

©О. М. Куса, С. О. Остафійчук, О. М. Перхулин, Н. І. Геник, О. М. Макарьчук

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України

ЗМІНИ ЕКОСИСТЕМИ ПІХВИ ТА СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ В ЖІНОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ В АНАМНЕЗІ НА ПРЕКОНЦЕПЦІЙНОМУ ЕТАПІ

Мета дослідження – вивчити зміни екосистеми піхви та оцінити стан місцевого імунітету в жінок із невиношуванням в анамнезі на прекоцепційному етапі.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 105 жінок із невиношуванням вагітності в анамнезі, які були поділені на дві групи: перша група – 40 пацієнток із невиношуванням вагітності інфекційного генезу, друга група – 45 жінок із невиношуванням на тлі ендокринної дисфункції репродуктивної сфери. Контрольну групу склали 20 практично здорових жінок. Усім пацієнткам був проведений збір анамнестичних даних, гінекологічний огляд, бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження, визначення збудників у вагінальному середовищі методом полімеразно-ланцюгової реакції. Вивчення місцевого імунного статусу базувалося на оцінці рівня секреторного імуноглобуліну А (sIg A) методом імуноферментного аналізу. Статистичний аналіз проводили з використанням пакета на базі Microsoft Excel та програми «Statistica 12,0».

Результати дослідження та їх обговорення. У науковій роботі встановлено, що у жінок першої групи на прегравідарному етапі екосистема піхви характеризувалася наявністю значної кількості умовно-патогенної та патогенної мікрофлори. У більш ніж половини пацієнток наявні дисбіотичні порушення з розвитком клінічної картини вагітності або бактеріального вагінозу зі зменшенням концентрації лактобацил. У жінок першої групи середній рівень sIg A на 16,26 % був нижчим порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). У жінок другої групи даний показник був у 3,59 рази нижчим порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$) та у 3,00 рази нижчим, ніж у пацієнток першої групи ($p < 0,001$), що свідчить про вагомий ступінь зниження місцевого імунітету.

Висновки. Характеристика особливостей мікробіоценозу в жінок із невиношуванням в анамнезі виявила на прегравідарному етапі поліінфікування умовно-патогенною та патогенною флорою. Відмічено статистично значуще зниження рівня секреторного Ig A у жінок з невиношуванням як інфекційного, так і ендокринного генезу з гіршою картиною у системі місцевої імунної відповіді на тлі дисгормональних порушень.

Ключові слова: мікробіоценоз піхви; дисбіоз; локальний імунний захист; секреторний імуноглобулін А; прегравідарний етап.

CHANGES IN THE VAGINA ECOSYSTEM AND STATE OF LOCAL IMMUNITY IN WOMEN WITH A HISTORY OF MISCARRIAGE ON THE PRECONCEPTIONAL PERIOD

The aim of the study – to investigate changes in the ecosystem of the vagina and assess the state of local immunity in women with a history of miscarriage on the preconception period.

Materials and Methods. 105 women with a history of miscarriage were involved to the study. They were divided into two groups: group 1 – 40 patients with miscarriage of infectious genesis, group 2 – 45 women with miscarriage on the background of endocrine dysfunction of the reproductive organs. The control group consisted of 20 practically healthy women. All patients underwent anamnestic data collection, gynecological examination, bacteriological and bacterioscopic examination, identification of pathogens in the vagina by the polymerase chain reaction method. The study of the local immune status was based on the assessment of the level of secretory immunoglobulin A (sIg A) by the enzyme immunoassay method. Statistical analysis was carried out using a package based on Microsoft Excel and the "Statistica 12.0" program.

Results and Discussion. In the study, it was established that in women of group 1 on the preconceptional period, the ecosystem of the vagina was characterized by the presence of a significant amount of opportunistic and pathogenic microflora. More than half of patients had dysbiotic disorders with the development of a clinical picture of vaginitis or bacterial vaginosis with a decrease of lactobacilli concentration. In women of group 1, the average sIg A level was 16.26 % lower compared to the control group ($p < 0.01$). In women of group 2, the sIg A concentration, this indicator was 3.59-fold lower compared to the control group ($p < 0.001$) and 3.00-fold lower than in the patients of group 1 ($p < 0.001$), which indicates a significant degree of reduction local immunity.

