

УДК 618.1-002.2:612.017.2-008

К.І. Давиденко, Д.В. Мальцев, Л.В. Натрус

Особливості імунних порушень у дівчат із рецидивами хронічних неспецифічних запальних захворювань статевих органів

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 48-55. doi 10.15574/SP.2023.134.48

For citation: Davydenko KI, Maltsev DV, Natrus LV. (2023). Immune disorders peculiarities in girls with relapses of chronic non-specific inflammatory diseases of the genital organs. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 48-55. doi 10.15574/SP.2023.134.48.

Неспецифічні запальні захворювання жіночих статевих органів (НЗЗЖСО) уражують жінок протягом усього життя і є важливою медико-соціальною проблемою, асоційованою зі зниженням репродуктивного потенціалу жінки.

Мета — вивчити імунний статус у дівчат із НЗЗЖСО порівняно зі змінами в дорослих жінок для удосконалення алгоритмів діагностики та лікування запальних вагінальних уражень залежно від віку.

Матеріали та методи. До проспективного одноцентрового контрольованого та нерандомізованого дослідження залучено 69 дівчат: 55 пацієнок із НЗЗЖСО, які мали різну частоту (від 1 до 4 та більше) рецидивів хвороби протягом першого року спостереження, та 14 здорових дівчат контрольної групи. Усім учасницям дослідження проведено стандартне гінекологічне обстеження і лабораторний скринінг.

Статистичний аналіз виконано за допомогою пакету «IBM SPSS Statistics 23» та програми «MedStat». Результати в групах порівняно за критеріями Краскела—Уолліса, Данна або Манна—Уїті з поправкою Бонфероні.

Результати. Вибіркові дефіцити IgE та NKT-клітин — основні імунні порушення в пацієнок із НЗЗЖСО обох вікових груп. Лише в дівчаток реєструються дефіцити IgA, C3 компонента системи комплемента та якісні фагоцитарні порушення, тоді як у дорослих жінок переважає дефіцит C4 компонента комплемента, CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів і NK-клітин.

Висновки. Протилежний напрямок змін вмісту молекули IgE та кількості NKT-клітин у крові пацієнтів із НЗЗЖСО в різних вікових групах зі збереженням співвідношення результатів у підгрупах із різною частотою рецидивів вказує на необхідність диференційного підходу до діагностики, лікування і профілактики розладів імунітету в осіб із рецидивними НЗЗЖСО в різних вікових групах.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено комісією з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. На проведення дослідження отримано інформовану згоду пацієнок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: імунограма, імунодефіцит, вагініти, мікробіом, імуноскомпроментованість, профілактика рецидивів, дівчата, жінки.

Immune disorders peculiarities in girls with relapses of chronic non-specific inflammatory diseases of the genital organs

K.I. Davydenko, D.V. Maltsev, L.V. Natrus

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Nonspecific inflammatory diseases of the female genital organs (NIDFGO) affect women throughout their lives and are an important medical and social problem associated with a decrease in a woman's reproductive potential.

Purpose — to study the immune status of girls with HCV in comparison with changes in adult women in order to improve algorithms for the diagnosis and treatment of inflammatory vaginal lesions depending on age.

Materials and methods. In a prospective, single-center controlled and non-randomized study, 69 girls were involved: 55 patients with NIDFGO, who had a different frequency (from 1 to 4 or more) of disease recurrence during 1 year of observation, and 14 healthy girls of the control group. All study participants underwent a standard gynecological examination and laboratory screening. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Bogomolets National Medical University. The informed consent of the children's parents was obtained for the conducting the studies. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 23 package and the MedStat program. Results in groups were compared using Kruskal—Wallis, Dunn, or Mann—Whitney tests with Bonferroni correction.

Results. Selective deficiencies of IgE and NKT-cells are the main immune disorders in patients with NIDFGO of both age groups. Deficiencies of IgA, C3 component of the complement system and qualitative phagocytic disorders are registered only in girls, while in adult women, deficiency of C4 component of complement, CD8+ cytotoxic T-lymphocytes and NK cells predominate.

Conclusions. The opposite direction of changes in the content of the IgE molecule and the number of NKT cells in the blood in patients with NIDFGO in different age groups, with the preservation of the ratio of results in subgroups with different frequency of relapses, indicates the need for a differentiated approach to the diagnosis, treatment and prevention of immune disorders in people with recurrent NIDFGO in different age groups.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: immunogram, immunodeficiency, vaginitis, microbiome, immunocompromised, prevention of relapses, girls, women.

Неспецифічні запальні захворювання жіночих статевих органів (НЗЗЖСО) уражують жінок протягом усього життя і є важливою медико-соціальною проблемою сьогодення з огляду на великий рівень поширеності в популяції, виразний

негативний вплив на якість життя уражених пацієнок і асоційоване зниження репродуктивного потенціалу жінки. Тому вельми актуальним видається проведення раціонально спланованих клінічних досліджень, присвячених всебічному вивченню механізмів розвитку

НЗЗЖСО для удосконалення існуючих методів діагностики, лікування і профілактики цієї соціально значущої патології статевої системи.

