



УДК 616.63-022.7-055.2:612.017

DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.44-48

ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ЖІНОК З УРОГЕНІТАЛЬНИМИ МІКСТ-ІНФЕКЦІЯМИ

Бисага Н. Ю., Корчинська О. О.

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кафедра акушерства та гінекології
медичного факультету, м. Ужгород*

Резюме. *Вступ.* Серед захворювань вагітної, що призводять до інфекції плода і новонародженого, на найбільшу увагу заслуговують урогенітальні інфекції, які клінічно проявляються у вигляді кольпіту, цервіциту, хронічного сальпінгоофориту, циститу, безсимптомної бактеріурії, хронічного і гестаційного пієлонефриту, а також екстрагенітальних вогнищ інфекцій, які у свою чергу спричиняють тяжкі перинатальні ускладнення та наслідки, якщо вчасно їх не виявити і не лікувати. Тому ця проблема має велике значення, оскільки інфікування може бути не тільки під час вагітності, а й до вагітності при значному зниженні імунітету [1].

Мета дослідження. Узагальнення сучасних даних про діагностику імунологічних порушень у жінок із урогенітальними мікст-інфекціями.

Матеріали та методи. Вивчення іноземних і вітчизняних джерел літератури за останні 10 років щодо виявлення імунологічних предикторів розвитку урогенітальних мікст-інфекцій.

Результати досліджень. Кількісний вміст та якісний склад мікрофлори піхви схильні як до екзогенного, так і ендогенного впливу (порушення діяльності ендокринної системи, інвазивні лікувально-діагностичні гінекологічні маніпуляції, застосування системних та місцеводіючих антимікробних та інших медикаментозних засобів). Нерідко розвиток запальних захворювань внутрішніх геніталій відбувається на тлі порушень балансу мікрофлори піхви, цервікального каналу, будучи наслідком дизбалансу захисних сил організму і патогенного потенціалу бактерій, відображенням крайнього ступеня дизбіозу. Розвиток та результат захворювань мікробної етіології залежить від персистентних властивостей мікроорганізмів, спрямованих на інактивацію факторів природної резистентності організму людини – лізоциму, комплементу, секреторного імуноглобуліну (Ig) класу А, інтерлейкіну 1-го типу (ІЛ-1), фактору некрозу пухлини ФНП-α, секреторного лейкопротеазного інгібітора [2-4].

Висновки. Аналіз даних літератури дозволяє стверджувати, що хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів ведуть до важких змін у репродуктивній системі жінки – безплідності, порушення менструальної функції, полікістозу яєчників, фіброміоми матки, гіперпластичних процесів ендометрію, утворенню злук у ділянці органів малого тазу.

Ключові слова: мікст-інфекція, імунітет, репродуктивне здоров'я.

Immunological disorders in women with mixed urogenital infections

Bysaha N.Y., Korchyńska O.O.

Abstract. *Introduction.* Among the diseases of a pregnant woman that lead to infection of the fetus and newborn, urogenital infections deserve the most attention, which are clinically manifested in the form of colpitis, cervicitis, chronic salpingo-oophoritis, cystitis, asymptomatic bacteriuria, chronic and gestational pyelonephritis, as well as extragenital foci of infections, which in their first cause serious perinatal complications and consequences if they are not detected and treated in time. Therefore, this problem is of great importance, since infection can occur not only during pregnancy, but also before pregnancy with a significant decrease in immunity [1].

The aim of the study. Generalization of modern data on the diagnosis of immunological disorders in women with mixed urogenital infections.

Research materials and methods. Study of foreign and domestic sources of literature for the last 10 years regarding the identification of immunological predictors of the development of urogenital mixed infections.