Conclusions. The characteristic of microbiocenosis features in women with a history of miscarriage have revealed polyinfection with opportunistic and pathogenic flora on the preconceptional period. A statistically significant decrease in the level of secretory Ig A was noted in women with miscarriages of both infectious and endocrine genesis groups with a worse picture in the local immune response system on the background of dysgормонаl disorders.

Key words: vaginal microbiocenosis; dysbiosis; local immune response; secretory immunoglobulin A; preconceptional period.

ВСТУП. Поширеність сексуально-трансмісивних інфекцій на сьогодні в Україні призводить до епідеміологічної ситуації, яка негативно впливає на структуру гінекологічної захворюваності, стан репродуктивного здоров'я, патологічний перебіг вагітності [1]. Роль мікрофлори в регуляції обміну статевих стероїдів недостатньо висвітлена у літературі та потребує подальшого вивчення

з метою допомоги в адекватній корекції гормональних розладів репродуктивної системи жінки [2].

Нормоценоз піхви має значення не тільки для здоров'я матері, але й для майбутньої дитини. В організмі людини мікроорганізми не присутні тільки в період ембріонального розвитку. Зразу ж після народження з першим подихом та першим вживанням їжі в організм

потрапляють та поступово закріплюються в ньому популяції мікроорганізмів [3]. Їх кількість у нормальній мікрофлорі організму багаторазово перевищує кількість клітин самого організму людини. Вважають, що людське тіло формують приблизно 10^{13} клітин, і тільки в шлунково-кишковому тракті присутні всього близько 10^{14} мікроорганізмів [4, 5]. Мікроорганізми перебувають на шкірі, в ротовій порожнині, а також у піхві. При народженні у дівчинки піхва стерильна, однак у перші ж доби після народження із зовнішнього середовища починають проникати та розмножуватися різноманітні мікроорганізми – бактерії та гриби. Відомо, що у здорової жінки в 1 мл піхвового секрету міститься від 1 млн до 100 млн мікроорганізмів та одночасно може перебувати до 40 різних видів мікроорганізмів. Як вказують дослідники, спектри мікроорганізмів у піхві жінки зі здоровою вагінальною мікрофлорою та жінки із симптомами інфекції в цілому ідентичні. Відмінність полягає в співвідношенні патогенних та непатогенних мікроорганізмів [5, 6].

Під впливом естрогенів товщина піхвового епітелію збільшується, зростає рівень глікогену в ньому. Глікоген є ідеальним субстратом для росту лактобактерій (паличок Дедеклейна), що ферментують його в молочну кислоту і перекис водню, знижуючи при цьому рН піхви до рівня 3,5–4,5, при якому інші мікроорганізми існувати не можуть [6, 7]. Лактофлора проявляє антагоністичні властивості стосовно патогенних та умовно-патогенних збудників, лактобактерії виділяють лізоцим, лактоцини й аутоантибіотики. Лактобацили прикріплюються тільки до клітин зрілого диференційованого епітелію. Дозрівання епітелію – естрогензалежний процес (естріол сприяє проліферації та диференціюванню піхвового епітелію). Зрілий епітелій містить достатню кількість глікогену, живильного субстрату для лактобацил і є захисним фізіологічним бар'єром. Прогестерон сприяє злущуванню клітин епітелію з подальшим звільненням з них глікогену, який розпадається на мальтозу і декстрозу та служить живленням лактофлорі [8].

Одним із основних бар'єрів для проникнення збудників є так званий слизовий корок цервікального каналу шийки матки, що містить секреторний імуноглобулін А, лізоцим та інші біологічно активні речовини із захисними властивостями [8, 9]. Дані про поширеність дисбіотичних станів свідчать, що порушення мікробіоценозу можуть індукувати зміни рівня естрогенів та прогестерону в сироватці крові та інших біологічних рідинах організму [9, 10]. У жінок на фоні порушення оваріально-менструального циклу змінюється кількісний та якісний склад піхви та кишечника з виникненням у майбутньому умов для росту та реалізації патогенних властивостей сапрофітної мікрофлори. При ушкодженні слизової цервікального каналу, яка є захисною межею між верхнім відділом генітального тракту і зовнішнім середовищем, знижується ефективність її бар'єрної функції і, як наслідок, виникають такі ускладнення, як непліддя, невиношування вагітності, патологічний перебіг пологів та раннього неонатального періоду [11, 12].

