

# Вивчення імунних порушень при неспецифічних хронічних запальних захворюваннях статевих органів у жінок

К.І. Давиденко, Д.В. Мальцев, Ю.А. Батман, Л.В. Натрус

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ; e-mail: Lnatrus777@gmail.com

*Вивчали структуру імунних порушень за даними імунограми у 50 дорослих жінок та 41 дівчинки на тлі часто рецидивуючих неспецифічних запальних захворювань жіночих статевих органів (НЗЗЖСО) для загальної характеристики їх імунодефіцитного стану й обґрунтування стратегії корекції. Пацієнткам було проведено відповідні гінекологічні обстеження: бактеріоскопічне, бактеріологічне, цитологічне та ПЛР-дослідження, якими підтверджено відсутність специфічних інфекцій. До контрольної групи ввійшли 14 жінок та 14 дівчат аналогічного віку, які не мали відповідних скарг, за даними гінекологічного огляду були здорові. У пацієнток з рецидивними НЗЗЖСО виявлено дефіцит цитотоксичних клітин НКТ-лімфоцитів, що зустрічався у 65% обстежених, дефіцит імуноглобуліну Е (IgE; у 56% обстежених), комбінований дефіцит IgE та НКТ-лімфоцитів у 33% випадках. У хворих дівчат вміст IgE був практично вдвічі меншим, ніж у здорових, а у дорослих жінок дефіцит IgE становив 2,5 раза. Зменшення числа НКТ-лімфоцитів у групі дівчаток було в 4,9 раза порівняно з контролем, а у дорослих жінок – в 1,9 раза. Виявлене збільшення кількості дрібних циркулюючих комплексів у плазмі крові (зустрічалось у 88% обстежених) можна пояснити проявами імунореактивності у відповідь на хронічний інфекційний процес у статевих шляхах. Загальний аналіз імунного статусу у пацієнток із НЗЗЖСО висвітлює таку структуру імунних порушень: дисбаланс гуморальної ланки адаптивного імунітету майже в 70% випадків, клітинної ланки вродженого імунітету – майже в 60%, клітинної ланки адаптивного імунітету – в 28%, системи комплементу – в 26%, а зниження фагоцитозу – в 14% випадків. Ці імунні порушення можуть розглядатися як основа фармакологічної корекції для компенсації імунодефіциту і посилення імунорезистентності ураженої слизової оболонки.*

*Ключові слова: імунограма; імунодефіцит; імуноглобулін Е; цитотоксичні клітини, природні кілерні Т-лімфоцити; рецидиви запалення.*

## ВСТУП

Запальні захворювання жіночих статевих органів – одна з актуальних медичних проблем, що суттєво впливають на здоров'я жінок дітородного віку. В усіх країнах світу зростає їх частота, що не тільки суттєво погіршують якість життя жінки, але можуть стати причиною порушення її репродуктивної функції. Наявність запалення органів жіночої сфери становить 60–70% звернень за медичною допомогою [1]. Етіологічна структура неспецифічних запальних захворювань жіночих статевих органів (НЗЗЖСО)

© К.І. Давиденко, Д.В. Мальцев, Ю.А. Батман, Л.В. Натрус

різноманітна. Основними її збудниками є різні види стафілококів, стрептококи, кишкова паличка, вільгарний протей, ентерококи, клебсієла, анаеробні бактерії, гарднерели, гриби роду *Candida*, актиноміцети та інші мікроорганізми, а також їх асоціації [2]. Особливо небезпечним є перехід гострого запалення у хронічну форму зі схильністю до частих загострень, оскільки такі сценарії є основним шляхом розвитку: непрохідності маткових труб, порушення менструального циклу, безпліддя, виникнення хронічного больового синдрому, позаматкової вагітності, гнійно-септичних ускладнень тощо, що

може спричинити появу добро- та злоякісних новоутворень.

Отже, під часто рецидивуючими НЗЗЖСО мають на увазі вульвовагініти, вагініти, цервіцити, найчастіше спричинені умовно-патогенною флорою, такою як *Escherichiae coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* тощо, котрі рецидивують протягом 3 міс або раніше після попереднього загострення [3].

Нормальна бактеріальна флора виконує антагоністичну функцію, запобігаючи інвазії патогенними мікроорганізмами. Будь-яка інвазія в здоровий епітелій майже завжди супроводжується змінами мікрофлори піхви і може стати пусковим механізмом структурних змін. Видовий та кількісний склад мікроорганізмів слизових оболонок регулюється імунною й ендокринною системами. Імунна відповідь при запаленні здійснюється саморегульовальною системою, яка включає неспецифічні чинники захисту, плазмові та клітинні медіатори, імунну систему й систему сполучної тканини. Неспецифічний захист представлений клітинними системами: поліморфноядерних лейкоцитів (система макрофагів) та плазмовою – системою комплементу [4].

У структурі хвороб репродуктивної системи в період нейтрального дитинства на запальні ураження статевих органів припадає приблизно 70%. Запаленням нижніх статевих органів зумовлена найбільша кількість звернень (35–70%) до гінеколога дівчаток дошкільного і раннього шкільного віку, а під час загальних обстежень дітей різних вікових груп вульвовагініти діагностують у 10–12% дівчаток. Виразкові ураження піхви різної етіології можуть спричинювати її звуження або зрощення і створювати в майбутньому перешкоди для статевого життя, настання вагітності та пологів [4].