Як відомо, найчастішою причиною гінекологічних скарг у дітей та молодих дівчат є вульвовагініт [1]. Чинники ризику розвитку вульвовагініту включають гіпоестрогенію, анатомічну близькість прямої кишки, ніжну шкіру вульви та тонку слизову оболонку піхви. Мікробіом піхви дівчаток-підлітків нагадує склад вагінальної мікрофлори дорослих жінок із переважанням *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* і *L. jensenii* [6]. Утім, у дівчаток препубертатного віку відзначається низький вміст лактобацил *G. vaginalis* і *P. bivia* у піхвовому тракті порівняно з дорослими особами, що полегшує умови для формування запальних уражень, індукованих умовно патогенними мікробними агентами через порушення механізмів конкуренції між мікроорганізмами вагінального мікробіому [8]. Відповідно до цього результати клінічних досліджень показують, що основні збудники препубертатного вульвовагініту мають умовно патогенні властивості і характеризуються фекальним походженням, оскільки переважають саме *E. coli* та *E. faecalis*, широко представлені в кишковому мікробіомі людини [12].

Відомо, що вагінальний мікробіом є динамічним середовищем, який залежить від результатів складної та безперервної двобічної взаємодії між мікроорганізмами піхви і чинниками організму хазяїна, у тому числі імунний нагляд. Встановлено, що імунна відповідь тісно взаємодіє та суворо регулює склад і функціональну активність вагінальної мікробіоти. Відповідно до цього з'ясовано, що розлади функціонування імунної системи асоційовані з порушенням складу вагінального мікробіому і є важливими чинниками ризику формування НЗЗЖСО. Однак остаточно механізми зв'язку мікробіому піхви з регуляторними системами організму хазяїна досі не з'ясовані і є об'єктом активних наукових досліджень останніх років [4]. Особливу увагу серед багатьох аспектів зазначеної взаємодії надають саме імунному нагляду, з порушеннями якого пов'язують як феномен вагінального дисбіозу, так і розвиток власне НЗЗЖСО.

Дані наших попередніх досліджень показують, що в дорослих жінок із частими рецидивами НЗЗЖСО відзначається стан імуноскомпроментованості з ураженням різних ланок імунної системи, однак переважним форму-

ванням вибіркового дефіциту молекули IgE (56% випадків) і природних кілерних Т-лімфоцитів, або НКТ-клітин (65%) [2]. Також показано, що саме вибіркові дефіцити IgE та НКТ-клітин у дорослих жінок із НЗЗЖСО є чинниками, що зумовлюють частіші загострення вагінального запалення протягом року, тобто виступають предикторами несприятливого перебігу хвороби [3]. Отже, якщо особливості зв'язку між станом імунної системи і характером перебігу НЗЗЖСО в дорослих людей стають дедалі зрозумілішими завдяки накопиченню результатів останніх наукових досліджень, у дітей із НЗЗЖСО все ще залишається достеменно нез'ясованим як імунний статус, так і характер зв'язку між станом окремих чинників імунітету та перебігом мікрооб'єктованої запальної реакції в піхві. Також остаточно не зрозуміло, якою мірою нові дані щодо переважних форм імунодефіцитів і виявлені їхні асоціації з частотою рецидивів НЗЗЖСО, отриманих у дорослій популяції, можуть бути екстрапольовані на дітей з огляду на вікові особливості функціонування імунної системи людини та відомі відмінності в частоті і структурі імунодефіцитних хвороб у пацієнтів різного віку. Відповідно до цього за нульову гіпотезу можна прийняти тезу щодо існування потенційних відмінностей у стані імунітету дівчаток і дорослих жінок із рецидивними НЗЗЖСО, що зумовлено відмінностями механізмів формування імунної відповіді на вагінальне запалення в осіб різного віку. Таке припущення обґрунтовує неоднакову потребу здійснення діагностичних підходів у пацієнток різних вікових груп і проведення тих чи інших лікувальних та профілактичних інтервенцій [9].

Для перевірки нульової гіпотези доцільна реалізація спеціально спланованих контрольованих клінічних досліджень з оцінки імунного статусу в дівчаток із НЗЗЖСО, подібних за дизайном на відповідні випробування в дорослих жінок. Отримані результати дали б змогу оптимізувати розроблені в гінекології алгоритми діагностики, лікування і профілактики НЗЗЖСО з урахуванням вікового чинника, що допомогло б суттєво знизити рівень захворюваності на НЗЗЖСО, тяжкість перебігу захворювання, а головне — скоротити негативні наслідки цієї хвороби в сучасній дитячій популяції, забезпечивши збереження здоров'я підростаючого покоління та поліпшення репродуктивного потенціалу жінки.

Мета дослідження — вивчити імунний статус у дівчат із НЗЗЖСО, частоту рецидивів запальної реакції в піхві протягом року для подальшого порівняння отриманих даних з аналогічними результатами в дорослій популяції й удосконалення існуючих алгоритмів діагностики, лікування та профілактики запальних вагінальних уражень залежно від віку.

Матеріали та методи дослідження

До клінічного дослідження, проведеного протягом 20 місяців (у період 2020–2021 рр.) і організованого як проспективне одноцентрове контрольоване та нерандомізоване, залучено 69 дівчат. До дослідної групи (ДГ) залучено 55 пацієнток віком (М; Ме; [QI÷QIII] (Max-Min) $8,4 \pm 0,89$; 8,5; [3÷11] 1–17 років, які зверталися по медичну допомогу в жіночу консультацію Подільського району (м. Київ) із приводу часто рецидивних НЗЗЖСО, зокрема, вульвовагінітів, вагінітів і цервіцитів. Усім учасницям дослідження проведено стандартне гінекологічне обстеження і лабораторний скринінг. *Критерієм залучення* до клінічного дослідження була відсутність позитивної відповіді на стандартне протизапальне лікування або наявність короткострокового ефекту, після якого настав рецидив захворювання протягом 3 міс або раніше. *Критерієм вилучення* була наявність даних про специфічні інфекції, у тому числі такі, що передаються статевим шляхом. Для цього усім пацієнткам виконано комплекс досліджень: бактеріоскопічні, бактеріологічні, цитологічні та аналіз полімеразно-ланцюгової реакції.

