

Діагностичне значення оцінювання цитокінового статусу при інфекційно-запальних захворюваннях піхви та шийки матки

І.Ю. Костюк

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

Результати проведених досліджень свідчать про істотну роль цитокінового статусу при оцінюванні стану місцевих чинників захисту у пацієнток з інфекційно-запальними захворюваннями піхви та шийки матки.

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

Ключові слова: інфекційно-запальні захворювання піхви та шийки матки, цитокіновий статус.

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

Етіологічна структура збудників інфекційних процесів в останнє десятиліття істотно змінилася, що пов'язано з постійною еволюцією бактерій і залученням до патологічних процесів умовно-патогенних мікроорганізмів [2, 3]. У зв'язку з подвійною природою останніх – умовно-патогенні мікроорганізми (УПМ) як коменсали присутні у складі нормальної мікрофлори здорових людей, а також реєструються як етіопатогени при різних місцевих і генералізованих процесах – у клініцистів незрідка виникають складнощі під час оцінювання результатів обстеження, визначенні доцільності лікування і виборі лікарських препаратів [4, 5].

У діагностиці неспецифічних інфекцій до сьогодні вирішальне значення щодо етіологічної значущості надавалося кількості виявлених мікроорганізмів в ураженому органі, а в разі мікст-інфекції – встановленню кількісних співвідношень між асо-

ціантами. Проте багатьма дослідниками [1–6] у подібних ситуаціях часто істотнішим визнається визначення у виділених культур чинників патогенності. Цінність цього критерію підвищується при виявленні не одного, а декількох чинників вірулентності, особливо в патогенетично значущій дозі і рівні активності.

Рішення питання про етіологічну роль 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 істотною мірою відображають «поведінку» умовного патогену як коменсала або збудника інфекційного процесу.

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

Не дивлячись на значну кількість наукових досліджень з проблеми НІЗПШМ, не можна вважати всі питання повністю вирішеними, особливо в аспекті змін цитокінового статусу за наявності цієї патології.

Мета дослідження: вивчення особливостей цитокінового статусу при НІЗПШМ.

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-грибкові тощо).

Після оформлення згоди на медичне втручання і відповідно до критеріїв включення і виключення були сформовані відповідні групи:

- 1-а група – умовно здорові (42 жінки),
- 2-а група – кандидозостійство (45 жінки),
- 3-я група – бактеріальний вагіноз (112 жінки),
- 4-а група – неспецифічний вульвовагініт (107 жінки),
- 5-а група – гострий вульвовагінальний кандидоз (61 жінка),
- 6-а група – хронічний вульвовагінальний кандидоз (76 жінок),
- 7-а група – бактеріальний вагіноз + кандидозна інфекція (71 жінки),
- 8-а група – неспецифічний вульвовагініт + кандидозна інфекція (84 жінки),
- 9-а група – бактеріальний вагіноз + неспецифічний вульвовагініт (63 жінки).

Критерії включення у дослідження:

- 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 та шийки матки;
- пацієнтки, обстежені особисто автором.

Критерії виключення з дослідження:

- 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, вірус простого герпесу, цитомегаловірус, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*. Після розподілу пацієнток по групах проведені поглиблені імунологічні дослідження.

Цитологічне, бактеріоскопічне і бактеріологічне дослідження вагінального секрету проводили традиційними методами.

Визначення рівня цитокінів периферичної крові і вагінальної рідини проводили методом твердофазного імуоферментного аналізу відповідно до загальноприйнятих рекомендацій. Для дослідження використовували набори стандартних реагентів ProCon IL-1, IL-2, IL-6, IL-4, TNF- α , IFN- γ .

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що характерні клінічні ознаки («сиристі» виділення, запах «гнилої» риби, виражена дифузна гіперемія слизової оболонки) реєструють 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%). На противагу 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.

Оцінювання якісного і кількісного складу мікрофлори вагінального біотопу, заснована на екологічних принципах. Використання оригінальних індексів відносної різноманітності і домінування облигатних і транзиторних 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 та шийки матки, що дозволяє розрізняти штами за ступенем патогенності, може бути додатковим критерієм у визначенні їхньої етіологічної значущості і диференціюванні стану «здорового носійства» від інфекційного процесу.