Одним із вагомих факторів переходу гострого неспецифічного запалення у хронічну форму, а також його частого рецидиву вважається порушення в імунній системі

жінок. Однак нині не існує чіткого уявлення про зміни імунної системи жінок на тлі НЗЗЖСО, не виявлені найбільш типові комбінації імунних зсувів, дефіцитів тощо, хоча саме такі дослідження відкривають шлях до ефективної терапії цих захворювань. У гінекологічній практиці є низка спостережень, що призначення (частіше емпіричне) вказаному контингенту пацієнток імуномодуляторів різного напрямку дає стійкі позитивні результати, підвищує ефективність лікування і позбавляє від рецидивів [5].

Мета нашої роботи – вивчити імунні порушення у жінок та дівчат на тлі часто рецидивуючих НЗЗЖСО для загальної характеристики їх імунодефіцитного стану та обґрунтування стратегії корекції.

## МЕТОДИКА

Обстежено 50 дорослих жінок віком 29; [23–40] (19–67) років (Me; [QI–QIII] (max-min) і 41 дівчинку віком 8,5; [3–11] (1–17) років, що протягом останніх 2 років зверталися за медичною допомогою у жіночу консультацію Подільського району (Київ) із часто рецидивуючими НЗЗЖСО: вульвовагініти, вагініти, цервіцити. Для усіх обстежених характерним була відсутність позитивної відповіді на стандартне протизапальне лікування або наявність короткострокового ефекту, після якого наставав рецидив захворювання протягом 3 міс або раніше. Критерієм виключення стала наявність специфічних інфекцій, у тому числі таких, що передаються статевим шляхом. Пацієнткам було проведено відповідні гінекологічні обстеження: бактеріоскопічне, бактеріологічне, цитологічне та ПЛР-дослідження, якими підтверджено наявність запалення на фоні умовно-патогенної мікрофлори. Для здійснення гемограми та комплексної імунограми у пацієнток набирали венозну кров у 2 пробірки (із ЕДТА, 1,0 мл та із активатором згортання, 3–4 мл). Дослідження виконували у лабораторії імунології та молекулярної біо-

логії Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця на гематологічному аналізаторі «MicroCC-60» (Китай) та проточному цитофлуориметрі «Beckman Coulter» (США).

До контрольної групи ввійшли жінки ( $n = 14$ ) та дівчата ( $n = 14$ ) аналогічного віку, які не мали відповідних скарг, за даними гінекологічного огляду були здорові, але звернулися для профілактичного огляду або за консультацією. Венозна кров для дослідження у жінок була узята за їх письмовою згодою, у дівчат – за письмовою згодою їх батьків. Матеріали про інформовану згоду та біоетичні аспекти дослідження обговорені на комісії із біоетики НМУ імені О.О. Богомольця, протокол № 40 від 21.12.2020.

Деякі показники імунограми виконували за договором в лабораторії Сінево електрохемілюмінісцентним методом на аналізаторі Cobas 8000/Cobas Pro/Cobas 6000/Cobas e 411 (Швейцарія) за допомогою реагентів Roche Diagnostics (Швейцарія), забезпечуючи повну стандартизацію дослідження. Показники імунограми аналізували в кожному окремому випадку і визначали як порушення імунної системи вихід показника на межі, що визначені як референтні для кожного вимірювання. Референтними вважали межі, що є прийнятні і рекомендовані для вказаного методу і реактивів, а також, що були підтверджені когортним визначенням (не менш ніж 20) у лабораторії на контингенті відносно здорових осіб. Варто підкреслити, що показники імунограми у дітей мають розбіжності у різних вікових групах, тому, для визначення референтних значень ми враховували рекомендовані коливання, використовували власні вимірювання у дітей відповідної вікової групи, а також проводили міжлабораторне порівняння всіх показників із лабораторією Сінево.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою пакета IBM SPSS Statistics 23 та програми MedStat. Перевірку розподілу кількісних значень всієї вибірки

на відповідність закону Гауса здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для параметрів, які не відображали нормальний розподіл, результати у групах порівнювали за допомогою рангового однофакторного аналізу за критерієм Крускала-Уолліса, для попарного порівняння використовували критерій Данна або Манна-Уїтні з урахуванням поправки Бонфероні. Для опису результатів у групах наводили значення медіани (Me) та процентилей 25-й (P25) і 75-й (P75), [QI–QIII], за умов нормального розподілу –  $M \pm \sigma$ , де  $M$  – середнє значення,  $\sigma$  – стандартне відхилення. Для інтервальної оцінки медіани розраховували 95%-й довірчий інтервал. Відмінності у групах вказували у вигляді  $P$  із зазначенням рівня значущості.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у всіх пацієнтів дослідної групи відзначалися відхилення лабораторних показників імунної системи, що дає змогу говорити про їх стан імуноскомпрометованості. Ці порушення стосувалися різних ланок імунітету, відрізнялися за величиною (важкістю), часто комбінувалися один з одним у варіабельній манері. Незважаючи на гетерогенність виявлених імунних порушень, відзначалося кілька найтипівіших імунологічних фенотипів, що були найбільш репрезентативними для пацієнтів (рис. 1).