До контрольної групи (КГ) залучено дівчат ($n=14$) аналогічного віку, які не мали відповідних скарг, за даними гінекологічного огляду були здоровими, але звернулися до гінеколога по консультацію або з метою профілактичного огляду. Венозну кров для дослідження взято за письмової згоди їхніх батьків (або опікунів), але як додатковий об'єм під час венепункції, виконаної як запланований забір крові для інших досліджень, призначених дитині. Матеріали про інформовану згоду та біоетичні аспекти дослідження обговорено на комісії з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Дизайном дослідження передбачено порівняння даних у трьох підгрупах ДГ відповідно до частоти рецидивів хвороби протягом 1 року спостереження. До першої підгрупи (ДГ1) увійшли дівчата з одним рецидивом не-

специфічного запального інфекційного процесу в статевих шляхах за 1 рік ($n=14$); до другої (ДГ2) — із 2–3 такими рецидивами ($n=23$), до третьої (ДГ3) — із частими рецидивами — 4 і більше за 1 рік ($n=18$). Аналогічний розподіл на групи використано в когорті дорослих жінок. Дані дослідження імунного статусу дорослих оприлюднено в наших попередніх роботах [2,3].

Для дослідження і клінічного аналізу крові — гемограми — виконано забір венозної крові в пробірку об'ємом 1,0 мл з антикоагулянтном (етилендіамінтетраоцтовою кислотою — ЕДТА). Для виконання імунограми проведено забір крові в пробірку об'ємом 3–4 мл з активатором згортання. Лабораторні дослідження виконано в лабораторії імунології та молекулярної біології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на гематологічному аналізаторі «MicroCC-60» (Китай) і проточному цитофлуориметрі «Beckman Coulter» (США). Деякі показники імунограми виконано в лабораторії «Сінево» (за договором) електрохемілюмінесцентним методом на аналізаторі «Cobas 8000/Cobas Pro/Cobas 6000/Cobas e411» (Швейцарія) з використанням реагентів «Roche Diagnostics» (Швейцарія) та забезпеченням повної стандартизації дослідження.

Оскільки показники імунограми в дітей мають розбіжності на різних вікових періодах, для кожного показника імунограми обґрунтовано референтні межі. Під час визначення цих референтних значень враховано рекомендовані коливання за довідниковими джерелами, рекомендації виробників наборів реактивів, власні вимірювання в групах дітей відповідної вікової групи, а також проведено міжлабораторне порівняння усіх показників із лабораторією «Сінево». Порушенням імунної системи вважали вихід показника на межі, визначені як референтні для кожного вимірювання.

Статистичний аналіз результатів проведено за допомогою пакету «IBM SPSS Statistics 23» та програми «MedStat». Перевірку розподілу кількісних значень досліджуваної вибірки на відповідність закону Гауса виконано за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. Для параметрів, які не відображали нормального розподілу варіанта в ряді, результати в групах спостереження порівняно за допомогою рангового однокритеріального аналізу за критерієм Краскела–Уолліса, а для попарного порівняння застосова-