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

Згідно з отриманими результатами, підвищення активності IL-4 спостерігали при кандидозній інфекції, переважання Th2 ефектів стає більш вираженим при хронічній формі, що призводить до порушень антитілоутворення (IgA – $0,21 \pm 0,035$ г/л, IgG – $0,31 \pm 0,127$ г/л; $p_{1-6} < 0,05$) і фунгіцидної активності макрофагів (здорові: кількість макрофагів – $391,8 \pm 98,16$ абс. число клітин у мкл, фагоцитарний показник – 34,7%, фагоцитарне число – $0,6 \pm 0,06$, фагоцитарний індекс – $1,7 \pm 0,17$; хронічний ВВК: кількість макрофагів – $2197,1 \pm 205,63$ абс. число клітин у мкл, фагоцитарний показник – $19,9 \pm 1,24$, фагоцитарне число – $0,3 \pm 0,05$, фагоцитарний індекс – $1,4 \pm 0,24$).

При аеробно-грибкових асоціаціях зафіксовано виражений дисбаланс цитокінів: достовірне підвищення рівня IL-4, IL-6 при зменшенні кількості IL-1, IL-2, TNF- α , INF γ . Такі зміни цитокінового каскаду поєднуються зі зміною вираженості запальної реакції (кількість нейтрофільних гранулоцитів: БВ + кандидоінфекція – 7623,1 $\pm$ 215,13, НВВ + кандидоінфекція – 16148,4 $\pm$ 164,96 клітин у мкл; кількість макрофагів: БВ + кандидоінфекція – 1676,2 $\pm$ 277,36, НВВ + кандидоінфекція – 2302,6 $\pm$ 337,44 клітин у мкл) і зниженням активності лізоциму (0,27 $\pm$ 0,074 ум.од. і 0,25 $\pm$ 0,056 ум.од. відповідно).

Змішана аеробно-анаеробна інфекція супроводжувалася значними порушеннями системи локального імунітету. Активний синтез прозапальних цитокінів, що поєднується з депресією протизапальної ланки, супроводжується зниженням кількості і поглинальної активності фагоцитів (кількість нейтрофільних гранулоцитів – 11801,2 $\pm$ 1309,90 клітин у мкл, фагоцитарний показник – 22,0 $\pm$ 4,84%, фагоцитарне число – 0,3 $\pm$ 0,06, фагоцитарний індекс – 1,2 $\pm$ 0,44), зменшенням кількості IgA, IgM порівняно з НВВ. Наголошується виражене зниження активності чинників неспецифічного захисту (кількість лізоциму – 0,22 $\pm$ 0,041 ум.од.).

Дослідження щодо вивчення інфекційної патології часто неоднозначні, тобто розглядають або якісні і кількісні характеристики мікрофлори, або оцінюють стан макроорганізму, що не веде до формування цілісної картини етіопатогенезу захворювання. Крім того, при вивченні взаємодії макро- і мікроорганізму, разом з визначенням видової приналежності, особливу увагу необхідно приділяти ступеню патогенності збудника. На сьогодні неприпустимо засновувати діагностику генітальних інфекцій на використанні лише одного методу і тільки за результатами виявлення будь-якого одного мікроорганізму, який потенційно може бути причиною запального процесу.

Був встановлений зв'язок між клініко-лабораторними особливостями вивчених станів і біологічними властивостями штамів *C. albicans*, виділених від різних пацієнтів. Разом з порівняльним аналізом морфологічних і культуральних характеристик грибкових культур, особливий інтерес представляло визначення їхньої фосфоліпазної активності, яка розглядається як осетовий, корелюючий з іншими, чинник патогенності *C. albicans*.

Відзначено, що в тих випадках, коли можна було передбачати участь *C. albicans* в інфекційному процесі як монозбудник або співчлен паразитоценозу, реєстрували достовірно значиме збільшення ступеня їхньої вірулентності. Розміри клітин варіювали, але частіше були нижче за середні величини. Коефіцієнт вірулентності, що корелює з рівнем фосфоліпазної активності, коливався в межах 0,3–0,9 і зазвичай перевищував 0,5.

