

# Показники імунного статусу в жінок із різною частотою рецидивів неспецифічних запальних захворювань статевих органів

К. І. Давиденко <sup>ID</sup><sup>B,C</sup>, Д. В. Мальцев <sup>ID</sup><sup>C,D</sup>, Л. В. Натрус <sup>ID</sup><sup>\*A,F,E</sup>

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

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;  
F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

дефіцит IgE,  
дефіцит NKT-  
клітин, рецидив,  
імунологічні тести,  
імунодефіцит.

Запорізький  
медичний журнал.  
2023. Т. 25, № 3(138).  
С. 248-254

## \*E-mail:

[Lnatrus777@gmail.com](mailto:Lnatrus777@gmail.com)

Неспецифічні запальні хвороби жіночих статевих органів (НЗЗЖСО) – важлива проблема сучасної гінекології через високу частоту в популяції, схильність до частих рецидивів і численні випадки резистентності до рекомендованих протимікробних і протизапальних ліків.

**Мета роботи** – вивчити показники імунного статусу в жінок із різною частотою рецидивів неспецифічних запальних захворювань статевих органів для пошуку біомаркерів рецидивувань і вдосконалення потенційних терапевтичних підходів профілактики рецидивів.

**Матеріали та методи.** Здійснили проспективне одноцентрове контрольоване нерандомізоване клінічне дослідження за участю 98 жінок: 80 пацієнок із НЗЗЖСО, у яких рецидиви захворювання виникали протягом року (1, 2–3, 4 і більше разів на рік) і 18 осіб (контрольна група) відповідного віку без НЗЗЖСО. Всім обстеженим виконали імунограму та гемограму стандартними методами. Статистичний аналіз результатів здійснили за допомогою пакета IBM SPSS Statistics 23.

**Результати.** Середня сироваткова концентрація IgE в пацієнок із частими рецидивами втричі нижча ( $p < 0,05$ ), ніж у жінок з одним рецидивом; у 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у пацієнок із рецидивами, що виникали з середньою частотою; у 3,4 раза ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у контролі. У жінок із частими рецидивами середня відносна кількість NKT-клітин у крові в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у пацієнок з одним рецидивом; у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ) менше, ніж в осіб із середньою частотою рецидивів; втричі ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у жінок контрольної групи.

**Висновки.** Вибіркові дефіцити IgE та NKT-клітин у жінок із НЗЗЖСО – чинники, що зумовлюють більшу частоту загострень хвороби протягом року. Розроблення й клінічна апробація імунотерапевтичних підходів для компенсації дефіцитів IgE та NKT-клітин у жінок із НЗЗЖСО сприятиме встановленню імунного контролю над запальним процесом, підвищить ефективність антимікробного лікування і спричинить зменшення частоти рецидивів.

## Key words:

deficiency IgE,  
deficiency NKT  
cells, relapse,  
immunologic tests,  
immunodeficiency.

Zaporozhye  
medical journal  
2023; 25(3), 248-254

## Indicators of immune status in women with different recurrence rates of nonspecific inflammatory diseases of the genital organs

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

Non-specific inflammatory diseases of the female genital organs (NIDFGO) are an important problem of modern gynecology due to their high frequency in the population, the tendency to frequent recurrences, and many cases of resistance to recommended antimicrobial and anti-inflammatory drugs.

**Aim:** to study indicators of immune status in women with different recurrence rates of NIDFGO and biomarkers of recurrences to improve potential therapeutic approaches and prevent recurrences in the further.

**Materials and methods.** A prospective single-center controlled non-randomized clinical study was conducted with the participation of 98 adult women. Out of them, 80 patients with NIDFGO had one-year recurrence rate of 1, 2–3, 4 or more events, and 18 age-matched women without NIDFGO were assigned to the control group. Immunogram and hemogram were performed for all study participants using standardized methods. Statistical analysis of the results was performed using IBM SPSS 23 statistical package software.

**Results.** The mean serum concentration of IgE in patients with frequent relapses was 3 times ( $p < 0.05$ ) lower than that in women with only one recurrence, 2.6 times ( $p < 0.05$ ) lower than that in patients with medium recurrence rate, and 3.4 times ( $p < 0.05$ ) less than in the control. In women with frequent recurrences, the mean relative number of blood NKT cells was 3.5 times ( $p < 0.05$ ) less than that in patients with only one recurrence, 2.3 times ( $p < 0.05$ ) less than that in persons with medium recurrence rate, and 3 times ( $p < 0.05$ ) less as compared to women of the control group.

**Conclusions.** Selective deficiencies of IgE and NKT cells in women with NIDFGO are factors that lead to a higher frequency of disease exacerbations per year. The development and clinical approval of immunotherapeutic approaches to compensate for deficiencies of IgE and NKT cells in women with NIDFGO will contribute to the imposition of immune control over the inflammatory process, increase the effectiveness of antimicrobial treatment, resulting in a decrease in the recurrence rate.

Неспецифічні запальні хвороби жіночих статевих органів (НЗЗЖСО) – важлива проблема сучасної гінекології через високу частоту виникнення в популяції, схильність до частих рецидивів і непоодинокі випадки резистентності до рекомендованих протимікробних і протизапальних

ліків. Розв'язання цієї проблеми дасть змогу не тільки покращити якість життя і зменшити кількість пов'язаних ускладнень у пацієнтів із частими рецидивами хвороби, але й матиме виразні позитивні соціальні наслідки внаслідок зменшення фінансових та організаційних

витрат суспільства та держави, що пов'язані з наданням медичної допомоги і тимчасовою непрацездатністю хворого під час рецидиву [1].

Рутинне використання рекомендованих антимікробних і протизапальних ліків у пацієнтів із частими рецидивами здебільшого сприяє усуненню клінічних проявів загострення, проте суттєво не впливає на частоту загострень у пацієнок із несприятливим перебігом хвороби. Часте застосування антимікробних ліків при непоодиноким загостреннях призводить до формування резистентних штамів мікроорганізмів і збільшення випадків побічних ефектів від призначених хіміопрепаратів, але не модифікує перебіг хвороби і не покращує її прогноз.

Отже, актуальним є з'ясування патогенезу часто рецидивування НЗЗЖСО для розроблення схем найефективніших терапевтичних втручань. Відомо, що перебіг хронічних запальних захворювань визначається не тільки властивостями мікроорганізмів, але й станом імунорезистентності організму-хазяїна. Вважаємо, що вивчення імунного статусу дасть змогу пояснити відмінності частоти рецидивів хвороби у різних пацієнок та відкріє перспективи дії нових терапевтичних втручань, зокрема шляхом посилення імунорезистентності.

За результатами попереднього контрольованого клінічного дослідження, в жінок із НЗЗЖСО визначили стан імуноскомпрометованості, оскільки діагностували мінорні імунodefіцити з ураженням різних ланок імунної системи, переважно виявляли вибіркові дефіцити молекули IgE (56 %) та природних кілерних Т-лімфоцитів, або НКТ-клітин (65 % випадків) [2]. Починаючи з системного огляду Pate et al. і донині, підтверджено: ці імунні дисфункції часто виявляють у людській популяції, вони стають причиною різних інфекційних, імунозапальних, алергічних, аутоімунних та онкологічних уражень [3,4]. Наявність імунodefіцитів можна пояснити феноменом зниження імунорезистентності слизових оболонок, несприятливий, часто рецидивний перебіг НЗЗЖСО, що спричинені умовнопатогенною та опортуністичною мікрофлорою. Тому важливим вважаємо вивчення впливу наявності імунodefіциту на частоту загострень запального процесу в статевих органах і пов'язану з цим кількість звернень за медичною допомогою. Як нульову гіпотезу визначили, що дефіцит імунних чинників асоційований із більшою частотою загострень НЗЗЖСО через послаблення імунного нагляду за мікроорганізмами. Результати дослідження обґрунтують доцільність імунологічного обстеження в цих пацієнтів і напрями адресної імунотерапії для компенсації імунodefіциту, зменшення частоти рецидивів інфекцій.

## Мета роботи

Вивчити показники імунного статусу в жінок із різною частотою рецидивів неспецифічних запальних захворювань статевих органів для пошуку біомаркерів рецидивувань і вдосконалення потенційних терапевтичних підходів профілактики рецидивів.

## Матеріали і методи дослідження

Здійснили проспективне одноцентрове контрольоване нерандомізоване клінічне дослідження, під час якого

обстежили 98 жінок віком 29 (19; 67) років (Me (max; min)). Ці жінки залучені в досліджувану групу (ДГ). Протягом 2 років (з 2020 до 2021 рр.) пацієнтки зверталися за медичною допомогою в жіночу консультацію Подільського району (м. Київ) з приводу НЗЗЖСО, що часто рецидивують: вульвовагінітів, вагінітів і цервіцитів.

Критерії залучення в дослідження – відсутність позитивної відповіді на стандартне протизапальне лікування або короткостроковий ефект, після чого наставав рецидив захворювання протягом 3 міс. або раніше. Участь жінок у дослідженні погоджена шляхом підписання інформованої згоди, форма якої та біоетичні аспекти дослідження погоджені комісією з біоетики НМУ імені О. О. Богомольця (протокол № 140 від 21.12.2020 р.). Критерії виключення – наявність пухлинних процесів, тяжкої хронічної екстрагенітальної патології та дисбалансу гормонів щитоподібної залози.

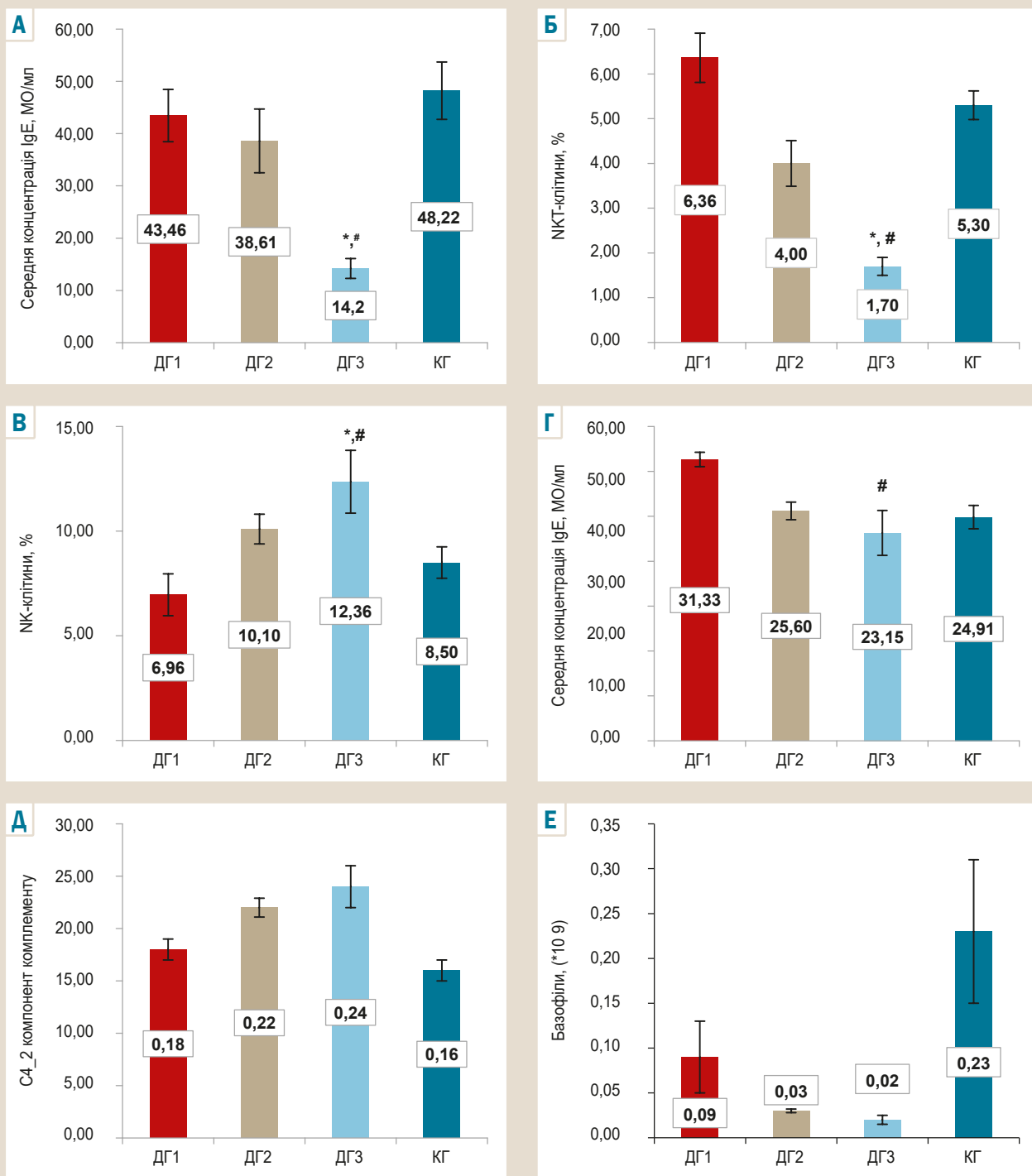
Усім учасницям дослідження здійснили стандартне гінекологічне обстеження та лабораторний скринінг. За результатами бактеріоскопічного, бактеріологічного, цитологічного та ПЛР-дослідження виключили специфічні інфекції, зокрема ті, що передаються статевим шляхом, а також діагностовано локальне запалення з наявністю умовнопатогенної мікрофлори. Для перевірки нульової гіпотези пацієнок ДГ поділили на 3 підгрупи залежно від частоти рецидивів хвороби протягом 1 року. У першу підгрупу (ДГ1) увійшли пацієнтки (віком 32,5 (18,0; 45,0) року) з одним рецидивом неспецифічного запального інфекційного процесу в статевих шляхах за рік (n = 18); у другу підгрупу (ДГ2) – жінки (віком 32,0 (19,0; 67,0) року) з 2–3 такими рецидивами (n = 38); у третю підгрупу (ДГ3) – хворі (віком 24,0 (19,0; 44,0) року) з частими рецидивами, зокрема 4 і більше на рік (n = 24).

До контрольної групи увійшли жінки (n = 18) віком 29,0 (21,0; 51,0) років, які не мали скарг, за результатами гінекологічного огляду, на час залучення в дослідження були практично здорові, але звернулися до лікаря для профілактичного огляду.

Усі учасниці дослідження надали письмову інформовану згоду на участь.

Для виконання гемограми й імунограми в пацієнок брали венозну кров у 2 пробірки: одна – об'ємом 1,0 мл з ЕДТА, друга – об'ємом 3–4 мл з активатором згортання. Лабораторні дослідження виконали в лабораторії імунології та молекулярної біології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О. О. Богомольця на гематологічному аналізаторі «MicroCC-60» (Китай) та проточному цитофлуориметрі «Beckman Coulter» (США). Деякі показники імунограми визначили в лабораторії Сінево (згідно з 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.

Порівняли середні концентрації та кількість імунних чинників у крові пацієнок підгруп ДГ між собою та з відповідними параметрами обстежених КГ. Показники імунограми аналізували в кожному окремому випадку, і вихід показника на межі, що визначені як референтні для кожного вимірювання, оцінювали як порушення імунної системи. Референтними вважали межі, що схвалені та



**Рис. 1.** Відмінності показників імунограми: сироваткової концентрації молекули IgE (А), кількості НКТ-клітин (Б), НК-клітин (В) цитотоксичних CD8+ Т-лімфоцитів (Г) у крові, сироваткова концентрація С4\_2 компонента комплементу (А) й абсолютна кількість базофілів (Е) у крові пацієнтів із різною кількістю рецидивів захворювання та контрольної групи.

\*: відмінність із відповідним показником контрольної групи,  $p < 0,05$ , #: відмінність між групами з різною кількістю рецидивів,  $p < 0,05$ .

рекомендовані для названого методу та реактивів, а також підтверджені когортним визначенням (не менше ніж 20) у лабораторії на контингенті відносно здорових осіб.

Статистичний аналіз результатів виконали за допомогою пакета IBM SPSS Statistics 23 та програми MedStat. Перевірку розподілу кількісних значень у вибірці на відповідність закону Гауса здійснили за допомогою

критерію Шапіро–Вілка. Для порівняння параметрів, що не відповідали нормальному закону, у групах спостереження виконали ранговий однофакторний аналіз за критерієм Крускала–Волліса, для попарного порівняння застосували критерій Данна або Манна–Вітні з поправкою Бонфероні. Результати наведено як  $M \pm \sigma$ , де  $M$  – середнє значення,  $\sigma$  – стандартне відхилення,

оскільки розподіл даних відповідав нормальному закону. Для інтервального оцінювання середнього розраховали значення 95 % довірчого інтервалу (на діаграмах). Відмінності у групах наведено як  $p$  із зазначенням рівня значущості.

## Результати

Аналіз даних, що одержали в групах спостереження, показав (рис. 1): у пацієток із частими рецидивами НЗЗЖСО (ДГ3) встановили вірогідно нижчу середню сироваткову концентрацію молекули IgE та кількість природних кілерних Т-лімфоцитів (natural killer T-cells, NKT-cells) у крові, ніж у жінок із підгруп ДГ1 і ДГ2, а також порівняно зі здоровими обстеженими КГ.

Так, середня концентрація молекули IgE в сироватці крові (рис. 1А) в пацієток ДГ3 становила 14,02 МО/мл, що відповідає клінічним критеріям діагнозу вибіркового дефіциту молекули IgE ( $N = 30-100$  МО/мл). Концентрація IgE в пацієток ДГ3 втричі ( $p < 0,05$ ) нижча, ніж у жінок ДГ1, в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у хворих ДГ2, в 3,4 раза ( $p < 0,05$ ) нижча, ніж у КГ.

Середня відносна кількість NKT-клітин у крові (рис. 1Б) в пацієток ДГ3 становила 1,78 %, це майже вдвічі менше за нижню межу норми ( $N = 3-8$  %) і відповідає клінічним критеріям діагнозу вибіркового дефіциту NKT-клітин. Цей показник у жінок ДГ3 у 3,5 раза ( $p < 0,05$ ) менше, ніж у пацієток ДГ1, втричі ( $p < 0,05$ ) нижче, ніж у жінок КГ, у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ) менше, ніж в обстежених ДГ2. Зазначимо, що, за нашими спостереженнями, у пацієток ДГ1 середня відносна кількість NKT-клітин у крові виявилася вірогідно більшою, ніж у КГ.

Вірогідні відмінності виявили щодо вмісту NK-клітин (рис. 1В). У пацієток ДГ1 визначили зниження цього типу лімфоцитів на 18 % щодо КГ, але в жінок ДГ2 виявили підвищення вмісту NK-клітин на 18 % ( $p < 0,05$ ) щодо показника КГ, у групі ДГ3 – на 45 % ( $p < 0,05$ ).

У крові пацієток ДГ1 виявили достовірне (на 25 %,  $p < 0,05$ ) збільшення кількості цитотоксичних CD8+ Т-лімфоцитів щодо показника КГ (рис. 1Г), а також підвищення щодо параметрів ДГ2 і ДГ3.

При збільшенні частоти рецидивів НЗЗЖСО спостерігали поступове підвищення в крові (рис. 1Д) концентрації С4<sub>2</sub> компонента системи комплементу. Показники вірогідно відрізнялися в пацієток ДГ2 і ДГ3, в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) та 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно перевищуючи значення КГ.

Рецидиви НЗЗЖСО супроводжувалися суттєвим зменшенням базофілів у периферичній крові в пацієток ДГ (рис. 1Е). За результатами абсолютного підрахунку цих клітин, у жінок ДГ1 кількість цих клітин зменшена в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) щодо контролю. Збільшення частоти рецидивів у групі ДГ2 і ДГ3 відбувалося на тлі зменшення кількості базофілів у 7,6 раза ( $p < 0,05$ ) та 10,0 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Щодо інших досліджених лабораторних показників імунного статусу (табл. 1), як і індикаторів загального аналізу крові, не виявили вірогідні відмінності за середніми сироватковими концентраціями та кількістю імунних чинників під час зіставлення показників підгруп у межах ДГ, а також порівняння ДГ і КГ ( $p \geq 0,05$ ).

**Таблиця 1.** Показники імунограми в пацієток із різною частотою рецидивів НЗЗЖСО і жінок контрольної групи

Показник, одиниці вимірювання	ДГ1, n = 18	ДГ2, n = 38	ДГ3, n = 24	КГ, n = 18
WBC, $\times 10^9$	6,90 $\pm$ 0,54	6,70 $\pm$ 0,36	5,90 $\pm$ 0,31	6,40 $\pm$ 0,31
Нейтрофіли, $\times 10^9$	3,20 $\pm$ 0,38	3,90 $\pm$ 0,26	3,00 $\pm$ 0,22	3,23 $\pm$ 0,28
Лімфоцити, $\times 10^9$	2,50 $\pm$ 0,21	2,40 $\pm$ 0,13	2,40 $\pm$ 0,16	2,50 $\pm$ 0,16
Моноцити, $\times 10^9$	0,50 $\pm$ 0,03	0,61 $\pm$ 0,03	0,56 $\pm$ 0,02	0,49 $\pm$ 0,02
Еозинофіли, $\times 10^9$	0,25 $\pm$ 0,08	0,16 $\pm$ 0,03	0,18 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,01
IgA, г/л	1,25 $\pm$ 0,09	1,88 $\pm$ 0,10	1,95 $\pm$ 0,22	1,95 $\pm$ 0,22
IgM, г/л	1,63 $\pm$ 0,12	1,46 $\pm$ 0,10	1,66 $\pm$ 0,22	1,70 $\pm$ 0,17
IgG, г/л	11,20 $\pm$ 0,41	11,33 $\pm$ 0,34	11,32 $\pm$ 0,48	10,26 $\pm$ 0,48
С3 компонент	1,08 $\pm$ 0,10	0,98 $\pm$ 0,03	0,92 $\pm$ 0,04	1,09 $\pm$ 0,02
Т-лімфоцити, %	78,52 $\pm$ 2,40	75,12 $\pm$ 1,3	74,21 $\pm$ 1,86	76,04 $\pm$ 2,40
Т-хелпери, %	44,92 $\pm$ 1,50	45,0 $\pm$ 1,09	47,08 $\pm$ 2,60	46,15 $\pm$ 2,20
Імунорегуляторний індекс	1,70 $\pm$ 0,13	1,90 $\pm$ 0,08	2,10 $\pm$ 0,32	2,00 $\pm$ 0,11
В-лімфоцити, %	11,10 $\pm$ 0,76	9,99 $\pm$ 0,53	10,10 $\pm$ 1,04	11,05 $\pm$ 0,40
Макрофаги	7,70 $\pm$ 0,35	9,10 $\pm$ 0,36	8,50 $\pm$ 0,47	8,60 $\pm$ 0,37
ЗЛА	99,58 $\pm$ 0,90	99,30 $\pm$ 0,10	98,99 $\pm$ 0,28	99,37 $\pm$ 0,12
НСТ спонтан	110,5 $\pm$ 1,8	105,9 $\pm$ 1,5	106,1 $\pm$ 2,7	110,2 $\pm$ 2,3
НСТ індуков	234,0 $\pm$ 7,0	239,8 $\pm$ 8,5	228,5 $\pm$ 14,4	247,4 $\pm$ 12,9
Фагоцитарний індекс	2,15 $\pm$ 0,11	2,21 $\pm$ 0,06	2,14 $\pm$ 0,81	2,21 $\pm$ 0,13

**НСТ-тест:** тест відновлення нітросинього тетразолію; **ЗЛА:** загальний лейкоцитарний антиген; для всіх параметрів  $p \geq 0,05$ .

## Обговорення

Суттєве зниження сироваткової концентрації IgE в пацієток із частими рецидивами НЗЗЖСО підтверджує нульову гіпотезу про захисну роль молекул IgE у статевому тракті, зумовлює негативний вплив вибіркового дефіциту IgE на перебіг цієї запальної хвороби. Результати, що одержали щодо NKT-клітин, відповідають таким щодо дефіциту молекули IgE. Так, вибіркового дефіциту NKT-лімфоцитів виявився не тільки типовою ознакою пацієнтів із частими епізодами НЗЗЖСО, але і чинником, що асоційований із високою частотою загострень, спричиняє тяжкий перебіг запальної хвороби та невдачі антимікробного лікування.

Зі збільшенням частоти рецидивів НЗЗЖСО визначили зростання кількості NK-клітин у крові. В пацієток із середньою та високою частотою рецидивів кількість NK-лімфоцитів виявилася достовірно більшою, ніж у здорових осіб. Вважаємо, що такі результати можна пояснити імунореактивними змінами у відповідь на формування вогнищ хронічної інфекції в статевих шляхах. NK-клітини беруть участь у реакціях спонтанної та антитіло-залежної клітинноопосередкованої цитотоксичності, виконують функції в імунній відповіді, подібні до таких у NKT-лімфоцитів, але використовують принципово інший механізм розпізнавання клітин-мішеней, що спрямований на антигени іншого типу. Отже, підвищення кількості NK-клітин у крові пацієнтів ДГ, що прогресувало зі збільшенням частоти рецидивів НЗЗЖСО, можна оцінювати як компенсаторну імунну реакцію у відповідь на прогресивне зменшення кількості інших цитотоксичних клітин системи природженого імунітету – NKT-лімфоцитів. Проте така аберантна компенсація не була ефективною, не призводила до усунення або скорочення частоти рецидивів хвороби. Це свідчить про принципову важливість унікального механізму розпізнавання гліколіпідних антигенів, збудників НЗЗЖСО, яким характеризуються саме NKT-, а не NK-клітини.

Збільшення кількості рецидивів захворювання асоціювалося з певним зменшенням кількості цитотоксичних CD8+ Т-лімфоцитів у крові (до показників КГ і навіть менше), але показники достовірно відрізнялися в групах із різною частотою рецидивів НЗЗЖСО. Цитотоксичні CD8+ Т-лімфоцити – імунокомпетентні клітини, що здійснюють специфічне розпізнавання клітин-мішеней, реалізують реакції специфічної імунної цитотоксичності, можуть адекватно компенсувати дефіцит NKT-клітин і навіть реалізувати ефективнішу клітинну імунну відповідь щодо інтрацелюлярних патогенів. Тому в разі належної компенсаторної реакції внаслідок збільшення кількості цитотоксичних CD8+ Т-лімфоцитів спостерігали певне скорочення кількості рецидивів у ДГ1. Втім, якщо спостерігали недостатню реалізацію цієї компенсаторної реакції з боку системи адаптивного імунітету, частота рецидивів НЗЗЖСО прогресивно збільшувалася – в пацієнток ДГ2 і ДГ3. Імовірно, дефіцит NKT-клітин залишався належним чином некомпенсованим.

Білки системи комплементу можна визначити як гострофазові протеїни, тому вищу сироваткову концентрацію C4<sub>2</sub> у пацієнток із більшою кількістю рецидивів НЗЗЖСО можна пояснити виразнішим запаленням при частих загостреннях інфекційного процесу в статевих органах. Система комплементу бере участь у знищенні мікробних агентів у слизовій оболонці статевих шляхів при активації за альтернативним, класичним і лектиновим шляхом із руйнуванням мішеней за механізмом осмотичного лізису.

За своїми властивостями IgE реалізує конкурентну до системи комплементу ексудативну імунну реакцію, що спричиняє швидке видалення антигенів із поверхневих шарів слизової оболонки в просвіт статевих шляхів ще до залучення білків системи комплементу. Втім, при дефіциті IgE, який виявили в пацієнток ДГ3, цей ексудативний механізм, імовірно, був недостатньо ефективним, і мікроорганізми безперешкодно здійснювали інвазію в товщу слизової оболонки з наступним залученням альтернативних шляхів комплемент-залежного лізису. Однак таку перебудову імунної реакції не можна вважати прогностично сприятливою, оскільки ширше залучення системи комплементу призводить до сильнішого запалення, а отже виразніших деструктивних процесів у статевих шляхах, ніж IgE-опосередкована імунна ексудативна реакція.

Доволі несподіваним виявилось різке, майже 7–10-разове зниження базофілів і крові пацієнток ДГ2 і ДГ3. Проте феномен анбазофілії, як і анеозинофілії, є класичною ознакою гострого запалення, що виникає внаслідок виділення кортизолу, який, своєю чергою, призводить до лізису цих клітин у крові. Тому логічно, що збільшення частоти запальних епізодів при рецидивуванні НЗЗЖСО має супроводжуватися прогресивним зменшенням кількості базофілів у крові. Вважаємо, що цей лабораторний феномен можна використовувати як скринінгову ознаку для виявлення пацієнтів із частими рецидивами НЗЗЖСО.

Отже, результати дослідження свідчать: у пацієнток із НЗЗЖСО вибіркові дефіцити IgE та NKT-клітин асоційовані з високою частотою рецидивів хвороби. Дефіцит цих імунних чинників призводить до зниження імунорезистентності слизової оболонки статевих

шляхів, створюючи умови для виникнення рецидивних запальних процесів, спричинених умовнопатогенною мікрофлорою.

Відомо, що IgE характеризується специфічним розпізнаванням антигенів мікроорганізмів, що здійснюють інвазію в мукозальну мембрану піхви та шийки матки, активуючи дегрануляцію та секрецію опасистих клітин. Це призводить до місцевої захисної ексудативної реакції, що сприяє видаленню патогену з місця первинного афекту [5–7]. Вважаємо, що у більшості пацієнток ДГ цей універсальний IgE-опосередкований протективний імунний механізм недостатньо реалізований через брак молекул IgE. Це зумовило укорінення інфекційного агента, формування хронічної інфекції в статевих шляхах із тенденцією до рецидивування, формування резистентності до рекомендованих протимікробних ліків. Аналогічні результати отримали E. Magen et al. у контрольованому клінічному дослідженні на прикладі інфекції слизової оболонки шлунка, що спричинена *Helicobacter pylori*. Автори зробили висновок, що ізольований дефіцит IgE асоційований із високою частотою гастриту та пептичної виразки шлунка, що індуковані *H. pylori* [8].

García Pavón Osorio S. et al. показали: в пацієнтів із вибірковим дефіцитом IgE виникають не тільки рецидивні респіраторні інфекції, але і прояви синдрому хронічної втоми, м'язово-скелетні симптоми, що персистують (артралгія, міалгія, фіброміалгія) [9]. Ґрунтуючись на збірній доказовій базі, рекомендації European Academy of Allergy and Clinical Immunology визначають вибірковий дефіцит IgE як біомаркер ризику виникнення злоякісних новоутворень у людей. Це пояснюють критичним послабленням IgE-опосередкованих механізмів протипухлинної імунної відповіді в таких випадках.

Якщо молекули IgE забезпечують кліренс слизових оболонок від екстрацелюлярних мікробів, наприклад *Staphylococcus aureus*, шляхом індукції захисної ексудативної реакції, то NKT-лімфоцити беруть участь у знищенні патогенів шляхом реакцій спонтанної та анти-тілозалежної клітинноопосередкованої цитотоксичності, використовуючи для розпізнавання мікробних антигенів інваріантні антиген-розпізнавальні рецептори та молекули імуноглобулінів [10,11]. Обидві імунні реакції за участю NKT-клітин завершуються клітинним ефектом, що полягає в індукції апоптозу або некрозу клітини-мішені шляхом вивільнення білків перфорину та гранзимів. Цитотоксична імунна відповідь, опосередкована NKT-клітинами, також важлива в контролі над умовнопатогенними мікроорганізмами на слизових оболонках. Дефіцит NKT-клітин призводить до порушення процесів ерадикації інтрацелюлярної інфекції в місці первинного афекту, посилення процесу колонізації мукозальної мембрани умовнопатогенними й опортуністичними мікроорганізмами, формування хронічної інфекції статевих шляхів, що може рецидивувати.

Дефіцит NKT-клітин часто спостерігають у пацієнтів із різними захворюваннями, вони зумовлюють прогностично несприятливий перебіг хвороби. Так, у пацієнток з ендометріозом виявили достовірне зниження частоти загальних інваріантних NKT-клітин [12]. Показано, що ці клітини відіграють роль у виникненні запалення легень і беруть участь в імунній відповіді проти SARS-CoV-2, можливою імунопатогенезі при COVID-19 [13]. Цей

імунодефіцит може бути причиною генітального герпесу, що невинно рецидивує та викликаний вірусом простого герпесу 2 типу, а також хронічної реактивованої інфекції, спричиненої вірусом Епштейна–Барр і резистентної до лікування [14, 15].

Потенційне значення вибіркового дефіциту NKT-клітин саме при НЗЖСО полягає в зменшенні продукції специфічних IgM, IgA та IgG до екстрацелюлярних бактерій через втрату регуляторних впливів з боку NKT-лімфоцитів, що критично важливі в поляризації імунної відповіді Th2/IL-4-залежного шляху активації гуморальної імунної відповіді [16–18].

Отже, у жінок із НЗЖСО, що часто рецидивують, визначили вірогідно меншу кількість NKT-клітин у крові та достовірно нижчу сироваткову концентрацію молекул IgE, ніж у здорових осіб і пацієнток із меншою кількістю загострень. Це пов'язано з більшою питомою вагою випадків вибіркового дефіцитів цих імунних чинників, що підкреслює важливе захисне значення молекул IgE та NKT-лімфоцитів у слизових оболонках статевих шляхів при рецидивних інфекційних процесах, зумовлених умовнопатогенною мікрофлорою.

Результати дослідження свідчать про необхідність включення оцінювання імунного статусу в перелік рекомендованих лабораторних обстежень у гінекологічній практиці. Втім, дані, що одержали, мають певні обмеження, пов'язані з невеликою вибіркою груп дослідження. Крім того, немає даних щодо цих показників у осіб віком до 18 років. Тому проблема НЗЖСО залишається актуальною та потребує продовження досліджень.

Такі роботи є науковим підґрунтям для ініціації контрольованих клінічних досліджень з апробації імунотерапевтичних втручань, спрямованих на скорочення частоти рецидивів хвороби шляхом таргетного посилення імунорезистентності організму хазяїна. Розроблення й клінічна апробація імунотерапевтичних підходів для компенсації дефіцитів IgE та NKT-клітин у жінок із НЗЖСО сприятиме встановленню імунного контролю над запальним процесом, підвищуватиме ефективність антимікробного лікування, зумовить зменшення частоти рецидивів.

## Висновки

1. Вибіркові дефіцити IgE та NKT-клітин у жінок із НЗЖСО – чинники, що зумовлюють більшу частоту загострень хвороби протягом року. Середня сироваткова концентрація IgE в пацієнток із частими рецидивами втричі нижча ( $p < 0,05$ ), ніж у жінок з одним рецидивом; у 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у пацієнток із рецидивами, що виникали з середньою частотою; у 3,4 раза ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у контролі.

2. У жінок із частими рецидивами середня відносна кількість NKT-клітин у крові в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у пацієнток з одним рецидивом; у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ) менше, ніж в осіб із середньою частотою рецидивів; втричі ( $p < 0,05$ ) менша, ніж у жінок контрольної групи.

**Перспективи подальших досліджень.** Набір більшої за кількістю учасників ДГ дав би змогу суттєво збільшити підгрупи пацієнтів з іншими, рідкісними імунними дисфункціями, а оцінити реальний внесок дефіцитів різних компонентів імунної системи у форму-

ванні частоти загострень НЗЖСО. Це необхідно взяти до уваги під час планування та здійснення наступних клінічних досліджень.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 21.12.2022

Після доопрацювання / Revised: 10.03.2023

Прийнято до друку / Accepted: 15.03.2023

## Відомості про авторів:

Давиденко К. І., аспірантка каф. сучасних технологій медичної діагностики та лікування, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9623-2188](https://orcid.org/0000-0001-9623-2188)

Мальцев Д. В., канд. мед. наук, зав. лабораторії Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6615-3072](https://orcid.org/0000-0002-6615-3072)

Натрус Л. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сучасних технологій медичної діагностики та лікування, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1763-0618](https://orcid.org/0000-0003-1763-0618)

## Information about the authors:

Davydenko K. I., MD, Postgraduate student, Department of Modern Technologies of Medical Diagnostics and Treatment, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Maltsev D. V., MD, PhD, Head of the Laboratory of Immunology and Molecular Biology, Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Natrus L. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Modern Technologies of Medical Diagnostics and Treatment, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