Research results and their discussion. The quantitative content and qualitative composition of the microflora of the vagina are subject to both exogenous and endogenous influence (disruption of the endocrine system, invasive medical and diagnostic gynecological manipulations, the use of systemic and local antimicrobial and other medicinal products). Often, the development of inflammatory diseases of the internal genitalia occurs against the background of disturbances in the balance of the microflora of the vagina and cervical canal, being the result of an imbalance of the body's protective forces and the pathogenic potential of bacteria, a reflection of

the extreme degree of dysbiosis. The development and outcome of diseases of microbial etiology depends on the persistent properties of microorganisms aimed at inactivating the natural resistance factors of the human body - lysozyme, complement, secretory immunoglobulin (Ig) class A, interleukin 1 type (IL-1), tumor necrosis factor (TNF- α), a secretory leukoprotease inhibitor [2-4].

Conclusions: the analysis of literature data allows us to state that chronic inflammatory diseases of the female genital organs lead to severe changes in the female reproductive system - infertility, menstrual dysfunction, polycystic ovaries, uterine fibroids, hyperplastic processes of the endometrium, and the formation of cysts in the area of the pelvic organs.

Key words: mixed infection, immunity, reproductive health.

Вступ

Імунна система жінок із хронічною урогенітальною інфекцією у стані поза вагітністю відповідає наявності інфекційного процесу змінами на системному рівні. Такі зміни є ознаками інфекційного процесу, їх слід вважати природними і неможливо розглядати як чинники інфекції, а лише як її наслідки й ознаки специфічного або неспецифічного запалення.

Вважається, що початково запальний процес ініціюється лише одним мікробним чинником, що супроводжується зміною локального імунного захисту та створенням сприятливих умов для нашарування інших мікроорганізмів. Переважно «ініціаторами» виникнення таких змін є гонококи, хламідії та трихомонади. Саме змінам у системі місцевого імунітету відведено провідну роль у формуванні порушень механізмів захисту слизової оболонки каналу шийки матки, сечівника, сечового міхура за умови генералізації інфекції.

Мета дослідження

Узагальнення сучасних даних про діагностику імунологічних порушень у жінок із урогенітальними мікст-інфекціями.

Матеріали та методи

Вивчення іноземних та вітчизняних джерел літератури за останні 10 років щодо виявлення імунологічних предикторів розвитку урогенітальних мікст-інфекцій.

Результати досліджень

Відповідно до уявлень теперішнього часу, мікроекологія піхви розглядається як сукупність резидентної та транзитної мікрофлори, яка перебуває у стані динамічної рівноваги. Важливою особливістю мікробіоценозу піхви є значне розмаїття видів мікроорганізмів, представлених переважно *Lactobacillus* spp. (93–97%), серед яких особливе значення мають перекис-продукуючі *Lactobacillus*,

що забезпечують рівень pH піхвового секрету, рівний 3,8–4,5 [1–3].

Кількісний вміст та якісний склад мікрофлори піхви схильні як до екзогенного, так і ендогенного впливу (порушення діяльності ендокринної системи, інвазивні лікувально-діагностичні гінекологічні маніпуляції, застоювання системних та місцеводіючих антимікробних та інших медикаментозних засобів). Зниження кількісного вмісту *Lactobacillus* spp. призводить до дисемінації у піхву мікроорганізмів, що знаходяться в незначній кількості (переважно анаеробних) та/або колонізації піхви умовно-патогенними транзитними мікроорганізмами, що відповідно може проявлятися бактеріальним вагінозом (БВ), а також кандидозним (або неспецифічним) вагінітом.

Лактобактерії є поліморфними грампозитивними паличками з властивою їм високою антагоністичною здатністю, що дозволяє попереджати активне розмноження умовно-патогенної флори. Безпосередньо кисле середовище піхви, а також продукти, що утворюються внаслідок життєдіяльності лактобацил (перекис водню, лізоцим і інші гліколітичні ферменти), перешкоджають розвитку патогенних мікроорганізмів. Лактобактерії стимулюють фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів, продукцію інтерферонів і секреторних імуноглобулінів, підтримуючи активність компонентів локального імунного захисту [2].