Так, дефіцит молекули IgE був діагностований у 51 пацієнтки із 91 (56%), а цитотоксичних клітин – природних кілерних Т-лімфоцитів – НКТ клітин – у 59 із 91 пацієнток (65% випадків). Поодинокі ці стани зустрічалися у 72 пацієнток (79% випадків), а комбінація дефіцитів IgE та НКТ-лімфоцитів була у 30 осіб (33% випадків), тобто у кожній п'ятій пацієнтки із НЗЗЖСО. При порівнянні середніх значень указаних показників у пацієнток порівняно з контролем ми виявили достовірну різницю (рис. 2).

Вміст IgE в сироватці крові пацієнток був

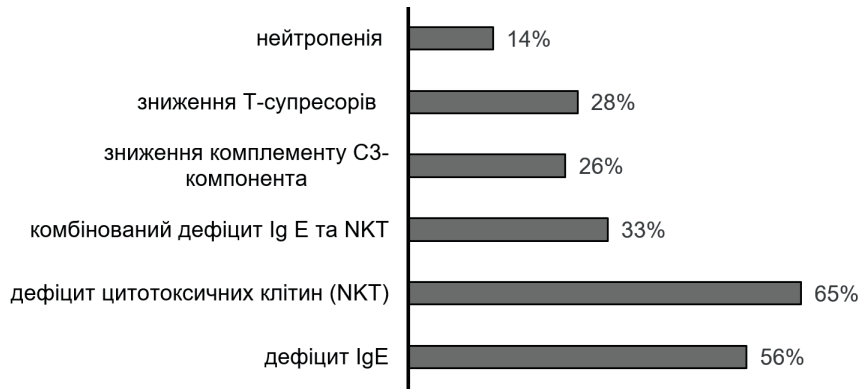


Рис. 1. Структура найбільш поширених порушень імунної системи у вигляді дефіциту фактора серед пацієток із неспецифічними запальними захворюваннями жіночих статевих органів, що прийнято за 100%. ІgЕ – імуноглобулін Е; NKT – лімфоцити

суттєво знижений порівняно з контролем. У хворих дівчат він був практично вдвічі ( $P \leq 0,05$ ) меншим, ніж у здорових, а у дорослих жінок – у 2,5 раза ( $P \leq 0,05$ ). Варто зазначити, що із віком вміст ІgЕ зменшується, тому і в контрольній групі, і в дослідній він мав статистично достовірну відмінність.

Кількість NKT-клітин у здорових осіб практично не відрізняється у вікових групах, а у пацієток із НЗЗЖСО вона суттєво зменшувалася: у групі дівчаток – у 4,9 раза ( $P \leq 0,05$ ), а у дорослих – в 1,9 раза ( $P \leq 0,05$ ),

що призвело до достовірної різниці вікових груп пацієток.

Дефіцит ІgЕ вказує на недостатність гуморальної ланки адаптивного імунітету, а NKT-клітин – вродженого імунітету. Так, ІgЕ забезпечує специфічне розпізнавання антигенів мікроорганізмів, що здійснюють інвазію в мукозальну мембрану піхви і шийку матки, активуючи дегрануляцію і секрецію опасистих клітин. Це призводить до місцевої захисної ексудативної реакції, яка сприяє видаленню патогена з місця

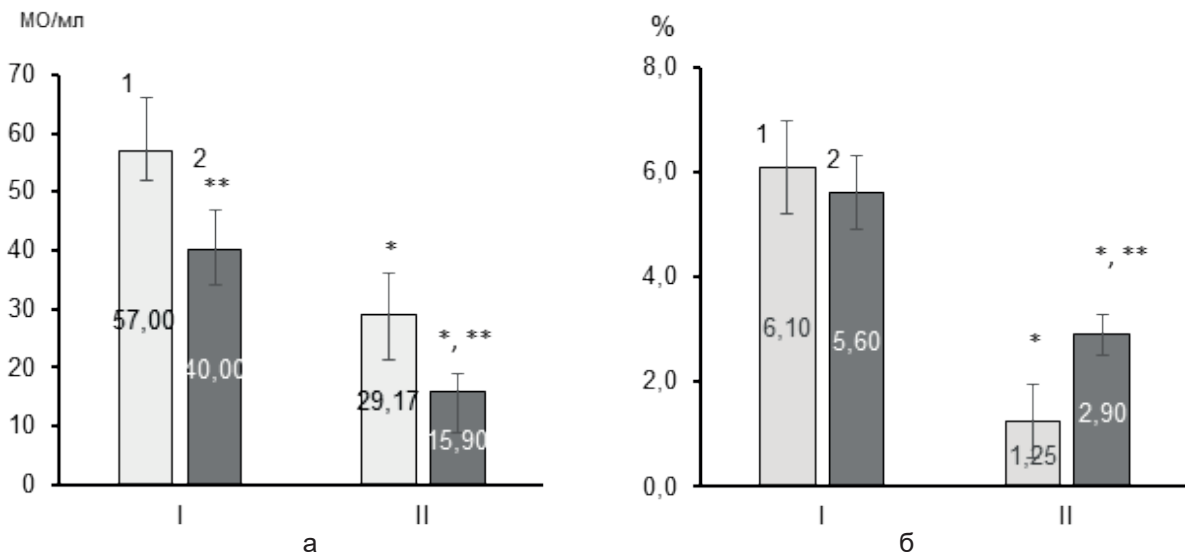


Рис. 2. Відмінності показників імунограми: вміст молекули ІgЕ (а) та NKT-клітин (б) у сироватці крові: I – контроль, II – пацієтки; 1 – дівчата, 2 – дорослі жінки. \* $P < 0,05$  порівняно з відповідним показником контрольної групи, \*\* $P < 0,05$  відмінність між показниками у дівчат та жінок