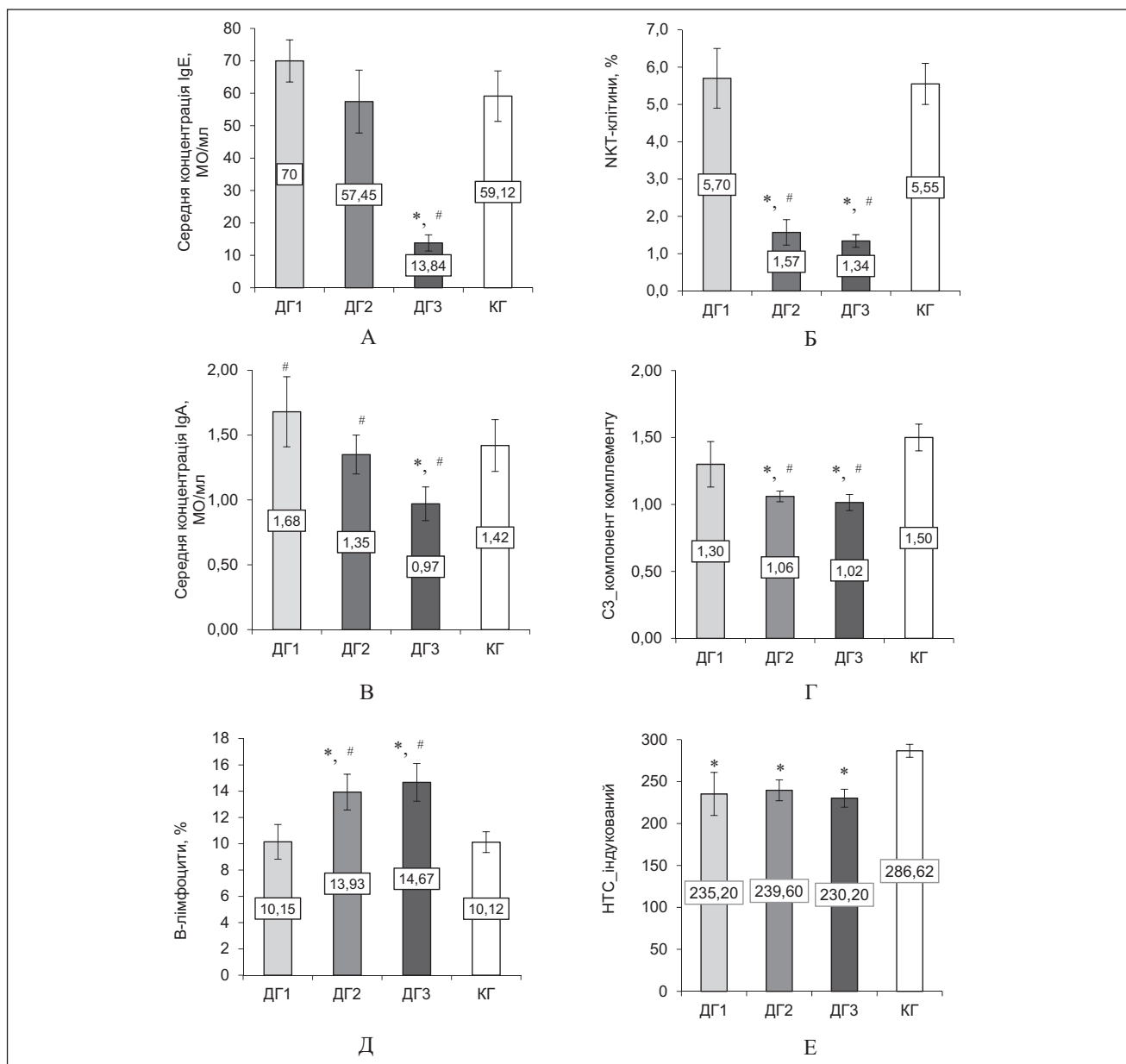
но критерій Данна або Манна–Уїтні з поправкою Бонфероні. Для опису отриманих результатів у групах спостереження наведено значення $M \pm \sigma$, де M — середнє значення, σ — стандартне відхилення, у разі нормального розподілу даних. Для інтервальної оцінки середнього розраховано значення довірчого інтервалу (95%), який вказано на діаграмах. Відмінності по групах наведено у вигляді p із зазначенням рівня значущості.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними аналізу результатів оцінки імунного статусу в групах спостереження, у ДГ спостерігалася критична зміна двох показ-

ників імунограми: середньої сироваткової концентрації молекули IgE і кількості природних кілерних Т-лімфоцитів у крові (natural killer T-cells, NKT-cells) (рис. 1). Також відмічалось достовірне зменшення вмісту молекули IgA та С3 компонента комплементу, кількості В-лімфоцитів у крові та результатів індукованого тесту відновлення нітросинього тетразолію порівняно з КГ.

Підгрупний аналіз показав такі результати. У ДГЗ відмічалось достовірне зменшення середньої сироваткової концентрації IgE в 4,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з КГ, значення якого становило 13,84 МО/мл, що відповідало клініч-



Примітки: * — відмінність із відповідним показником КГ, $p < 0,05$, # — відмінність між підгрупами ДГ із різною кількістю рецидивів, $p < 0,05$.

Рис. 1. Відмінності показників імунограми: сироваткової концентрації молекули IgE (А), кількості НКТ-клітин (Б), сироваткової концентрації молекули IgA (В), сироваткової концентрації молекули С3 компонента системи комплементу (Г) у крові, кількості В-лімфоцитів (Д) та рівня показника тесту відновлення нітросинього тетразолію (Е) у крові пацієнток дослідної групи з різною кількістю рецидивів захворювання та контрольної групи

Таблиця

Показники імунограми в пацієнток із різною частотою рецидивів неспецифічних запальних захворювань жіночих статевих органів та осіб контрольної групи