МЕТА РОБОТИ – вивчити стан екосистеми піхви та оцінити стан місцевого імунітету в жінок із невиношуванням в анамнезі на прекоцепційному етапі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У ході дослідження було проведено обстеження 105 жінок із діагностованим неви-

ношуванням вагітності в анамнезі. До першої групи ввійшли 40 жінок із невиношуванням вагітності інфекційного генезу (хронічні запальні захворювання та злуковий процес органів малого таза, хронічний пієлонефрит тощо). До другої групи віднесли 45 жінок із невиношуванням на тлі ендокринної дисфункції репродуктивної сфери жінки. Контрольну групу склали 20 практично здорових жінок. Обраним пацієнткам проводили збір анамнестичних даних, гінекологічний огляд, бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження вагінального вмісту, визначення дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) збудників методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР). Вивчення імунного статусу базувалося на оцінці рівня секреторного (цервікальний слиз) Ig A методом імуноферментного аналізу на аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США) за допомогою наборів реагентів ProCon, ООО «Протеїновий контур».

Дизайн проведеної роботи схвалений комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 81/15 від 04.02.2016 р.). Всі вагітні оформили «Інформовану згоду на участь в дослідженні».

Результати обробляли статистично з використанням пакета статистичного аналізу на базі Microsoft Excel та пакета програми «Statistica 12,0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

За результатами дослідження у більшості жінок першої групи виявлено два патологічні варіанти дисбіозу: з переважанням неспецифічного вагініту в 45,00 % та бактеріального вагінозу в 37,50 %, – і тільки у 10,00 % пацієнток – адаптаційний варіант. У першій групі виявлено широкий спектр бактерій – 18 видів патогенної та умовно-патогенної мікрофлори: патогенний стафілокок, кишкову паличку, коринебактерії, стафілокок епідермальний. Нормальна мікрофлора – лактобацили, які є одним із головних механізмів захисту статевої шляхів від патогенної мікрофлори, заселяли піхву тільки в 32,50 % обстежених. Асоціації двох або більше видів бактеріальної флори виявлено у 45,00 % жінок.

У другій досліджуваній групі пацієнток спектр виділеної мікрофлори представлений 12 видами умовно-патогенної мікрофлори. Із високою частотою виявляли стафілокок епідермальний, кишкову паличку та гриби роду *Candida* (51,10 %). У 17,80 % обстежених траплялися гарднерели – представники анаеробної мікрофлори. Їх наявність вказувала на формування бактеріального вагінозу.

При аналізі методом ПЛР матеріалу, отриманого із цервікального каналу, в першій групі жінок у 35,00 % осіб були виявлені хламідії та майже у третини уреоплазми (30,00 %), що демонструє високу частоту заселення геніталій умовно-патогенними бактеріями в асоціації з хламідіями як провідний етіологічний фактор хронізації запальних процесів. У другій групі відсоток жінок із встановленим хламідіозом на етапі залучення у дослідження був достовірно нижчий – 11,10 % ($p < 0,05$) та вірогідно нижчий відсоток уреоплазмозу (6,70 %).

Поширеність та наслідки запалення в цілому залежать від імунної відповіді. Секреторний Ig A (sIg A), який значно зростає у цервікальному каналі при інфікуванні геніталій жінки, блокує адгезію бактерій на епітеліальних клітинах та інактивує крупні молекули

і проміжні продукти обміну. Проводячи аналіз рівнів sIg A у цервікальному каналі здорових жінок, виявили широкий розмах показників – від 5,0 до 150,7 мг/мл, а середній рівень склав $(55,18 \pm 2,60)$ мг/мл. У першій досліджуваній групі пацієнток середній рівень sIg A складав $(46,21 \pm 2,20)$ мг/мл, що на 16,26 % достовірно нижче порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). У жінок другої групи концентрація sIg A характеризувалася низькими показниками або не підвищувалася взагалі (середній рівень становив $(15,36 \pm 4,35)$ мг/мл), що у 3,59 разів був вірогідно нижчим порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$) та у 3,00 рази достовірно нижче, ніж у пацієнток першої групи ($p < 0,001$). Дисбіоз піхви, який має місце в обох досліджуваних групах, супроводжується зниженням рівня секреторного Ig A, що свідчить про вагомий ступінь зниження місцевого імунітету. Переважаючий низький показник sIg A в осіб другої групи слід вважати наслідком негативного впливу гормональних розладів на стан місцевої імунної відповіді.