первинного афекту. Можна вважати, що у більшості пацієток цей протективний механізм недостатньо реалізований, що сприяє укоріненню інфекційного агента, формуванню хронічної інфекції у статевих шляхах з тенденцією до рецидивування.

НКТ-лімфоцити беруть участь у знищенні патогенів за допомогою реакцій спонтанної та антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності, використовуючи для розпізнавання мікробних антигенів інваріантні антигенрозпізнавальні рецептори та молекули імуноглобулінів. Обидві імунні реакції за участю НКТ-клітин завершуються кілінговим ефектом, що полягає в індукції апоптозу або некрозу клітини-мішені вивільненням білків перфоруину та гранзимів. Цитотоксична імунна відповідь, опосередкована НКТ-клітинами, також важлива у контролі над умовно-патогенними мікроорганізмами на слизових оболонках, а їх дефіцит – послабленням реакцій спонтанної і антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності, сприяє порушенню ерадикації інфекції в місці первинного афекту, посиленню процесу колонізації мукозальної мембрани умовно-патогенними та опортуністичними мікроорганізмами, формуванню хронічної інфекції статевих шляхів, що може зазнавати рецидивів.

Проте вказані імунні порушення були не єдиними патологічними знахідками при оцінці імунного статусу пацієнтів (див. рис. 1). Меншою питомою вагою відзначався дефіцит С3-компонента комплементу (24 пацієнта, 26% випадків), дефіцит  $CD3^+CD8^+$ -цитотоксичних Т-лімфоцитів (25 пацієнтів, 28% випадків), нейтропенія (13 пацієнтів, 14% випадків). Ці порушення були другою за питомою вагою імунними абераціями, що відзначалися у пацієнтів. С3-компонент системи комплементу є ключовим елементом як альтернативного, так і класичного та лектинового шляхів активації молекулярного каскаду системи комплементу, що завершується формуванням мембраноатакуючих комплексів та пов'я-

занним з цим руйнуванням клітини-мішені через осмотичний лізис. Натомість  $CD3^+CD8^+$ -цитотоксичні Т-лімфоцити беруть участь у реакціях специфічної імунної цитотоксичності, руйнуючи клітини-мішені після реалізації феномена подвійного імунного розпізнавання, під час якого відбувається специфічна взаємодія антигенрозпізнавального рецептора Т-лімфоцита з комплексом імуногенного пептиду з молекулою гістосумісності I класу організму-хазяїна.

До третьої групи імунодефіцитів, що зустрічалися у пацієнтів (рис. 3), відносяться дефіцити IgM (6 пацієнтів, 7% випадків), IgA (5 пацієнтів, 5% випадків), IgG (2 пацієнти, 2% випадків), дефіцит НК-клітин (5 пацієнтів, 5% випадків) та аномальне зниження проліферативної активності Т-лімфоцитів (4 пацієнти, 4% випадків). Ці порушення могли посилювати імунну недостатність, викликану імунодефіцитами першої і другої груп, у окремих пацієнтів, не впливаючи суттєво на імунорезистентність у хворих дослідної групи в цілому.

Однак у пацієнтів дослідної групи відзначалися й інші імунологічні патологічні феномени, які можна позначити терміном «порушення імунорегуляції». Оскільки класичне уявлення про імунодефіцитні хвороби пояснює розвиток розладів імунної регуляції як прямий наслідок дефіциту тих чи інших імунних факторів, які чинять певні регуляторі взаємовпливи, забезпечуючи реалізацію збалансованої імунної відповіді на мікробну агресію. Так, найчастішим порушенням імунорегуляційних механізмів у пацієнтів зареєстровано збільшення концентрації дрібних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК): 80 пацієнтів, 88% випадків (рис. 4, а). Ми виявили достовірну різницю вмісту ЦІК у дорослих пацієток, хоча підвищення порівняно із контролем становило 5% ( $P \leq 0,05$ ; рис. 5). Цей значно поширений стан можна пояснити імунореактивними змінами у відповідь на посилену колонізацію слизових оболонок умовно-патогенними



та опортуністичними мікроорганізмами на тлі зниженої імунорезистентності. Як відомо, патологічно велика кількість дрібних ЦІК асоційована з ризиком розвитку аутоімунних параінфекційних реакцій за імунокомплексним механізмом. Тобто цей типовий для дослідної групи лабораторний феномен може бути предиктором розвитку важких імунозалежних ускладнень, зумовлених персистуючою імуною дисрегуляцією.