Показник імунограми	ДГ1 (n=14)	ДГ2 (n=23)	ДГ3 (n=18)	КГ (n=14)	Відмінність
Лейкоцити (WBC), ($\times 10^9$)	8,05 \pm 0,42	7,17 \pm 0,44	7,5 \pm 0,61	6,5 \pm 0,46	$p \geq 0,05$
Нейтрофіли, ($\times 10^9$)	4,5 \pm 0,32	3,21 \pm 0,25	3,3 \pm 0,5	4,3 \pm 0,19	$p \geq 0,05$
Лімфоцити, ($\times 10^9$)	2,9 \pm 0,18	3,2 \pm 0,22	3,4 \pm 0,35	2,7 \pm 0,15	$p \geq 0,05$
Моноцити, ($\times 10^9$)	0,65 \pm 0,03	0,60 \pm 0,04	0,72 \pm 0,06	0,54 \pm 0,04	$p \geq 0,05$
Еозинофіли, ($\times 10^9$)	0,23 \pm 0,2	0,28 \pm 0,08	0,20 \pm 0,03	0,25 \pm 0,01	$p \geq 0,05$
Базофіли, ($\times 10^9$)	0,04 \pm 0,007	0,07 \pm 0,03	0,04 \pm 0,003	0,05 \pm 0,008	$p \geq 0,05$
IgM, г/л	1,30 \pm 0,2	1,39 \pm 0,14	1,01 \pm 0,12	1,02 \pm 0,15	$p \geq 0,05$
IgG, г/л	10,7 \pm 0,7	9,6 \pm 1,0	9,1 \pm 0,5	10,02 \pm 0,58	$p \geq 0,05$
C4_2_компонент	0,22 \pm 0,1	0,18 \pm 0,1	0,22 \pm 0,01	0,21 \pm 0,03	$p \geq 0,05$
T-лімфоцити, %	72,7 \pm 3,5	68,99 \pm 2,01	68,68 \pm 2,12	68,28 \pm 2,77	$p \geq 0,05$
T-хелпери, %	44,75 \pm 3,4	42,70 \pm 1,76	40,14 \pm 1,86	40,37 \pm 3,06	$p \geq 0,05$
T-супресори	29,72 \pm 1,8	22,8 \pm 1,14	22,86 \pm 1,51	28,58 \pm 2,15	$p \geq 0,05$
Імунорегуляторний індекс	1,77 \pm 0,19	1,91 \pm 0,09	1,97 \pm 0,11	2,06 \pm 0,21	$p \geq 0,05$
NK-клітини	9,02 \pm 1,2	12,18 \pm 1,1	11,1 \pm 1,7	11,4 \pm 0,87	$p \geq 0,05$
Макрофаги	9,22 \pm 0,95	9,19 \pm 0,65	9,20 \pm 0,71	9,45 \pm 0,82	$p \geq 0,05$
ЗЛА	98,97 \pm 0,3	99,06 \pm 0,19	99,44 \pm 0,24	98,92 \pm 0,12	$p \geq 0,05$
НСТ_спонтан	114,2 \pm 5,8	107,3 \pm 2,6	107,7 \pm 4,4	108,5 \pm 3,8	$p \geq 0,05$
Фагоцитарний індекс	2,3 \pm 0,2	2,4 \pm 0,1	2,3 \pm 0,1	2,5 \pm 0,15	$p \geq 0,05$

Примітки: НСТ-тест (тест відновлення нітросинього тетразолію); ЗЛА — загальний лейкоцитарний антиген.

ним критеріям діагнозу вибіркового дефіциту молекули IgE у людей (N=30-100 МО/мл) (рис. 1А). Проте в пацієнток ДГ1 з малою кількістю рецидивів спостерігалось незначне підвищення, щонайбільше — в 1,2 рази, середньої концентрації молекули IgE в сироватці крові порівняно з КГ, а рівень цього лабораторного показника в ДГ2 практично дорівнював такому в КГ. Щодо кількості NKT-клітин у крові отримані закономірності, аналогічні таким під час аналізу середніх сироваткових концентрацій IgE. Так, кількість NKT-клітин у групі ДГ1 не відрізнялася від аналогічного показника в КГ, проте в підгрупах із більшою кількістю рецидивів знижувалася в 3,5–4 рази порівняно з КГ ($p < 0,05$) (рис. 1Б).

Зміни середньої сироваткової концентрації молекули IgA були схожими на такі в IgE (рис. 1В). У підгрупі ДГ1 цей показник був дещо підвищеним, у підгрупі ДГ2 — на рівні контролю, а в підгрупі ДГ3 із найбільшою частотою рецидивів виявився в 1,5 рази меншим ($p < 0,05$) порівняно з КГ. Спостерігалось достовірне зниження сироваткової концентрації молекули С3 компонента системи комплементу в підгрупах ДГ2 та ДГ3 — майже в 1,5 рази ($p < 0,05$) порівняно з КГ (рис. 1Г). Середня кількість В-лімфоцитів у пацієнток із поодинокими рецидивами не відрізнялася від такої в КГ. А в підгрупах із множинними рецидивами цей показник був вірогідно більшим, ніж у КГ. Так, у ДГ2 серед-

ня кількість В-лімфоцитів у крові була вищою в 1,4 рази, а в ДГ3 — щонайменше в 1,5 рази ($p < 0,05$) порівняно з КГ (рис. 1Д). Середній рівень показника індукованого тесту відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тесту) в пацієнток ДГ був меншим, ніж у КГ щонайменше в 1,2 рази ($p < 0,05$) (рис. 1Е).

