

8. VIL-infektsiya v Ukrayini. Informatsiynyy byuleten' № 47. – K.: MOZ Ukrayiny, Tsentr hromads'koho zdorov'ya, 2017. – 148 s.
9. Effektivnost' i bezopasnost' antiretrovirusnoy terapii / M. D. Goliusova, L. A. Ivanova, D. S. Konnov[i dr.] // Infektsionnyye bolezni. – 2007. – № 5(2). – С. 20 – 24.
10. Antiretroviral therapy adherence measure mentinn on-clinical settings in South India / N. J. Kleinman, L. E. Manhart, R.Mohanraj [et al.] // AIDS Care. – 2015, № 27. – P. 248 – 254.
11. Non-adherence to antiretroviral therapy in Yaounde: Prevalence, determinants and the concordance of two screening criteria / E. W. Pefura-Yone, E.Soh, A.P. Kengne [et al] // Journal of Infection and Public Health. – 2013, № 6. – P. 307–315.
12. Self-reported non-adherence to antiretroviral therapy as a predictor of viral failure and mortality / T. R. Glass, J. A. Sterne, M. P. Schneider[et al] // AIDS. – 2015, № 29. – P. 2195–2200.
13. Men'shikov I.V. Idiotip - antiidiotipicheskiye vzaimodeystviya v patogeneze SPIDa / I. V. Men'shikov, L. V.Beduleva // Immunologiya. – 2006. – № 27(5). – С. 316 – 321.
14. Yakovlev N.A. Neyrospid, nevrologicheskiye rasstroystva pri VICH-infektsii/SPIDe / N. A. Yakovlev, N. M.Zhulev, T. A. Slyusar' – M.: MIA, 2005 – С. 67–161.
15. Goydyk V. S. Klinicheskiye osobennosti zabolevaniy nervnoy sistemy u VICH – pozitivnykh patsiyentov i bol'nykh v stadii SPIDa / V. S. Goydik, N. A. Gumenyuk, N. S. Goydik [i dr.] // Ukraïns'kiy nevrologichniy zhurnal. – 2010. - № 3 (16). – С. 112 – 115.
16. Bartlett Dzh. Klinicheskiye aspekty VICH-infektsii – 2012 / Dzh. Bartlett, Dzh. Gallant, P. Fam. – M.: R. Valent. – 2012. – 528 с.
17. Ostroukhova I. P. Opyt primeneniya Tenotena detskogo v terapii funktsional'nykh kardiopatiy / I. P. Ostroukhova, T.M. Vasil'yeva // Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya. – 2013. – № 5 (50). – С. 38 – 44.
18. Vegetativnyye rasstroystva: klinika, diagnostika, lecheniye / pod red. A.M. Veyna. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2000. – 752 с.
19. Vorob'yeva O. V. Vegetativnyye simptomy i zloupotrebleniye alkogolem pri generalizovannom trevozhnom rasstroystve: vzglyad nevrologa / O. V. Vorob'yeva, V. V. Rusaya // RMZH. – 2010. – №26. – С. 1581 – 1585.
20. Veyn A. M. Vegetativnyye rasstroystva: klinika, diagnostika, lecheniye / A. M. Veyn. – M.: OOO "Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo", 2003. – С. 743 – 752.
21. Makolkin V. I. Diagnosticheskiye kriterii neyrotsirkulyatornoy distonii / V. I. Makolkin, S. A. Abbakumov // Klin. Med. – 1996. – № 3. – С. 22 – 24.

Работа поступила в редакцию 09.11.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616. 64-008.8.16

*А. А. Грузевский*

## **КОЛОНИЗАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ВАГИНАЛЬНОМ ДИСБИОЗЕ: СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНЬЕВ**

Одесский национальный медицинский университет

**Summary.** Gruzevsky A. A. **COLONIZATION RESISTANCE IN VAGINAL DISBIOOSIS: STATE OF HUMORAL AND CELLULAR COMPONENTS OF IMMUNE SYSTEM.** – Odessa National Medical University, Ukraine; e-mail: [gruzevskiy@ua.fm](mailto:gruzevskiy@ua.fm). Vagina's normal microflora provides "colonization" resistance (CR) of the

genital tract. CR means a set of mechanisms that ensure the constancy of the quantitative and species composition of the normal microflora. The author studied colonization resistance of vaginal secretion. The study involved 298 women aged 16-64. Among the indices of local immunity that support colonial resistance in the norm, the level of complement components and phagocytosis activity are important.