Отже, sIg A може служити маркером змін у системі регуляції адаптаційних процесів. Недостатня продукція чи зниження концентрації імуноглобулінів класу А, зокрема секреторного компонента, відбувається внаслідок змін в ендокринній системі жінки на фоні дисгормональних порушень, що в подальшому призводить до формування вторинного імунодефіциту в жінок і може бути причиною невиношування вагітності.

ВИСНОВКИ. 1. Характеристика особливостей мікробіоценозу в жінок із невиношуванням в анамнезі виявила на прегравідарному етапі поліінфікування умовно-патогенною та патогенною флорою.

2. Відмічено статистично значуще зниження рівня секреторного Ig A в жінок із невиношуванням як інфекційного, так і ендокринного генезу з гіршою картиною у системі місцевої імунної відповіді на тлі дисгормональних порушень.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. З метою адекватної корекції гормональних порушень репродуктивної системи жінки необхідно продовжувати подальші дослідження в галузі мікробної ендокринології щодо ролі мікрофлори в регуляції обміну статевих стероїдів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кравченко В. Г. Аналітичний огляд рівня захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом, у період 1945–2017 рр. та можливі перспективні заходи щодо зниження їхньої поширеності в Україні / В. Г. Кравченко, В. І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2018. – № 3 (70). – С. 47–52.
2. Грузевський О. А. Стан системи цитокінів при бактеріальному дисбіозі та бактеріальному вагінозі / О. А. Грузевський // Science Rise: Medical Science. – 2020. – Vol. 36, № 3. – С. 50–56.
3. Redelinguys M. J. Normal flora and bacterial vaginosis in pregnancy : an overview / M. J. Redelinguys, M. M. Ehlers, A. W. Dreyer, M. M. Kock // M Crit Rev Microbiol. – 2015. – Vol. 2, Iss. 1. – С. 5–12.
4. Griffin C. The vaginal microbiome, vaginal anti – microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection – related preterm birth / C. Griffin, J. Harding, C. Sutton // BJOG. – 2015. – Vol. 122, Iss. 7. – С. 1033–1035.
5. Minukhin V. V. The vaginal bacterial dysbiosis severity predicting model according to the normobiota index / V. V. Minukhin, O. A. Gruzevskiy // Вісник морфології. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 24–30.
6. Aberrant cervical innate immunity predicts onset of dysbiosis and sexually transmitted infections in women of reproductive age /

- R. N. Fichorova, C. S. Morrison, P. L. Chen, H. S. Yamamoto // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, Iss.1. – С. 1232–1236.
7. Нагорна В. Ф. Сучасні уявлення про піхову мікробіоту / В. Ф. Нагорна // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2018. – Т. 4, № 1. – С. 54–58.
8. Inflammatory cytokine biomarkers of asymptomatic sexually transmitted infections and vaginal dysbiosis: a multicentre validation study / L. Masson, S. Barnabas, J. Deese, K. Lennard // Sex Transm. Infect. – 2019. – Vol. 95, Iss. 1. – С. 5–12.
9. Гопчук О. М. Стратегія впливу на вагінальний біоценоз у жінок груп ризику / О. М. Гопчук, О. В. Морозова // Здоров'я жінки. – 2015. – № 6. – С. 81–83.
10. Щурук Н. В. Стан мікробіоти піхви у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом / Н. В. Щурук // Здоров'я жінки. – 2015. – № 6 (101). – С. 134–136.
11. Суханова А. А. Здоров'я генітального тракту: від диференційної діагностики до правильного лікування / А. А. Суханова // Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія. – 2019. – № 3 (35). – С. 28–32.
12. Fedyshyn T. V. Reproductive Health of women with early miscarriages in anamnesis associated with vaginal dysbiosis / T. V. Fedyshyn, V. A. Malyar // Лікарська справа. – 2017. – No. 5–6. – С. 117–120.