Другим за питомою вагою серед ознак імуноної дисрегуляції був комплекс лабораторних порушень, що включав збільшення імунорегуляторного індексу (16 пацієнтів, 18% випадків), зростання кількості В-лімфоцитів у крові (23 пацієнта, 25% випадків), велику сироваткову концентрацію молекули IgM (15 пацієнтів, 16% випадків) та аномально велику кількість НК-клітин у крові (15 пацієнтів, 16% випадків), збільшення сироваткової концентрації IgE (6 пацієнтів, 11% випадків). Зростання імунорегуляторного індексу можна пояснити дефіцитом CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-цитотоксичних Т-лімфоцитів, тоді як збільшення кількості В-клітин – проявами імунореактивності, тобто реалізацією активної гуморальної імуноної відповіді щодо мікробних збудників хронічних запальних процесів у статевих шляхах.

Натомість збільшення сироваткової

концентрації IgM можна розглядати як механізм аберантної компенсації дефіциту IgE, що відзначався у більшості пацієнтів, а підвищену кількість НК-клітин, відповідно, як прояв непрямой компенсації подібних за функціональним призначенням НКТ-лімфоцитів, дефіцит яких був типовою ознакою у дослідній групі.

Третю групу лабораторних ознак імуноної дисрегуляції, котрі спостерігалися у небагатьох пацієток (див. рис. 4, б), зокрема еозинофілія (6 пацієнтів, 7% випадків), що могла бути наслідком дефіциту НКТ-клітин, оскільки останні є контрегуляторами продукції IgE, здійснюючи тим самим профілактику розвитку алергічних ускладнень. Крім того, збільшилася кількість CD3<sup>+</sup>-Т-лімфоцитів (6 пацієнтів, 7% випадків) НК-клітин (6 пацієнтів, 7% випадків) та CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-цитотоксичних Т-лімфоцитів (5 пацієнтів, 5% випадків) у крові. Сироваткова концентрація IgA та проліферативна активність Т-клітин зросла у 4 пацієнтів (по 4% випадків). Таким чином, дефіцит IgE та НК-лімфоцитів призводить до зниження імунорезистентності слизової оболонки статевих шляхів, що створює сприятливі умови до розвитку рецидивних запальних процесів, викликаних умовно-патогенною мікрофлорою.

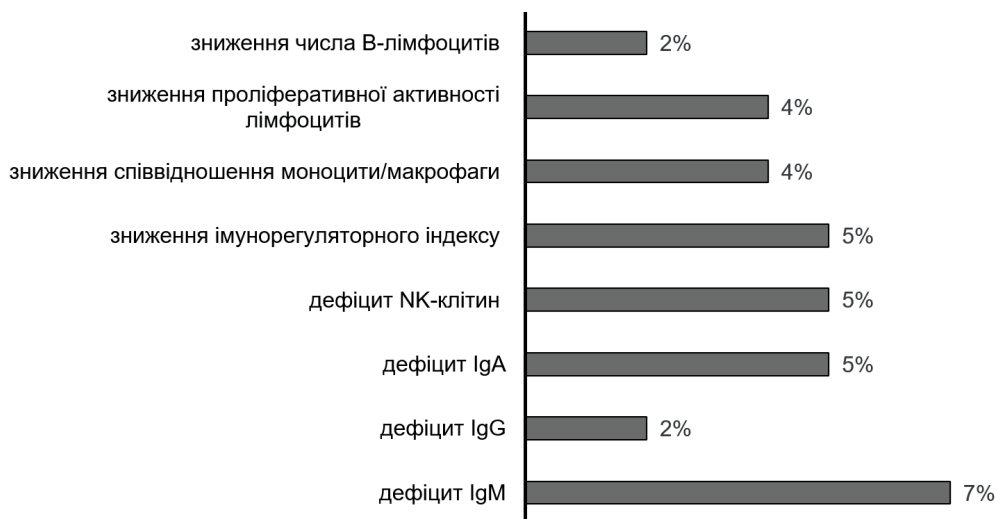


Рис. 3. Структура мінорних дефіцитів у пацієток із неспецифічними запальними захворюваннями жіночих статевих органів, що прийнято за 100%. Ig A, G, M – імуноглобуліни А, G, M; клітини НК – натуральні кілери

Вперше проблема дефіциту IgE була описана у 1997 р. Smith зі співавт. [6], які вивчали частоту ізольованого дефіциту IgE серед пацієнтів (n = 4476) з імунозалежною патологією, що зверталися за медичною допомогою до клінічного імунолога і/або алерголога. В цілому в окресленій когорті пацієнтів він зустрічався в 7% випадків, причому тотальна форма хвороби (вміст IgE <5 МО/мл) спостерігалася щонайменше в 3%, а парціальна (IgE <10 МО/мл) – у 4% випадків. Це були особи з рецидивними інфекційними синупульмональними ураженнями (63%), гастроінтестинальним синдромом (13%), аутоімунними проявами (10%), алергічними реакціями (7%) та синдромом хронічної втоми (7%).

Нещодавно оновлено класифікацію первинних імунодефіцитів, що впливають на клітинний та гуморальний імунітет і пов'язані з «дефіцитом антитіл» [7, 8]. У класифікації згадується наявність низьких значень IgE, але це завжди поєднується з дефіцитом деяких інших імуноглобулінів. Можливість селективного імунодефіциту IgE не розглядається в класифікації. Однак було кілька повідомлень, що він може бути біомаркером імунодефіциту зі значним клінічним впливом, який досі не описаний і потребує подальшого вивчення. Тому нині все більше публікацій присвячено вивченню біологічних функцій молекул IgE в організмі людини [9–14].