**Key words:** bacterial vaginosis, colonization resistance, immunoglobulin, lysozyme

**Реферат.** Грузевский А. А. **КОЛОНИЗАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ВАГИНАЛЬНОМ ДИСБИОЗЕ: СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНЬЕВ.** Нормальная микрофлора влагалища обеспечивает «колониационную» резистентность генитального тракта. Колонизационная резистентность подразумевает совокупность механизмов, обеспечивающих постоянство количественного и видового состава нормальной микрофлоры. Автор изучал колониационную резистентность вагинального секрета. В исследовании участвовали 298 женщин в возрасте от 16 до 64 лет. Среди показателей местного иммунитета, поддерживающих колониальную резистентность в норме, имеют значение уровень компонентов комплемента и активность фагоцитоза.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, колониационная резистентность, иммуноглобулин, лизоцим

**Реферат.** Грузевський О. А. **КОЛОНИЗАЦІЙНА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ВАГІНАЛЬНИХ ДИСБІОЗАХ: СТАН ГУМОРАЛЬНОЇ І КЛІТИННОЇ ЛАНОК.** Нормальна мікрофлора піхви забезпечує «колонізаційну» резистентність (КР) генітального тракту. Під «КР» мається на увазі сукупність механізмів, що забезпечують сталість кількісного та видового складу нормальної мікрофлори. Автор вивчав КР вагінального секрету. У дослідженні брали участь 298 жінок у віці від 16 до 64 років. Серед показників місцевого імунітету, що підтримують КР в нормі, мають значення рівень компонентів комплементу і активність фагоцитозу.

**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, колонізаційна резистентність, імуноглобулін, лізоцим

**Актуальность.** В организме женщины одним из важных аспектов, играющих значительную роль в поддержании физиологической нормы репродуктивного здоровья и всего организма в целом, является вагинальный биотоп, в котором обитает около 10 % аутофлоры. Влагалищная микрофлора строго индивидуальна и меняется в различные периоды развития женского организма [1, 2].

Особенностью нормальной микрофлоры половых путей здоровых женщин репродуктивного возраста является многообразие видового состава, представленного широким спектром микроаэрофилов, факультативных и облигатных анаэробных микроорганизмов (соотношение «анаэробы/аэробы» в репродуктивном периоде составляет 10 : 1). Ведущее место в вагинальном микробиоценозе — 95–98 % (107–109 КОЕ/мл) — занимают лактобациллы (палочки Додерлейна), чаще всего это микроаэрофильные, продуцирующие перекись водорода, реже анаэробные. Доля всех остальных многочисленных представителей влагалищного биоценоза в норме не превышает 3–4 %. С момента первого описания в 1892 г. А. Doderlein и до настоящего времени остается неоспоримой значимость лактобактерий в поддержании нормального биоценоза женского уrogenитального тракта как преобладающих микроорганизмов нормального влагалищного биоценоза. Первым признаком вагинальных дисбиотических расстройств является снижение концентрации анаэробной молочнокислой флоры или потеря ею биологических свойств. [3, 4].

Основное место среди лактобактерий влагалища занимает род *Lactobacillus*. Во влагалище здоровой женщины обычно одновременно присутствуют несколько видов лактобацилл, что способствует расширению спектра защитных и других физиологических свойств биоценоза. Кроме того у здоровых женщин лактобациллы являются доминирующей микрофлорой не только влагалища, но и уретры, что предохраняет нижние отделы мочеполового тракта от колонизации уропатогенами и их восходящего инфицирования. [5].

Во влагалищном биотопе всегда присутствует в незначительной концентрации

транзиторная (случайная) микрофлора, среди которой встречаются и патогенные виды. Однако эти микроорганизмы могут вызывать инфекционный процесс только при глубоком нарушении состава и функций вагинального микробиоценоза и значительном угнетении иммунной системы [6].