REFERENCES

1. Kravchenko, V.G., & Stepanenko, V.I. (2018). Analitichnyi ohliad rivnia zakhvoriuvanosti na infektsii, shcho peredaiutsia statevym shliakhom, u period 1945-2017 rr. ta mozhlyvi perspektyvni zakhody shchodo znyzhennia yikhnoi poshyrenosti v Ukraini [Analytical review of the incidence rate of sexually transmitted infections in the period 1945–2017 and possible prospective measures to reduce their prevalence in Ukraine]. *Ukrayinskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii – Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology*, 3 (70), 47-52 [in Ukrainian].
2. Hruzevskiy, O.A. (2020). Stan systemy tsytokiniv pry bakterialnomu dysbiozi ta bakterialnomu vahinozi [The state of the cytokine system in bacterial dysbiosis and bacterial vaginosis]. *Science Rise: Medical Science*, 36 (3), 50-56. DOI:10.15587/2519-4798.2020.204094.
3. Redelinghuys, M.J., Ehlers, M.M., Dreyer, A.V., & Kock, M.M. (2015). Normal flora and bacterial vaginosis in pregnancy: an overview. *M. Crit. Rev. Microbiol.*, 2 (1), 5-12.
4. Griffin, C., Harding, J., Sutton C. (2015). The vaginal microbiome, vaginal anti – microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection – related preterm birth. *BJOG*, 122 (7), 1033-1035.
5. Minukhin, V.V. (2020). The vaginal bacterial dysbiosis severity predicting model according to the normobiota index. *Visnyk morfologii*, 26 (3), 24-30. DOI: 10.31393/morphology-journal-2020-26(3)-03.
6. Fichorova, R.N., Morrison, C.S., Chen, P.L., & Yamamoto H.S. (2020). Aberrant cervical innate immunity predicts onset of dysbiosis and sexually transmitted infections in women of reproductive age. *PLoS One*, 15 (1), 1232-1236. DOI:10.1371/journal.pone.0224359.
7. Nagorna, V.F. (2020). Suchasni uiavlennia pro pikhovu mikrobiotu [Modern ideas about the vaginal microbiota]. *Akusherstvo. Hinekoloziia. Henetyka – Obstetrics. Gynecology. Genetics*, 4 (1), 54-58 [in Ukrainian].
8. Masson, L., Barnabas, S., Deese, J., & Lennard, K. (2019). Inflammatory cytokine biomarkers of asymptomatic sexually transmitted infections and vaginal dysbiosis: a multicentre validation study. *Sex Transm. Infect.*, 95 (1), 5-12.
9. Gopchuk, O.M., & Morozova, O.V. (2015). Stratehiia vplyvu na vahinalnyi biotsenoz u zhinok hrup ryzyku [Strategy of influence on vaginal biocenosis in women of risk groups]. *Zdorovyie zhenshchyny – Woman's Health*, 6, 81-83 [in Ukrainian].
10. Shhuruk, N.V. (2015). Stan mikrobioty pikhvy u zhinok z obtiazhenym reproduktyvnym anamnezom [The state of the vaginal microbiota in women with a burdened reproductive history]. *Zdorovia zhinky – Woman's Health*, 6 (101), 134-136.
11. Suxanova, A.A. (2019). Zdorovia henitalnoho traktu: vid dyferentsiinoi diahnozyky do pravylnoho likuvannia [Health of the genital tract: from differential diagnosis to proper treatment]. *Akusherstvo. Hinekoloziia. Reproductologia – Obstetrics. Gynecology. Reproductology*, 3 (35), 28-32 [in Ukrainian].
12. Fedyshyn, T.V., Malyar, V.A. (2017). Reproductive Health of women with early miscarriages in anamnesis associated with vaginal dysbiosis. *Likarska sprava – Doctor's Business*, 5-6, 117-120.

Отримано 13.01.2022

Прийнято до друку 14.01.2022

Електронна адреса для листування: kusalena@ukr.net