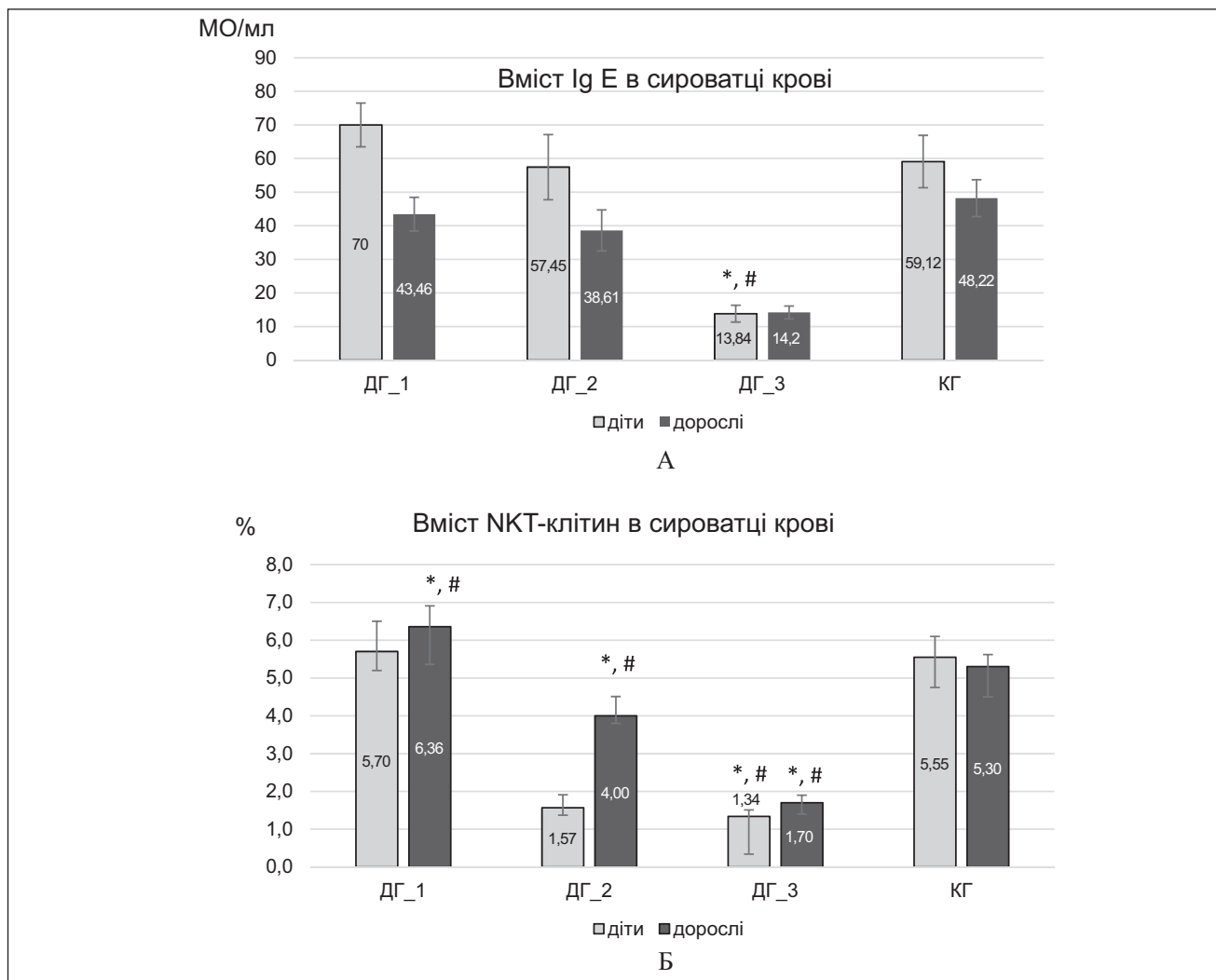
Щодо результатів вимірювання інших досліджуваних лабораторних показників імунного статусу (табл.), так само як і щодо індикаторів загального аналізу крові, не виявлено імовірних відмінностей у середніх сироваткових концентраціях і кількостях чинників при порівнянні між собою результатів як підгруп ДГ із різною частотою рецидивів, так і ДГ та КГ у цілому.

У ході цього контрольованого клінічного дослідження в дівчаток із рецидивними НЗЗЖСО виявлено і охарактеризовано специфічний патерн імунологічних порушень, асоційований із частотою загострень хвороби, слід враховувати в чинних діагностичних алгоритмах і протоколах лікувальних втручань. Важливо з'ясувати, якою мірою виявлені імунні порушення є характерними саме для дитячого віку, а якою — є типовими для НЗЗЖСО незалежно від вікового чинника. Це допоможе правильно оцінити потребу в реалізації диференційного підходу до діагностики, лікування та профілактики порушень імунного статусу за НЗЗЖСО в осіб різних вікових груп.

Отже, у дорослих жінок із частими рецидивами НЗЗЖСО, як і в дівчаток ДГ, відмічається критичне зниження сироваткової концентрації молекули IgE та кількості НКТ-клітин у крові (рис. 2). В обох випадках це — найпоширеніші, найтипівіші і найглибші порушення імунного статусу, що слід враховувати в плануванні алгоритму діагностичних лабораторних досліджень під час клінічного ведення пацієток із рецидивними НЗЗЖСО. Однак за результатами порівняння вказаних параметрів імунограми в різних вікових групах виявляється, що в дорослих жінок із поодинокими рецидивами та рецидивами середньої частоти рівень IgE практично не відрізняється, а критичний дефіцит цієї молекули асоційований з максимальною кількістю рецидивів хвороби. Утім, розподіл середніх концентрацій молекули IgE в сироватці крові дітей у підгрупах із різною частотою рецидивів є подібним, однак не ідентичним до та-

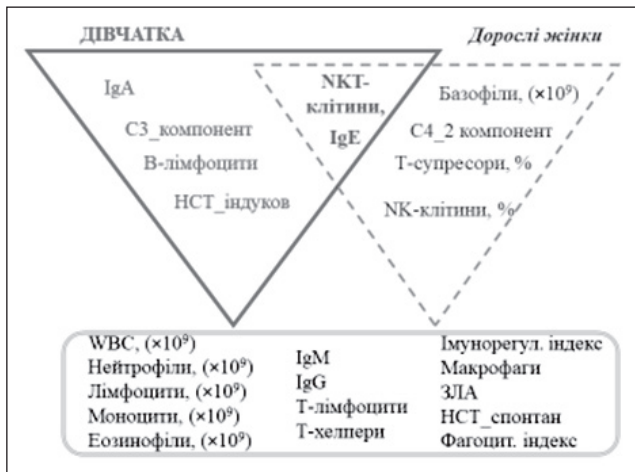
кого в дорослих. Базовий рівень IgE у дівчаток все ж таки достовірно вищий, ніж у дорослих. Можна сказати, що виявлено феномен виснаження синтезу IgE у пацієток із НЗЗЖСО в залежній від віку манері.