Прогестерон уповільнює дозрівання багатoshарового плоского епітелію. У разі збільшення концентрації даного гормону в крові клітини дозрівають тільки до проміжного шару. Під впливом прогестерону відбувається цитоліз і десквамація багатoshарового плоского епітелію з вивільненням у просвіт піхви глікогену. З глікогену під впливом клітинних ферментів утворюються мальтоза і глюкоза, представляючи собою живильне середовище для молочнокислих бактерій (лактобацил).

Нерідко розвиток запальних захворювань внутрішніх геніталій відбувається на тлі порушень балансу мікрофлори піхви, цервікаль-



ного каналу, будучи наслідком дисбалансу захисних сил організму і патогенного потенціалу бактерій, відображенням крайнього ступеня дизбіозу. Розвиток та результат захворювань мікробної етіології залежить від персистентних властивостей мікроорганізмів, спрямованих на інактивацію факторів природної резистентності організму людини – лізоциму, комплементу, секреторного імуноглобуліну (Ig) класу А, інтерлейкіну 1-го типу (ІЛ-1), фактору некрозу пухлини ФНП- α), секреторного лейкопротеазного інгібітора [2-4].

Шийка матки – своєрідна межа між двома епітеліями (плоским та циліндричним). У цервікальному каналі шийки матки накопичується слиз, збагачений протеазами, бактерицидними ензимами, іншими антимікробними субстанціями та антитілами, що виконує роль захисного фільтра, в першу чергу, щодо збудників, що потрапляють у верхні відділи геніталій безпосередньо зі сперматозоїдами або трихомонадами [3].

Представлені бар'єри прохідні для деяких збудників (хламідій, гонококів, трихомонад), що потрапляють у верхні відділи геніталій трансканалікулярно, особливо активно в тому випадку, коли є пошкодження ендометрію (як наслідок будь-якого інструментального втручання). Важливу захисну роль відіграє менструація, в процесі якої відбувається відторгнення функціонального шару ендометрію, що певною мірою може перешкоджати тривалому перебуванню патогенних мікроорганізмів у порожнині матки, тим самим запобігаючи створенню умов їхньої тривалої персистенції.

Слід зазначити також, що піхва, уретра, сечовий міхур і нижня третина сечоводів мають єдине ембріональне походження і розвиваються з урогенітального синуса, представляючи системи, тісно пов'язані між собою функціонально та анатомічно. Припускаючи, що на початку патологічного процесу лише один інфекційний агент ініціює запальний процес, змінює функціонування локальних імунних механізмів, тим самим готуючи сприятливий ґрунт для подальшого інфікування іншими мікроорганізмами. Найчастіше такими ініціаторами є хламідії, трихомонади, гонококи.

Ключова роль у порушеннях захисних механізмів слизових цервікального каналу, уретри, сечового міхура при генералізації інфекції належить змінам у системі місцевого імунітету.

Активність дії інфекційних збудників залежить від низки факторів: біологічних характеристик самих бактерій; їх локального, і навіть генералізованого на організм людини; від співвідношень, що складаються щоразу по-різному між макроорганізмом та інфекційним агентом. Як відомо, хламідіям і молікутам властиво стимулюючий вплив щодо лімфоцитарних реакцій, що зумовлюють розвиток фібринозу. Класичні мікробні збудники, наприклад гонококи та інші бактерії, часто у поєднанні з трихомонадами, потенціюють формування грубих піогенних процесів [4-6].

У разі інфікування геніталій мікоплазмами, уреаплазмами, гарднереллами, інфекційно-запальний процес розвивається при досягненні певної концентрації збудників і особливо активно – при порушенні механізмів імунного захисту макроорганізму. Мікробний антагонізм є своєрідним поясненням захисної ролі, характерної вмісту піхви (паличок Додерлейна) у жінок репродуктивного віку. Синергізм мікроорганізмів сприяє потенціювання вірулентної активності деяких із них, що особливо наочно простежується при асоціації гарднерел та анаеробів [5].

