective study // Obstet. Gynecol.: 8: 2: 380–385.
4. Cauci S., 2019. Modulation of vaginal immune response among pregnant women with bacterial vaginosis by Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and yeast // Am. J. Obstet. Gynecol.:196 (2): 133.
5. Curtler J.E., 2022. Immunoprotection against candidiasis // Candida and Candidiasis.:1st Washington: ASM Press: 243–256.
6. Curzik D., 2021. Nonspecific aerobic vaginitis and pregnancy // Fetal diagnosis and therapy: 16: 3: 187–192.
7. Dahn A., 2018. Effect of bacterial vaginosis, Lactobacillus and Premarin estrogen replacement therapy on vaginal gene expression changes // Microbes and Infections: 10: 620–627.
8. Delves P.J., 2021. The immune system – first of two parts // N. Engl. J. Med.: 343: 379-385.
9. Delves P.J., 2020. Do we need treat vulvovaginitis in prepubertal girls // BMJ: 330: 186–188.
10. Donders G.G., 2019. Aerobic vaginitis is an entity with abnormalm vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis // Jnt. J. STD. AIDS.:2:68-78.
11. Dongari-Bagtzoglou A., 2019. Granulocyte-macrophage colony-simulating factor response oral epithelial cell to Candida albicans // Oral. Mikrobiol. Immunol. : 18: 165–170.
12. Dongari-Bagtzoglou A., 2019. Candida albicans oral epithelial eels augment the antifungal activity of human neutrophils in vitro // J. Medical. Mycology.:43: 545–551.