Picado і співавт. [14] наводять дані ретроспективного дослідження, де на тлі селектив-

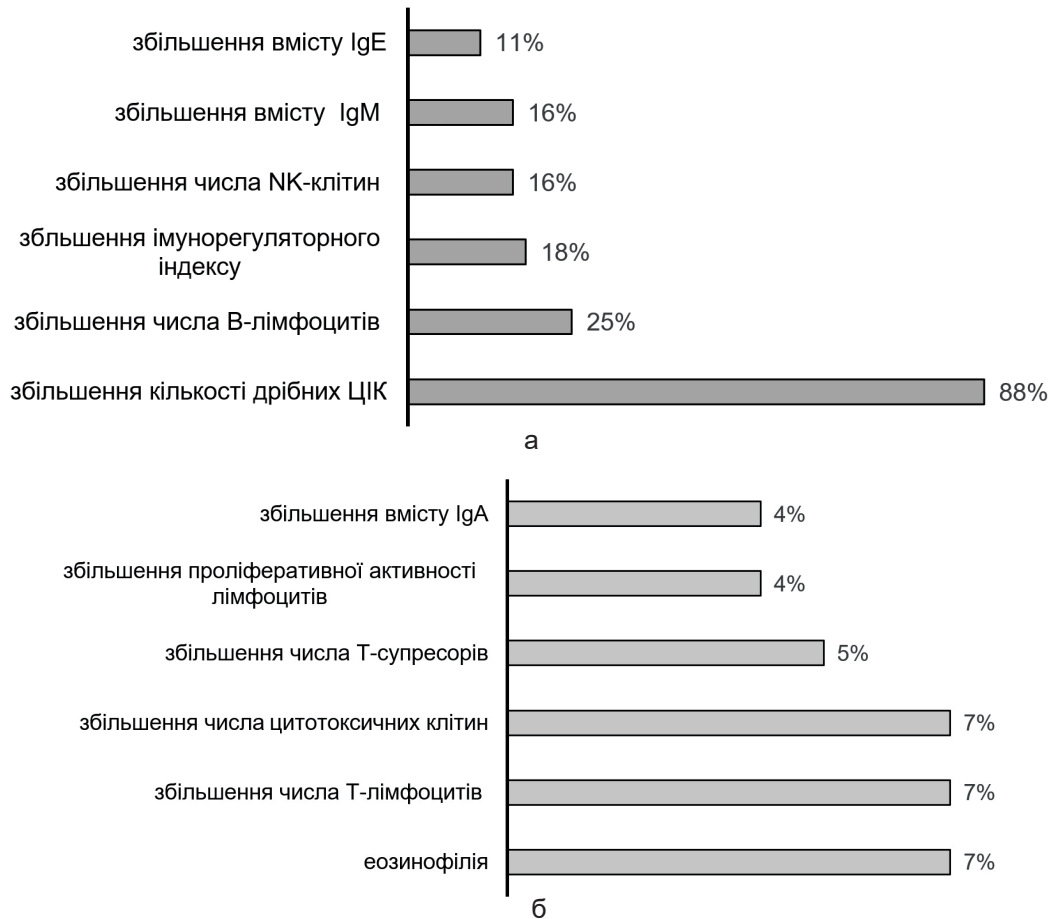


Рис. 4. Структура порушень імунної системи у вигляді ознак дисрегуляції, які спостерігали у пацієнок із неспецифічними запальними захворюваннями жіночих статевих органів, що прийнято за 100%. Ig A – імуноглобулін А; ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ного імунодефіциту IgE описані різноманітні інфекційні та неінфекційні ускладнення, а також злоякісні новоутворення. Автори вважають, що це поштовх для подальших проспективних досліджень, щоб краще охарактеризувати такий стан та визначити, чи слід додати його до списку з дефіциту антитіл. McCraw і співавт. [15] надали епідеміологічні дані про потенційну роль IgE, алергії та атопії у захисті від конкретних типів пухлин, та обговорюють підвищення ризику раку на тлі імунодефіциту IgE і навіть обговорюють препарати, що вміщують молекули IgE для формування майбутніх терапевтичних підходів, включаючи клінічне ведення різних груп пацієнтів.

Дефіцит НКТ-клітин часто зустрічається у пацієнтів з вірусними гепатитами С і В, а також – вірусіндукованою гепатоцелюлярною карциномою [16]. Цей імунодефіцит може бути причиною рецидивного генітального герпесу, викликаного вірусом простого герпесу 2-го типу [17] та хронічної реактивованої інфекції, спричиненої вірусом Епштейна–Барр [18]. Особливо відмічається ослаблена стійкість до мікобактерій, оскільки вони експресують багато гліколіпідних антигенів, які розпізнаються саме НКТ-клітинами [19]. Novakova зі співавт. [20] продемонстрували, що у пацієнтів з малою кількістю інваріантних НКТ-клітин протягом життя відзначаються часті рецидиви реактивованої інфекції, викликаного вірусом Varicella Zoster.