Протилежна картина спостерігається за порівняння результатів вимірювання середньої кількості НКТ-клітин у крові, оскільки в дорослих пацієток базовий рівень НКТ-лімфоцитів є вищим, ніж у дівчаток, хоча розподіл середніх кількостей цих клітин у крові в підгрупах із різною частотою рецидивів НЗЗЖСО в осіб обох вікових груп є аналогічним. Можна говорити про феномен дозрівання формування НКТ-клітин в осіб із НЗЗЖСО в залежній від віку манері. Ці відмінності в отриманих результатах можуть бути пов'язаними з віковими особливостями імунного статусу та асоційованою з цим неоднаковістю механізмів розвитку імунного запалення у вагінальній слизовій оболонці,



Примітки: * — відмінність із відповідним показником КГ, $p < 0,05$; # — відмінність між підгрупами ДГ із різною кількістю рецидивів, $p < 0,05$.

Рис. 2. Порівняння середніх сироваткової концентрації молекули IgE (А) та кількості НКТ-клітин (Б) у крові пацієток із різною частотою рецидивів неспецифічних запальних захворювань жіночих статевих органів у різних вікових групах



Примітки: WBC — лейкоцити, НСТ-тест (тест відновлення нітросинього тетразолію); ЗЛА — загальний лейкоцитарний антиген.

Рис. 3. Схема інформативності імунологічних показників крові пацієнток із неспецифічними запальними захворюваннями жіночих статевих органів. Трикутник ліворуч об'єднує показники, зміни яких виявлені лише в дівчат, трикутник праворуч (пунктирний) — показники, що змінюються в дорослих жінок. Перетин трикутників відображає показники, які змінюються в пацієнток обох вікових категорій. Зона прямокутника вміщує показники імунограми, які достовірно не змінюються

що лежать в основі патогенезу НЗЗЖСО в осіб різних вікових груп. Протилежний напрямок змін вмісту молекули ІгЕ та кількості НКТ-клітин у крові пацієнтів із НЗЗЖСО в різних вікових групах (зменшення базового рівня молекули ІгЕ та, навпаки, зростання — НКТ-лімфоцитів) зі збереженням співвідношення результатів у підгрупах із різною частотою рецидивів можна назвати синдромом «імунологічних ножиць», своєрідним аналогом подібних синдромів, добре відомих у гематології.

Можна сказати, що в дітей із НЗЗЖСО відзначаються глибші порушення саме клітинного імунітету, а в дорослих — гуморального. Це може визначати відмінності в потребі тих чи інших імунотерапевтичних втручань для корекції імунного статусу в пацієнтів із НЗЗЖСО в різних вікових групах. Так, для дітей визначається вища потреба в цитокінотерапії, зокрема, у препаратах, рекомбінантних альфа2b-інтерферону [7,13] та гранулоцитарного колонієстимулювального чинника людини [5], а також в імунному пептиді тимозині-1-альфа [10], які показали клінічну ефективність у вибірково дефіциті НКТ-клітин. Тоді як дорослі пацієнти з НЗЗЖСО потребують вищої дози нормального імуноглобуліну людини, що виявився ефективним при селективному дефіциті ІгЕ у людей [11].

Подальший аналіз імунних порушень у дівчат і дорослих жінок із рецидивами НЗЗЖСО дає підставу виділити три групи показників

імунограми з неоднаковою діагностичною значущістю в клінічній практиці (рис. 3). До I групи можна віднести вибіркові дефіцити ІгЕ та НКТ-клітин, що відзначаються в обох вікових групах як основні імунні порушення. Це універсальні імунодефіцити за НЗЗЖСО у людей, що є спільною специфічною ознакою імунного статусу як дівчаток, так і дорослих. До II групи слід віднести імунні порушення, що відзначаються як типові тільки для однієї з вікових груп, однак майже не відзначаються в іншій. Так, у дівчаток реєструються дефіцити ІгА, С3 компонента системи комплементу та якісні фагоцитарні порушення, тоді як у дорослих жінок — переважно дефіцит С4 компонента комплементу, CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів і НК-клітин. Отже, це вікозалежні імунодефіцити за НЗЗЖСО.

До III групи належать порушення імунного статусу, що не є характерними для НЗЗЖСО в цілому — ні залежно від віку, ні від частоти загострень. Ідеться про нейтропенію, лімфоцитопенію, дефіцити ІгG, ІгM, CD3+ Т-лімфоцитів і Т-хелперів. Імовірно, це — нехарактерні або нетипові імунні порушення за НЗЗЖСО. Під час раціонального планування імунологічних досліджень пацієнтам із рецидивними НЗЗЖСО слід враховувати передовсім універсальні та вікозалежні імунні порушення, а показникам, що характеризують імунні розлади III групи, можна приділяти другорядну увагу, що дасть змогу оптимізувати оцінку імунного статусу за НЗЗЖСО в осіб різного віку і з неоднаковою частотою рецидивів запалення, що, своєю чергою, поліпшить підбір імунотерапевтичних втручань і відповідно результати лікування.

Висновки

У дівчаток із рецидивними НЗЗЖСО відмічено специфічний патерн імунологічних порушень, асоційованих зі зростанням частоти рецидивів хвороби, передовсім — дефіцити ІгЕ та НКТ-клітин, і меншою мірою — дефіцити ІгА, С3 компонента комплементу.