Нормальная микрофлора влагалища обеспечивает так называемую колонизационную резистентность генитального тракта. Колонизационная резистентность подразумевает совокупность механизмов, обеспечивающих постоянство количественного и видового состава нормальной микрофлоры. Тем самым предотвращается заселение влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормального микроценоза, и распространение их за пределы своих экологических ниш. Защитные свойства лактобактерий реализуются по-разному: за счет антагонистической активности, способности продуцировать лизоцим, перекись водорода и адгезивных свойств. Однако основным механизмом, обеспечивающим колонизационную резистентность вагинального биотопа, является способность лактобактерий к кислотообразованию. Молочная кислота образуется в процессе деструкции гликогена вагинального эпителия и определяет реакцию pH вагинального содержимого, которая в норме составляет 4,0-4,5. Такая среда препятствует размножению ацидофильных бактерий. Колонизационная резистентность вагинального секрета, которая включает защитные агенты, попадающие гуморальным путем и вырабатываются местной лимфоидной тканью (IgA, IgM, IgG, лизоцим, а-лизины, комплемент, секреторный IgA и др.), бактерицидные соединения (перекись водорода, молочная кислота), клетки иммунной системы (лейкоциты, макрофаги, Т- и В-лимфоциты). [7].

**Материалы и методы исследования.** В исследовании участвовали 298 женщин в возрасте от 16 до 64 лет. В 1-ю группу вошли 53 женщины в возрасте от 18 до 52 лет, которые обратились к гинекологу для профилактического осмотра либо по поводу предгравидарной подготовки. Клинических жалоб данные пациентки не предъявляли, при осмотре патологических изменений не выявлено. Лабораторным критерием включения в эту группу была величина индекса условно-патогенной микрофлоры (ИУПМ) менее -3 у.е. 2-ю и 3-ю группы составили женщины в возрасте от 16 до 64 лет, которые обратились к гинекологу по поводу наличия инфекционно-воспалительного процесса во влагалище разной степени выраженности. Критерием дифференцировки их по группам был ИУПМ, который составил во 2-й группе от -3 до -1 у.е., а в 3-й группе – более -1 у.е. Критерием исключения явилось обнаружение в отделяемом влагалища хотя бы одного из безусловно патогенных микроорганизмов – *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, а также возбудителей герпеса и сифилиса. Исследование биоценоза влагалища проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием набора реактивов «Фемофлор» и детектирующего амплификатора ДТ-Lite (ООО «НПФ-ДНК-технология»). Материал для исследования забирали путем соскоба с заднебоковой стенки влагалища. Количественные результаты выражали в геном-эквивалентах на образец (ГЭ/образец), рассчитывали общую бактериальную массу (ОБМ), количество лактобацилл и каждой группы условно-патогенных микроорганизмов. Статистическую обработку данных проводили методами вариационного и корреляционного анализов с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v.10, (StatSoft, Inc.).

**Результаты исследований.** Иммунные показатели колонизационной резистентности влагалища (содержание иммуноглобулинов и лизоцима) представлены в таблице.

По мере развития дисбиоза выявлено прогрессирующее снижение уровня в вагинальном секрете IgA – до 45-75 % при дисбиозе II степени.

Содержание IgM, наоборот, планомерно повышалось – в 2,6-3,5 раза ( $p < 0,001$ ). Такие показатели могут быть обусловлены ростом анаэробной флоры, поскольку IgM связывает эндотоксины грамотригативных бактерий (липополисахариды).