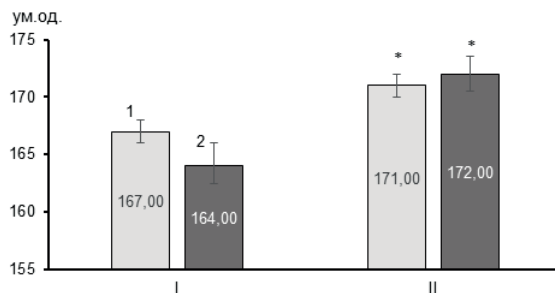


Рис. 5. Відмінності вмісту малих циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові: I – контроль; II – пацієнтки. 1 – дівчата, 2 – дорослі жінки. \* $P \leq 0,05$  порівняно з контролем

Отже, за результатами наших досліджень у пацієток з рецидивними НЗЗЖСО спостерігаються імунодефіцити, які включають порушення гуморальної ланки адаптивного імунітету, клітинної ланки вродженого та адаптивного імунітету, системи комплементу та фагоцитозу. При оцінці імунного статусу у цих осіб найчастіше відмічають дефіцит молекули IgE та НКТ-лімфоцитів. Найімовірніше, імунна недостатність, зумовлена зазначеними імунодефіцитами, є причиною розвитку імунної дисрегуляції. З одного боку, у вигляді імунореактивності у відповідь на хронічний інфекційний процес у статевих шляхах, з іншого – на тлі компенсації імунодефіциту певного фактора – зростанням продукції іншого імунного чинника з подібним функціональним призначенням. Якщо прояви імунорезистентності пояснюють несприятливий хронічний часто рецидивний перебіг інфекцій у статевих шляхах пацієток із НЗЗЖСО, то ознаки імунної дисрегуляції можуть бути предикторами розвитку імунозалежних аутоімунних та алергічних ускладнень, що має бути перевірено в додаткових клінічних дослідженнях.

Вивчення показників імунограми на тлі основного захворювання відкриває шлях для патогенетичного підґрунтя напрямків фармакологічної корекції стану. Є прямі докази впливу на розподіл НКТ-клітин препаратів, у тому числі  $\alpha/\beta$ -дефензинів, прийом яких був асоційований із перебудовою субпопуляційного складу лімфоцитів внаслідок зростання відносної кількості природних кілерів у крові [21]. Тому отримані нами результати дають підставу рекомендувати в гінекологічній практиці для пацієток із НЗЗЖСО оцінювати імунний статус, щоб виявити імунні порушення і визначити ланки імунної системи, які можуть стати об'єктом подальшої фармакологічної корекції для компенсації імунодефіциту і посилення імунорезистентності ураженої слизової оболонки.



## ВИСНОВКИ

1. У пацієнток з рецидивними НЗЗЖСО виявлено дефіцит цитотоксичних НКТ-лімфоцитів (65% обстежених), IgE (у 56% обстежених), комбінований дефіцит IgE та НКТ-лімфоцитів у 33% випадках. У хворих дівчат вміст молекули IgE був практично двічі меншим, ніж у здорових, а у дорослих жінок – у 2,5 раза. Число НКТ-лімфоцитів у групі дівчаток зменшилося в 4,9 раза порівняно з контролем, а у дорослих жінок – у 1,9 раза.

2. Імунна недостатність IgE та НКТ-лімфоцитів у пацієнток із НЗЗЖСО є причиною розвитку імунної дисрегуляції у вигляді збільшення кількості дрібних циркулюючих комплексів, яке зустрічалося у 88% обстежених. Це можна пояснити проявами імунореактивності у відповідь на хронічний інфекційний процес у статевих шляхах.

3. Загальний аналіз імунного статусу у пацієнток із НЗЗЖСО висвітлив структуру імунних порушень: дисбаланс гуморальної ланки адаптивного імунітету майже в 70% випадків, клітинної ланки вродженого імунітету – в 60%, клітинної ланки адаптивного імунітету – в 28%, системи комплементу – в 26%, зниження фагоцитозу – в 14% випадків, що може розглядатися як об'єкт фармакологічної корекції для компенсації імунodefіциту і посилення імунорезистентності ураженої слизової оболонки.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**K.I. Davydenko, D.V. Maltsev, Yu.A. Batman,  
L.V. Natrus**

### **STUDY OF THE IMMUNE DISORDERS IN NONSPECIFIC CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE GENITAL ORGANS**

*O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv;  
e-mail: Lnatus777@gmail.com*