Виявлено протилежний напрямок змін вмісту молекули ІгЕ та кількості НКТ-клітин у крові в пацієнтів із НЗЗЖСО в різних вікових групах (зменшення базового рівня молекули ІгЕ та, навпаки, зростання — НКТ-лімфоцитів) зі збереженням співвідношення результатів у підгрупах із різною частотою рецидивів. Так званий синдромом «імунологічних ножиць» вказує на необхідність диференційного підходу до діагностики, лікування і профілак-

тики розладів імунітету в осіб із рецидивними НЗЗЖСО в різних вікових групах.

Перспективи подальших досліджень. Проведені дослідження мають певні обмеження через незначну кількість спостережень, яка є зрозумілою у зв'язку з технічними труднощами дослідження дитячого контингенту. Проте отри-

мані дані дають підґрунтя оцінити реальний внесок дефіцитів різних компонентів імунної системи у формування частоти загострень НЗЗЖСО, що може бути використано в плануванні та проведенні подальших клінічних досліджень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Beytler I, Kavukcu S. (2017). Clinical presentation, diagnosis and treatment of vulvovaginitis in girls: a current approach and review of the literature. *World J Pediatr.* 13: 101–105. doi: 10.1007/s12519-016-0078-y.
2. Davydenko KI, Maltsev DV, Batman YuA, Natrus LV. (2022). Study of the immune disorders in nonspecific chronic inflammatory diseases of the genital organs. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 68; 3: 68–77. [Давиденко КІ, Мальцев ДВ, Батман ЮА, Натрус ЛВ. (2022). Вивчення імунних порушень при неспецифічних хронічних запальних захворюваннях статевих органів. *Фізіологічний журнал.* 68; 3: 68–77]. URL: <https://fz.kiev.ua/index.php?list1=147>.
3. Davydenko KI, Maltsev DV, Natrus LV. (2023). Indicators of immune status in women with different recurrence rates of nonspecific inflammatory diseases of the genital organs. *Zaporozhye medical journal.* 25 (3): 248–254. [Давиденко КІ, Мальцев ДВ, Натрус ЛВ. (2023). Показники імунного статусу в жінок із різною частотою рецидивів неспецифічних запальних захворювань статевих органів. *Запорізький медичний журнал.* 25 (3): 248–254]. doi: 10.14739/2310–1210.2023.3.269374.
4. Hughes SM, Levy CN, Calienes FL et al. (2022). Starting to have sexual intercourse is associated with increases in cervicovaginal immune mediators in young women: a prospective study and meta-analysis. *Elife.* 25; 11. doi: 10.7554/eLife.78565.
5. Imataki O, Heike Y, Makiyama H et al. (2008). Insufficient ex vivo expansion of Valpha24(±) natural killer T cells in malignant lymphoma patients related to the suppressed expression of CD1d molecules on CD14(±) cells. *Cytotherapy.* 10 (5): 497–506.
6. Lehtoranta L, Ala-Jaakkola R, Laitila A, Maukonen J. (2022, Apr 8). Healthy Vaginal Microbiota and Influence of Probiotics Across the Female Life Span. *Front Microbiol.* 13: 819958. doi: 10.3389/fmicb.2022.819958.
7. Okumura A, Ishikawa T, Maeno T et al. (2005). Changes in natural killer T cells subsets during therapy in type C hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 41 (4): 213–217.
8. Randelović G, Mladenović V, Ristić L et al. (2012). Microbiological aspects of vulvovaginitis in prepubertal girls. *Eur. J. Pediatr.* 171: 1203–1208. doi: 10.1007/s00431-012-1705-9.
9. Strzelec M, Detka J, Mieszczyk P, Sobocińska MK, Majka M. (2023, Mar 9). Immunomodulation—a general review of the current state-of-the-art and new therapeutic strategies for targeting the immune system. *Front Immunol.* 14: 1127704. doi: 10.3389/fimmu.2023.1127704.
10. Sugahara S, Ichida T, Yamagiwa S et al. (2002). Thymosin-alpha1 increases intrahepatic NKT cells and CTLs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 35 (4): 346–354.
11. Tsaryk VV. (2014, Dec). Treatment of Refractory Rhinosinusitis In Patients With IgE-Deficiency. *Lik Sprava.* 12: 3–10. PMID: 26638461.
12. Villa P, Cipolla C, D'Ippolito S, Amar ID et al. (2020). The interplay between immune system and microbiota in gynecological diseases: a narrative review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 24 (10): 5676–5690. doi: 10.26355/eurrev_202005_21359.
13. Yamagiwa S, Matsuda Y, Ichida T et al. (2008). Sustained response to interferon-alpha plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C is closely associated with increased dynamism of intrahepatic natural killer and natural killer T cells. *Hepatology.* 47 (7): 664–672.

Відомості про авторів:

Давиденко Катерина Іванівна — лікар-гінеколог, гінекологія UNICO, Подільський район, м. Київ, Україна; аспірант кафедри сучасних технологій медичної діагностики та лікування НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. Берестейський, 34. <https://orcid.org/0000-0001-9623-2188>.

Мальцев Дмитро Валерійович — к.мед.н., асистент каф. сучасних технологій медичної діагностики та лікування НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. Берестейський, 34. <https://orcid.org/0000-0002-6615-3072>.

Натрус Лариса Валентинівна — д.мед.н., проф. зав. каф. сучасних технологій медичної діагностики та лікування НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. Берестейський, 34. <https://orcid.org/0000-0003-1763-0618>.

Стаття надійшла до редакції 04.07.2023 р., прийнята до друку 06.10.2023 р.