## References

- [1] Mohankumar, B., Shandil, R. K., Narayanan, S., & Krishnan, U. M. (2022). Vaginosis: Advances in new therapeutic development and microbiome restoration. *Microbial pathogenesis*, 168, 105606. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105606>
- [2] Davydenko, K. I., Maltsev, D. V., Batman, Yu. A., & Natrus, L. V. (2022). Vyvchennia imunnykh porushen pry nespetsyfichnykh khronichnykh zapalnykh zakhvoriuvanniakh statevykh orhaniv u zhinok [Study of the immune disorders in nonspecific chronic inflammatory diseases of the genital organs]. *Fiziologichnyi Zhurnal*, 68(3), 68-77. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15407/fz68.03.068>
- [3] Pate, M. B., Smith, J. K., Chi, D. S., & Krishnaswamy, G. (2010). Regulation and dysregulation of immunoglobulin E: a molecular and clinical perspective. *Clinical and molecular allergy: CMA*, 8, 3. <https://doi.org/10.1186/1476-7961-8-3>
- [4] Colas, L., Magnan, A., & Brouard, S. (2022). Immunoglobulin E response in health and disease beyond allergic disorders. *Allergy*, 77(6), 1700-1718. <https://doi.org/10.1111/all.15230>
- [5] Roco, J. A., Mesin, L., Binder, S. C., Nefzger, C., Gonzalez-Figueroa, P., Canete, P. F., Ellyard, J., Shen, Q., Robert, P. A., Cappello, J., Vohra, H., Zhang, Y., Nowosad, C. R., Schiepers, A., Corcoran, L. M., Toellner, K. M., Polo, J. M., Meyer-Hermann, M., Victoria, G. D., & Vinuesa, C. G. (2019). Class-Switch Recombination Occurs Infrequently in Germinal Centers. *Immunity*, 51(2), 337-350.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.07.001>
- [6] Kawakami, T., Kasakura, K., Kawakami, Y., & Ando, T. (2022). Immunoglobulin E-Dependent Activation of Immune Cells in Rhinovirus-Induced Asthma Exacerbation. *Frontiers in allergy*, 3, 835748. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.835748>
- [7] Lim, J., Lin, E. V., Hong, J. Y., Vaidyanathan, B., Erickson, S. A., Annicelli, C., & Medzhitov, R. (2022). Induction of natural IgE by glucocorticoids. *The Journal of experimental medicine*, 219(10), e20220903. <https://doi.org/10.1084/jem.20220903>
- [8] Magen, E., Schlesinger, M., David, M., Ben-Zion, I., & Vardy, D. (2014). Selective IgE deficiency, immune dysregulation, and autoimmunity. *Al-*

- lergy and asthma proceedings*, 35(2), e27-e33. <https://doi.org/10.2500/aap.2014.35.3734>
- [9] García Pavón Osorio, S., López Tiro, J. J., & Gómez Vera, J. (2009). Deficiencia de IgE: un padecimiento olvidado? [IgE deficiency: a forgotten disease?]. *Revista alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico : 1993)*, 56(6), 192-197.
- [10] Starkl, P., Watzenboeck, M. L., Popov, L. M., Zahalka, S., Hladik, A., Lakovits, K., Radhouani, M., Haschemi, A., Marichal, T., Reber, L. L., Gaudenzio, N., Sibilano, R., Stulik, L., Fontaine, F., Mueller, A. C., Amieva, M. R., Galli, S. J., & Knapp, S. (2020). IgE Effector Mechanisms, in Concert with Mast Cells, Contribute to Acquired Host Defense against *Staphylococcus aureus*. *Immunity*, 53(4), 793-804.e9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.002>
- [11] Jakwerth, C. A., Ordovas-Montanes, J., Blank, S., Schmidt-Weber, C. B., & Zissler, U. M. (2022). Role of Respiratory Epithelial Cells in Allergic Diseases. *Cells*, 11(9), 1387. <https://doi.org/10.3390/cells11091387>
- [12] Correa, F. J. S., Andres, M. P., Rocha, T. P., Carvalho, A. E. Z., Aloia, T. P. A., Corpa, M. V. N., Kallas, E. G., Manguiera, C. L. P., Baracat, E. C., Carvalho, K. I., & Abrão, M. S. (2022). Invariant Natural Killer T-cells and their subtypes may play a role in the pathogenesis of endometriosis. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 77, 100032. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100032>
- [13] Wen, X., Zhang, X., Nian, S., Wei, G., Guo, X., Yu, H., Xie, X., Ye, Y., & Yuan, Q. (2021). Title of article: Mucosal-associated invariant T cells in lung diseases. *International immunopharmacology*, 94, 107485. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107485>
- [14] Chung, B. K., Tsai, K., Allan, L. L., Zheng, D. J., Nie, J. C., Biggs, C. M., Hasan, M. R., Kozak, F. K., van den Elzen, P., Priatel, J. J., & Tan, R. (2013). Innate immune control of EBV-infected B cells by invariant natural killer T cells. *Blood*, 122(15), 2600-2608. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-480665>
- [15] Björkström, N. K., Strunz, B., & Ljunggren, H. G. (2022). Natural killer cells in antiviral immunity. *Nature reviews. Immunology*, 22(2), 112-123. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00558-3>
- [16] Lang, G. A., Shrestha, B., Amadou Amani, S., Shadid, T. M., Ballard, J. D., & Lang, M. L. (2021).  $\alpha$ -Galactosylceramide-Reactive NKT Cells Increase IgG1 Class Switch against a *Clostridioides difficile* Polysaccharide Antigen and Enhance Immunity against a Live Pathogen Challenge. *Infection and immunity*, 89(11), e0043821. <https://doi.org/10.1128/IAI.00438-21>
- [17] Nogueira-Neto, J., Loures, F. V., Schanoski, A. S., Andrade, D. A. G., Gonzatti, M. B., Costa, T. A., Vivanco, B. C., Xander, P., Rosa, D. S., Calich, V. L. G., & Keller, A. C. (2021). Invariant Natural Killer T Cells as Key Players in Host Resistance against *Paracoccidioides brasiliensis*. *Journal of immunology research*, 2021, 6673722. <https://doi.org/10.1155/2021/6673722>
- [18] Hirai, T., Lin, P. Y., Simonetta, F., Maas-Bauer, K., Turkoz, M., Mavers, M., Baker, J., & Negrin, R. S. (2021). Activation of natural killer T cells enhances the function of regulatory T-cell therapy in suppressing murine GVHD. *Blood advances*, 5(11), 2528-2538. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003272>