To study immune disorders: immunograms of 50 adult women and 41 girls with recurrent non-specific genital inflammations, were performed in order to characterize the immunodeficiency in general and justify the treatment correction. The following gynecological examination procedures were performed: bacterioscopic, bacteriological, cytological and PCR tests, which didn't reveal the specific infections. The control group was represented by 14 women and 14 girls of the same age, without appropriate complaints, healthy on gynecological examination. The patients with recurrent non-specific genital inflammations with the NKT-lymphocytes cytotoxic cells deficiency made up 65%, those with the immunoglobulin E (IgE) deficiency – 56%, the group with combined deficiency of both IgE and Natural Killer T-cell (NKT) – 33%. The IgE molecule content in morbid girls was almost twice less than that of the healthy ones, in adult women the IgE deficiency was 2.5 times less. The decrease in the NKT-lymphocytes in the group of girls was 4.9 times less compared to the control, and in healthy women, the decrease made up 1.9 times. The detected increase of small circulating complexes in blood plasma, which was observed in 88% of the patients, may be explained by the manifestations of the immune response to chronic infection in the genitals. The general immunoassay of patients with the non-specific genital inflammations showed the following immune disorder structure: the adaptive immunity humoral component disorder was in almost 70% of cases, the inborn immunity cellular component was in almost 60% of cases, the adaptive immunity cellular component was in 28% of cases, complement system disorders were in 26% of cases, and phagocytosis disorders were in 14% of cases. These immune disorders may be regarded as the basis of pharmacological correction aimed at covering for the immunodeficiency and intensification of the affected mucosa immune resistance. Key words: immunodeficiency; IgE; cytotoxic cells; NKT-lymphocytes; recurrent inflammation.

## REFERENCES

1. Stepankivska OV, Shcherbyna MO. Gynecology: a textbook. Ukr Specialized Publ "Medicine". 2018; ISBN: 978-617-505-543-4. [Ukrainian].
2. Gryshchenko VI, Shcherbina MO, Ventskivskyi BM, et al. Obstetrics and Gynecology: in 2 volumes. Vol 2. Gynecology: textbook / Ukr Specialized Publ "Medicine". 2022; 3. ISBN: 978-617-505-900-5.
3. Vovk IB, Peterburz'ka VF, Kondratyuk VK. Nonspecific inflammatory diseases of the external genitalia in children and adolescents. Med Aspects Women's Health. 2015;9: 5-12. [Ukrainian].
4. Magovan BA, Owen P, Thomson A. Clinical obstetrics and gynecology. Ukr Specialized Publ "Medicine". 2021. ISBN: 978-617-505-882-4. [Ukrainian].
5. Aylamazyan EC, Ryabtseva IT, Yakovlev VG. Gynecology: a textbook for medical schools. St Petersburg: SpetsLit,

- 2013, 2nd. [Russian].
6. Smith JK, Krishnaswamy GH, Dykes R, et al. Clinical manifestations of IgE hypogammaglobulinemia. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997; 78(3):313-8.
  7. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol.* 2020;40:66-81.
  8. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 Update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40:24-64.
  9. Roa S, Isidoro-Garcia M, Davila I, Laffond E, Lorente F, Gonzalez-Sarmiento R. Molecular analysis of activation-induced cytidine deaminase gene in immunoglobulin-E deficient patients. *Clin Dev Immunol.* 2008:146715.
  10. Mal'tsev DV, Kazmirchuk VE, Tsaryk VV. Clinic, diagnosis and treatment of isolated IgE deficiency: a review of the literature and a description of clinical cases. *Immunol Allergol.* 2012;3:5-21. [Ukrainian].
  11. Mal'tsev DV, Rybak IR, Horbenko VY. Isolated IgE deficiency in humans: update. *Topical Infectol.* 2017;1(5):8-14. [Ukrainian].
  12. Sutton BJ, Davies AM, Bax HJ, Karagiannis SN. IgE Antibodies: from structure to function and clinical translation. *Antibodies (Basel).* 2019 Feb 22;8(1):19.
  13. Ferastraoar D, Bax HJ, Bergmann C, et al. Allergo-Oncology: ultra-low IgE, a potential novel biomarker in cancer-a Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Clin Transl Allergy.* 2020;17:10:32.
  14. Picado C, de Landazuri IO, Vlaga A, et al. Spectrum of disease manifestations in patients with selective immunoglobulin E deficiency. *J Clin Med.* 2021; 10(18):4160.
  15. McCraw AJ, Chauhan J, Bax HJ, et al. Insights from IgE immune surveillance in allergy and cancer for anti-tumor IgE treatments. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):4460.
  16. Okumura A, Ishikawa T, Maeno T, et al. Changes in natural killer T cells subsets during therapy in type C hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2005;32(4):213-7.
  17. Ashkar AA, Rosenthal KL. Interleukin-15 and natural killer and NKT cells play a critical role in innate protection against genital herpes simplex virus type 2 infection. *J Virol.* 2003;77(18):10168-71.
  18. Chung BK, Tsai K, Allan LL, et al. Innate immune control of EBV-infected B cells by invariant natural killer T cells. *Blood.* 2013;122(15):2600-08.
  19. Montoya CJ, Cataño JC, Ramirez Z, et al. Invariant NKT cells from HIV-1 or Mycobacterium tuberculosis-infected patients express an activated phenotype. *Clin Immunol.* 2008;127(1):1-6.
  20. Novakova L, Lehuen A, Novak J. Low numbers and altered phenotype of invariant natural killer T cells in recurrent varicella zoster virus infection. *Cell Immunol.* 2011;269(2):78-81.
  21. Hirna HA, Maltsev DV, Natrus LV, Rozhko MM, Kostyshyn ID, Tanasiychuk IS. Study of the immunomodulating influence of preparation alpha/beta-defensins on chemo/radiotherapy of patients with oral and oropharyngeal cancer. *Fiziol Zh.* 2021; 67(4): 86-96. [Ukrainian].

*Матеріал надійшов  
до редакції 23.12.2021*