Содержание IgG было значимо сниженным только у пациенток 3-ей подгруппы I группы и 1-ой подгруппы II группы (до 72-73 % от уровня нормоценоза). Планомерное снижение уровня IgG по мере развития дисбиоза отображает общую предрасположенность к развитию иммунодефицита в случае бактериального вагиноза. Повышение уровня IgG во 2-ой подгруппе II группы, где уже был бактериальный вагиноз, возможно произошло в результате вторичной активации гуморального иммунитета на фоне бактериального вагиноза, поскольку синтез IgG активируется в присутствии бактериальных инфекций, что

**Показатели содержания иммуноглобулинов и лизоцима  
в вагинальном секрете (M±m)**

Группа, подгруппа		IgA, мкг/мл	IgM, мкг/мл	IgG, мкг/мл	IgG <sub>2</sub> , мкг/мл	sIgA, мкг/мл	Лизоцим , мкг/мл
1-ая (нормоценоз), n=53		89,7± 1,4	9,41± 0,19	112,5± 2,2	38,3± 0,7	132,5± 2,8	10,41± 0,18
2-а (дисбиоз I степени), n=128	1-а, n=23	84,8± 2,5	9,44± 0,24	111,6± 5,2	34,8± 1,5 <sup>1</sup>	155,4± 1,0 <sup>1</sup>	19,96± 0,85 <sup>1</sup>
	2-а, n=83	85,2± 1,4 <sup>1</sup>	14,08± 0,25 <sup>1,2</sup>	113,7± 1,9	33,9± 0,6 <sup>1</sup>	131,0± 2,3 <sup>2</sup>	15,43± 0,26 <sup>1,2</sup>
	3-я, n=22	72,6± 3,4 <sup>1-3</sup>	21,15± 0,86 <sup>1-3</sup>	81,4± 3,0 <sup>1-3</sup>	21,2± 1,0 <sup>1-3</sup>	80,4± 3,4 <sup>1-3</sup>	8,26± 0,20 <sup>1-3</sup>
3-я (дисбиоз II степени, n=117)	1-а, n=34	67,1± 1,6 <sup>1-3</sup>	24,09± 0,68 <sup>1-4</sup>	82,2± 2,2 <sup>1-3</sup>	25,3± 0,8 <sup>1-4</sup>	37,6± 0,6 <sup>1-4</sup>	4,07± 0,12 <sup>1-4</sup>
	2-а, n=83	40,6± 0,7 <sup>1-5</sup>	32,97± 0,64 <sup>1-5</sup>	111,1± 1,9 <sup>4,5</sup>	29,4± 0,7 <sup>1-5</sup>	19,7± 0,4 <sup>1-5</sup>	1,48± 0,03 <sup>1-5</sup>

Примечания. Вероятность различий с использованием U-критерия Манна-Уитни между соответствующими показателями в 1-й группе и: р(MW)<sup>1</sup> – в 1-й подгруппе 2-ой группы, р(MW)<sup>2</sup> – в 2-й подгруппе 2-ой группы, р(MW)<sup>3</sup> – в 3-й подгруппе 2-ой группы, р(MW)<sup>4</sup> – в 1-й подгруппе 3-ой группы, р(MW)<sup>5</sup> – в 2-й подгруппе 3-ей группы; F – результат и р – вероятность дисперсионного анализа оценки различий соответствующих показателей между подгруппами

Этому предположению соответствовало повышение на фоне дисбиоза II степени после предварительного снижения содержания подфракции IgG – IgG<sub>2</sub>, наиболее устойчивого к действию протеолитических ферментов. Сниженный уровень IgG<sub>2</sub> нередко сопровождается дефицитом IgG<sub>4</sub> и IgA.

Содержание таких местных показателей колониальной резистентности, как секреторный IgA и лизоцим, планомерно снижалось и достигло 6-7-разового снижения при дисбиозе II степени.

Одновременно произошло значительное повышение уровня обоих показателей в 1-й подгруппе при дисбиозе I степени (на 17 % и 92 %, соответственно; p<0,001 в обоих случаях). Вероятно, на фоне дисбиоза происходит прогрессивное истощение резервов синтеза секреторного IgA и лизоцима по мере увеличения доли условно патогенной микрофлоры.

Фагоцитарная активность лейкоцитов вагинального секрета при нормоценозе варьировала от 2,9 у.е. до 6,4 у.е., причем большинство показателей (74 %) были в диапазоне 2,9-4,3 у.е. В среднем, каждый фагоцитирующий лейкоцит имел от 3 до 5 поглощенных латексных частиц.