Відомо, що в піхві здорової жінки присутня велика кількість бактерій, при тому практично всі з них, за виключенням лакто- та біфідобактерій, можуть брати участь у виникненні запалення, однак провідну роль відіграють представники коко-бацилярної флори, що при певних умовах можуть стати вірулентними, а саме: ентеробактерії (кишкова паличка, клебсієла), кокова флора (стафілококи, стрептококи групи В), анаероби (бактероїди) і коринебактерії. Проникненню інфекційних агентів сприяють багато факторів: насамперед, це зниження бар'єрних функцій організму макрофагального фагоцитозу, трансферинового захисту лізоцима – пептидної системи тромбоцитів й імунних механізмів (Т-лімфоцити, імуноглобуліни, система комплементу).

Імуномодулятори – це засоби, що при застосуванні відновлюють ефективний імунний захист. За механізмом дії можна виділити імуномодулятори з переважним впливом на Т-, В-системи імунітету і фагоцитоз. Водночас, крім дії на певну ланку імунітету, імуномодулятори тією чи іншою мірою впливають і на інші компоненти імунної системи [3-6].

Перебіг первинного інфекційного процесу супроводжується послідовними змінами

цитокінового мікрооточення [2, 3]. Клітини, що експресують прозапальні цитокіни ІЛ-12 та ФНП, визначаються вже на ранній стадії інфекції (3 доба у тканинах піхви та 7 доба у матці). Незважаючи на значну індивідуальну варіабельність, їх кількість та синтетична активність залишаються відносно стабільними протягом усього перебігу інфекційного процесу [2-4]. ІЛ-12 виробляється декількома популяціями клітин (моноцитами, макрофагами, дендритними клітинами, нейтрофілами, активованими лімфоцитами) у відповідь на стимуляцію антигенними компонентами мікроорганізмів. Його основними клітинами-мішенями є Т-лімфоцити та природні кілери. До важливих ефектів ІЛ-12 належить регуляція диференціювання Т-лімфоцитів у напрямку Тх1, посилення цитотоксичності природних кілерів, стимуляція продукції ІФН-γ. У свою чергу, ІФН-γ активує ефекторні функції макрофагів (цитотоксичність, мікробіоцидність), синтез ними цитокінів, простагландинів, супероксидних та нітроксидних радикалів. Серед його ефектів, що мають суттєве значення для прискорення імунної відповіді, є підвищення ефективності презентації антигенів за рахунок посилення експресії білків ГКГСІ та ГКГСІІ на різних клітинах, та адгезії лімфоцитів шляхом посилення синтезу молекул ІСАМ-1 [6].

На тлі персистенції формується специфічна сенсibilізація і повторні епізоди відбуваються за типом реакції гіперчутливості сповільненого типу. Саме багаторазове інфікування формує деструктивні зміни тканин при в'ялій реакції антиокислювальних систем організму, при фагоцитарних реакціях без перекисного «вибуху», коли клінічно не спостерігається гострих запальних процесів в органах малого тазу.

За результатами чисельних клінічних досліджень виявлено, що до формування специфічної імунологічної відповіді у вигляді продукції специфічних антитіл імун-

ні клітини господаря застосовують механізми розпізнавання молекул, які викликають внутрішньоклітинну сигналізацію та регуляцію факторів імунного захисту. Система розпізнавання патогенних факторів включає Toll-подібні рецептори, які присутні в клітинах сечової системи. Активація даних рецепторів призводить до експресії цитокінів, що сприяє розвитку запалення і фагоцитозу, презентації антигену і формуванню специфічної імунної реакції [5, 6]. Дослідженнями встановлено, що уропатогенні мікоплазми здатні активувати ліганди Toll-подібних рецепторів, обумовлюючи продукцію медіаторів запалення. Активація сигнальних молекул NFκB здійснюється через Toll-2 і Toll-6 рецептори, розташовані на епітеліальних клітинах. Також відомо, що активація макрофагальної ланки при уреоплазмозі реалізується через Toll-2 і Toll-4 рецептори [4].

Висновки

Аналіз даних літератури дозволяє стверджувати, що хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів ведуть до важких змін у репродуктивній системі жінки – безплідності, порушення менструальної функції, полікістозу яєчників, фіброміоми матки, гіперпластичних процесів ендометрію, утворенню злук у ділянці органів малого тазу. Враховуючи зростання резистентності мікроорганізмів до більшості антибактеріальних і противірусних препаратів, протягом останніх двох десятиліть вчені добирають методи безпосереднього впливу на імунну систему хворих із метою стимуляції специфічних і неспецифічних її чинників, тим самим сприяючи блокаді репродукції збудників.

Перспективи подальших досліджень: незважаючи на досягнуті протягом останніх років успіхи у запобіганні урогенітальній мікст-інфекції у жінок репродуктивного віку, проблема залишається актуальною. Особливої уваги потребує доклінічна діагностика щодо виникнення даної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Руденко АВ, Ромащенко ОВ, Романенко АМ, Білоголовська ВВ, Кузьменко АЄ. Роль інфекційних факторів у формуванні порушень репродуктивного здоров'я сім'ї. ПАГ. 2013 лют.; 2:83-6.
2. Johannisson A, Festin R. Phenotype transition of CD4+ T cells from CD45RO is accompanied by cell activation and proliferation. Cytometry. 2013;19:343-52.
3. Албота ОМ, Бербець АМ. Можливість використання вагінальної таблетки мікронізованого прогестерону при бактеріальному вагінозі у вагітних. Жіночий лікар. К. 2016 трав.; 5 (67):48-0.



4. Вовк ІВ, Горбань НЄ, Кондратюк ВК та ін. Оптимізація комплексного лікування запальних захворювань геніталій у жінок репродуктивного віку. ДУ Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України. Інформаційний лист №8.2015.
5. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. Microbiol Spectr. 4.2016. DOI: 10.1128.
6. Rossignol L, Vaux S, Maugat S, et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study (n.d.). Infection 45.1.2017: 33-40. DOI: 10.1007-s15010-016-0910-2.

REFERENCES

1. Rudenko AV, Romashchenko OV, Romanenko AM, Biloholovska VV, Kuzmenko Alie. Rol infektsiinykh faktoriv u formuvanni porushen reproduktyvnoho zdorovia simi [The role of infectious factors in the formation of family reproductive health disorders]. Ped.Obst.Gynec. 2013; 2:83-6 (in Ukrainian).
2. Johannisson A, Festin R. Phenotype transition of CD4+ T cells from CD45RO is accompanied by cell activation and proliferation. Cytometry. 2013;19:343-52.
3. Albota OM, Berbets AM. Mozhlyvist vykorystannia vahinalnoi tabletky mikronizovanoho prohesteronu pry bakterialnomu vahinozi u vahitnykh [The possibility of using a vaginal tablet of micronized progesterone in bacterial vaginosis in pregnant women]. Female doctor. K. 2016; 5 (67):48-50 (in Ukrainian).
4. Vovk IB, Horban NІe, Kondratiuk VK та in. Optyimizatsiia kompleksnoho likuvannia zapalnykh zakhvoriuvan henitalii u zhinok reproduktyvnoho viku. DU Instytut pediatrii, akusherstva i hinekolohii NAMN Ukrainy [Optimization of complex treatment of inflammatory diseases of the genitals in women of reproductive age. SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Sciences of Ukraine]. Information letter. 2015;8:12 (in Ukrainian).
5. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. Microbiol Spectr 4 (2016). DOI: 10.1128.
6. Rossignol L, Vaux S, Maugat S, et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study (n.d.). Infection 45.1 (2017): 33-40. DOI: 10.1007-s15010-016-0910-2.

Отримано 12.09.2023 р.