Зафіксовано також залежність від температурного чинника: швидкість росту «вірулентних» варіантів за кімнатної температури значно сповільнювалася, або зростання взагалі було відсутнє, що типово для збудників інфекційно-запальних захворювань. У тих же випадках, коли кандиди виявляли у практично здорових жінок або як «випадкові», транзиторні компоненти на тлі неспецифічного вагініту або БВ, коефіцієнт вірулентності виділених штамів був завжди нижче ніж 0,3, просліджувалася тенденція до збільшення розмірів клітин, при цьому культури однаково добре зростали і за кімнатної температури, і при 37 °С.

Отже, при уточненні діагнозу для диференціації станів, пов'язаних з інфікуванням *C. albicans* та оцінювання їх вкладу в інфекційний процес, разом з традиційними клініко-лабораторними тестами, доцільно вивчати наведені вище властивості

мікробних культур, що виділяються. Застосування такого підходу доцільне і при інших НІЗПШМ, оскільки це сприяє розшифровці етіологічної значущості ізолюваних УГМ.

При виникненні і розвитку патологічних процесів у піхві істотне значення має рН вагінального секрету, рівень якого може впливати і на стан мікрофлори, і на фармакологічні властивості вживаних препаратів. У нормі рН вагінального середовища становить 3,8–4,2, що стримує зростання і розмноження «небажаних» транзиторних видів мікроорганізмів, що реєструють у вагінальному біотопі.

Порушення у складі мікрофлори, пов'язані з надмірним зростанням аеробних і факультативно анаеробних бактерій, супроводжуються зміною рН в лужну сторону. Ще більш виражене лужне середовище наголошується в піхві при інтенсивному розмноженні анаеробних бактерій, що асоціюються з БВ, що призводить не лише до зміни властивостей *C. albicans*, а й впливає на антимікотичну дію препаратів як безпосередньо (за рахунок зміни їх фунгіцидній активності), так і опосередковано (через зміну морфофункціонального стану клітин збудника).

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать про істотну роль цитокинового статусу при оцінюванні стану місцевих чинників захисту у пацієнток з інфекційно-запальними захворюваннями піхви та шийки матки.

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

Диагностическое значение оценки цитокинового статуса при инфекционно-воспалительных заболеваниях влагалища и шейки матки **И.Ю. Костюк**

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о существенной роли цитокинового статуса при оценке состояния местных факторов защиты у пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями влагалища и шейки матки.

Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительное заболевание влагалища и шейки матки, цитокиновый статус.

Diagnostic value of estimation of cytokine status at the infectious-inflammatory diseases of vagina and neck of uterus **I.Yu. Kostyuk**

The results of the conducted researches testify to the substantial role of cytokine status at the estimation of the state of local factors of defence for patients with the infectious-inflammatory diseases of vagina and neck of uterus.

The got results must be taken into account at development of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures.

Keywords: infectious-inflammatory disease of vagina and neck of uterus, cytokine status.

Відомості про автора

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

Сведения об авторе

Костюк Ирина Юрьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

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*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Карпунина Т.И. Сложности диагностики и лечения вагинального кандидоза, ассоциированного со стафилококковой инфекцией // Вестник Российской военно-медицинской академии. Приложение. – 2017. – Ч. 1. – № 1 (17). – С. 487.
2. Карпунина Т.И. Микрофлора влагалища и сенсibilизация к микробным антигенам у женщин с привычным невынашиванием беременности // Вестник Российской военно-медицинской академии. Приложение. – 2018. – Ч. II. – № 2 (22). – С. 569–570.
3. Олина А.А. Местный иммунитет и локальная иммунотерапия эктопии шейки матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. LV. – Вып. 4. – С. 71–76.
4. Олина А.А. Эпидемиологические и микробиологические аспекты неспецифических инфекционных заболеваний влагалища / А.А. Олина // Уральский медицинский журнал. Гигиена и эпидемиология. – 2018. – № 8 (48). – С. 160–163.
5. Падруль М.М. Состояние микробиоценоза влагалища при бактериальном вагинозе // Бюллетень ВСЦН СО РАМН. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 119–121.
6. Ширева Ю.В. Аэробный вагинит – реальная угроза сохранению репродуктивного здоровья // Здоровье и образование ребенка: материалы X Всерос. науч.-практ. конф. – Пермь, 2019. – С. 428–430.