По мере увеличения степени дисбиоза происходит существенное угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов вагинального секрета, что может свидетельствовать о развитии локального неспецифического клеточного иммунодефицита.

Вероятно, гуморальное звено неспецифической резистентности на фоне дисбиоза разной степени пребывало в различном функциональном состоянии – активировалось в процессе перехода к дисбиозу II степени и угнеталось (вопреки высокому уровню IgM) на фоне бактериального вагиноза. В последнем случае низкие уровни секреторного IgA и лизоцима дополняли картину глубокого локального неспецифического иммунодефицита и, наряду со снижением показателей фагоцитарной активности лейкоцитов, позволяют констатировать комбинированного локального иммунодефицита на фоне бактериального вагиноза.

Среди показателей местного иммунитета, поддерживающих колониальную резистентность в норме, имеют значение уровень компонентов комплемента и активность фагоцитоза.

### **Выводы**

Гуморальное звено неспецифической резистентности на фоне дисбиоза разной степени пребывало в различном функциональном состоянии – активировалось в процессе перехода к дисбиозу II степени и угнетается (вопреки высокому уровню IgM) на фоне бактериального вагиноза. В последнем случае низкие уровни секреторного IgA и лизоцима дополняли картину глубокого локального неспецифического иммунодефицита и, наряду со снижением показателей фагоцитарной активности лейкоцитов, позволили констатировать комбинированный локальный иммунодефицит на фоне бактериального вагиноза.

### **Литература:**

1. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. В. И. Кулакова, Г. М. Савельевой, И. Б. Манухина, 2009. - 1088 с.
2. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз. СПб.: ООО "Нева-Люкс", 2001.- 364 с.
3. Sherrard, J. European (IUSTI/WHO) Guideline on the management of vag-inal discharge / J.Sherrard, G.Donders, D. White // International Journal of STD & AIDS. – 2011. – № 22. – P. 421–429.
4. Bernstein, J.A. Immunologic disorders of the female and male reproductive tract /J.A. Bernstein // Annals of allergy, Asthma & Immunology. – 2012. – Vol. 108. – P. 390.
5. Шабашова, Н. В. Соотношение про- и противовоспалительных факторов местной иммунореактивности при вагинитах разной этиологии / Н.В. Шабашова, М.Л. Симбарская, Е.В. Фролова // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 36–39.
6. Witkin SS. Author's reply re: The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. // BJOG. - 2015. - Vol. 122, N 7. - P. 1034-1041.
7. Sobel JD. Editorial Commentary: Vaginal Biofilm: Much Ado About Nothing, or a New Therapeutic Challenge? // Clin Infect Dis. - 2015. - Vol. 61, N 4. - P. 607-608.

### **References:**

1. Gynecology. National Manual / ed. VI Kulakov, Gm Savelyeva, Ib Manukhin, 2009. - 1088 p.
2. Kira F. Bacterial vaginosis. - St. Petersburg: Neva-Lux, 2001.- 364 p.
3. Sherrard, J. European (IUSTI/WHO) Guideline on the management of vag-inal discharge / J.Sherrard, G.Donders, D. White // International Journal of STD & AIDS. – 2011. – № 22. – P. 421–429.
4. Bernstein, J.A. Immunologic disorders of the female and male reproductive tract /J.A. Bernstein // Annals of allergy, Asthma & Immunology. – 2012. – Vol. 108. – P. 390.
5. Shabashova NV. The ratio of pro and anti-inflammatory factors of local immunoreactivity in vaginitis of different etiology / N.V. Shabashova, M.L. Simbarskaya, E.V. Frolova // Cytokines and Inflammation. - 2007. – Vol. 6, N. 1. - P. 36-39.
6. Witkin SS. Author's reply re: The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. // BJOG. - 2015. - Vol. 122, N 7. - P. 1034-1041.
7. Sobel JD. Editorial Commentary: Vaginal Biofilm: Much Ado About Nothing, or a New Therapeutic Challenge? // Clin Infect Dis. - 2015. - Vol. 61, N 4. - P. 607-608.

Работа поступила в редакцию 19.11.2017 года.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования