

ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОК С ОСТРЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЛЕЧЕНИЯ

Бурова Н.А.¹, Жаркин Н.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, natalia-burova@yandex.ru

Исследование иммунного статуса 184 пациенток активного репродуктивного возраста в остром периоде воспаления в женских половых органах, несмотря на проводимую комплексную антибактериальную, инфузионную и противовоспалительную терапию, выявило дисбаланс гуморального и клеточного иммунитета. Дисбаланс проявился в виде уменьшения уровня CD3+ и CD19+, низкого соотношения CD4+/CD8+, снижения концентраций Ig G, на фоне повышенных уровней IgA и M, а также в виде нарушения функции фагоцитоза и повышения уровней ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-4 и TNF α . Обнаруженные изменения иммунного профиля могут способствовать хронизации воспаления и стойкому снижению репродуктивного потенциала женщин. Применение разработанного комплексного метода лечения пациенток с острыми ВЗОМТ с включением низкоинтенсивного лазерного излучения на органоспецифические точки влагалища привело к ускорению восстановления иммунологических показателей в виде нормализации соотношения Т- и В-лимфоцитов с восстановлением фагоцитарной активности нейтрофилов, снижению активности провоспалительных и напряженности противовоспалительных цитокинов. Выявленное изменение иммунологического профиля способствует активации репаративных и регенерационных процессов, уменьшает возможность формирования спаечного процесса в малом тазу и сохраняет репродуктивное здоровье женщин.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, иммунный статус, низкоинтенсивное лазерное излучение.

DYNAMICS OF THE IMMUNOLOGICAL PROFILE IN PATIENTS WITH ACUTE INFLAMMATORY DISEASES OF THE PELVIC ORGANS AT DIFFERENT TREATMENT OPTIONS

Burova N.A.¹, Zhakin N.A.¹

¹Federal state budgetary educational institution of higher education "Volgograd state medical University" of the Ministry of health of the Russian Federation, Volgograd. natalia-burova@yandex.ru

The study of the immune status of 184 patients in reproductive age with the acute inflammation in the female genitals, in spite of complex antibacterial, infusion and anti-inflammatory therapy, revealed the imbalance of humoral and cellular immune system. Imbalance manifested as the form of reducing CD3+ and CD19+, low CD4+/CD8+ coefficient, and as well as Ig G concentrations, on the background of elevated levels of IgA and M, as well as a violation of the function of phagocytosis and IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-4 and TNF α . All these factors can cause the chronic inflammation and persistent reduction in reproductive function. The developed complex method of treatment with the inclusion of low-intensity laser radiation on the organospecific units of the vagina led to accelerate the normalization of immunological parameters. The ratio of T - and B-lymphocytes became normal, with the regulation of the phagocytic activity of neutrophils, the decrease in the activity of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines tension. Identified changes in the immunological profile contributes to the activation of reparative and regeneration processes, reduces the possibility of forming adhesions in the small pelvis and preserves the reproductive health of women.

Keywords: inflammatory diseases of the pelvic organs, immune status, low-intensity laser radiation.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) среди женского населения являются в настоящий момент лидирующей патологией в структуре гинекологической заболеваемости [1]. Тенденции к снижению их частоты не отмечается. ВЗОМТ – это основная причина стойких нарушений менструальной и репродуктивной функций организма женщин фертильного возраста [2, 3]. Известно, что основой патогенеза

воспалительных заболеваний гениталий служат значительные нарушения иммунного ответа. Важная роль в их развитии, хронизации отводится лимфоцитарной и цитокиновой системам [4-6]. Несмотря на достигнутый прогресс в изучении факторов клеточного и гуморального иммунитета у пациенток с ВЗОМТ, динамика иммунного профиля на фоне купирования острой воспалительной реакции при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин остается недостаточно исследованной проблемой.

Целью исследования было изучение динамики иммунных реакций у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза в стадии стихания воспаления на фоне применения традиционных методов терапии и преформированных факторов воздействия.

Материал и методы исследования. В остром периоде ВЗОМТ обследованы 184 пациентки в возрасте от 19 до 35 лет, которые образовали 2 группы: основную – 94 пациентки и группу сравнения – 90 обследованных. Всем обследованным при поступлении была начата комплексная инфузионная, антибактериальная, противопротозойная, противовоспалительная терапия по общепринятым методикам согласно клиническим рекомендациям и приказу № 572N. Антибактериальная терапия была эмпирической и включала: комбинацию цефалоспоринов с аминогликозидами в 54,5% случаев; ингибиторзащищенные пенициллины в 7,65% случаев; фторхинолоны у 26,3% женщин; тетрациклины в 9,35% случаев. А 2,2% обследованным с тяжелым течением заболевания потребовалось назначение карбопенемов. Всем пациенткам проводилась инфузионная, дезинтоксикационная терапия в объеме инфузий не менее 2000–3000 мл с использованием сбалансированных кристаллоидных растворов (плазмалит, стерофундин) под контролем диуреза. Стойкая болевая импульсация является существенным стрессовым триггером, что приводит к чрезмерному раздражению лимбических и ретикулярных структур. Для ее купирования всем пациенткам назначались НПВП (диклофенак). В основной группе со 2-х суток со старта комплексной терапии применялось лазерное излучение низкой интенсивности на определенные точки влагалища, имеющие органную специфичность, посредством аппарата КАП-ЭЛМ-01 «Андрогин». Продолжительность терапии составляла 5 дней. Оценка клеточного и гуморального иммунитета у пациенток с ВЗОМТ в острую стадию проводилась на основании определения относительного и абсолютного содержания Т- и В-лимфоцитов, субпопуляционного состава клеток периферической крови с использованием моноклональных антител к CD3+ (Т-лимфоцитам), CD4+ (Т-хелперам/индукторам), CD8+ (Т-супрессорам), вычисления иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), CD19+ (В-лимфоцитов). Исследовались неспецифические факторы защиты в виде циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарной активности нейтрофилов и спонтанного НСТ теста. Также определялись содержание иммуноглобулинов классов А, М

и G, уровней провоспалительных цитокинов: ИЛ 1 β , 2, 6, фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке периферической крови. Результаты исследования сопоставлялись с группой контроля, в которую вошли данные иммунитета 20 здоровых женщин фертильного возраста. Исследование проводили при поступлении и на 7-е сутки от начала терапии.

Полученные результаты подвергались статистической обработке программным пакетом «EXCEL 10.0.». Использовались методы вариационной статистики с расчетом средней арифметической величины, среднего квадратичного отклонения и ошибки репрезентативности. Критерий Стьюдента применялся для сравнения средних значений; значения считались достоверными при различии между сравниваемыми рядами при уровне достоверной вероятности 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. До начала лечения у пациенток с ВЗОМТ абсолютное количество CD3+ клеток было равно $1059,6 \pm 13,4$, а CD19+ клеток – $86,8 \pm 1,4$, что оказалось в 1,3 и в 2,3 раза меньше соответственно показателя здоровых женщин ($p < 0,05$). Острый период характеризовался увеличением количества CD4+ и CD8+ клеток в 1,3 и 1,5 раза соответственно, что приводило к формированию относительно невысокого коэффициента CD4+/CD8+ в диапазоне $1,05 \pm 0,01$ против $2,07 \pm 0,11$ ($p < 0,05$) у женщин без ВЗОМТ. Изучение активности неспецифических факторов защиты выявило снижение фагоцитарной активности – $59,6 \pm 1,4\%$, против $93,1 \pm 1,2\%$ в группе здоровых обследованных ($p < 0,05$), повышение значения спонтанного НСТ-теста в 2,9 раза ($14,8 \pm 2,2\%$) и ЦИК в 1,5 раза ($86,3 \pm 2,4$ МЕ/мл) по отношению к показателям контрольной группы – $5,1 \pm 3,8\%$ и $58,2 \pm 5,0$ МЕ/мл соответственно ($p < 0,001$). В обеих группах с ВЗОМТ отмечалось снижение концентрации IgG до $8,0 \pm 0,6$ г/л, это в 1,4 раза меньше показателя здоровых обследованных – $11,5 \pm 0,5$ г/л ($p < 0,05$). Концентрация IgM, напротив, была повышенной и составила в среднем $3,6 \pm 0,7$ г/л против $1,2 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) г/л у обследованных из группы контроля. Концентрация IgA в 1,9 раза превышала уровень у здоровых женщин ($5,3 \pm 0,3$ г/л против $2,7 \pm 0,8$ г/л). Выявленное при поступлении у пациенток с ВЗОМТ угнетение Т-зависимых иммунных реакций, селективная недостаточность количества В-клеток, снижение содержания IgG на фоне гиперпродукции IgM и IgA, а также нарушение функции фагоцитоза свидетельствовали о дисбалансе между клеточным и гуморальным звеном иммунитета в острой стадии воспаления.

На 7-е сутки комплексной противовоспалительной терапии на фоне лазерного воздействия у пациенток основной группы наблюдалось увеличение абсолютного количества CD3+ и CD19+ в 1,9 и 1,7 раза, что составило увеличение в 1,2 раза по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$). Соотношение клеток CD4+/CD8+ в основной группе повысилось в 1,8

раза относительно исходного уровня, стало соответствовать значениям здоровых женщин. В группе сравнения этот показатель увеличился в 1,4 раза и в 1,5 раза, но был ниже показателя здоровых женщин ($p < 0,05$) (рис.1).

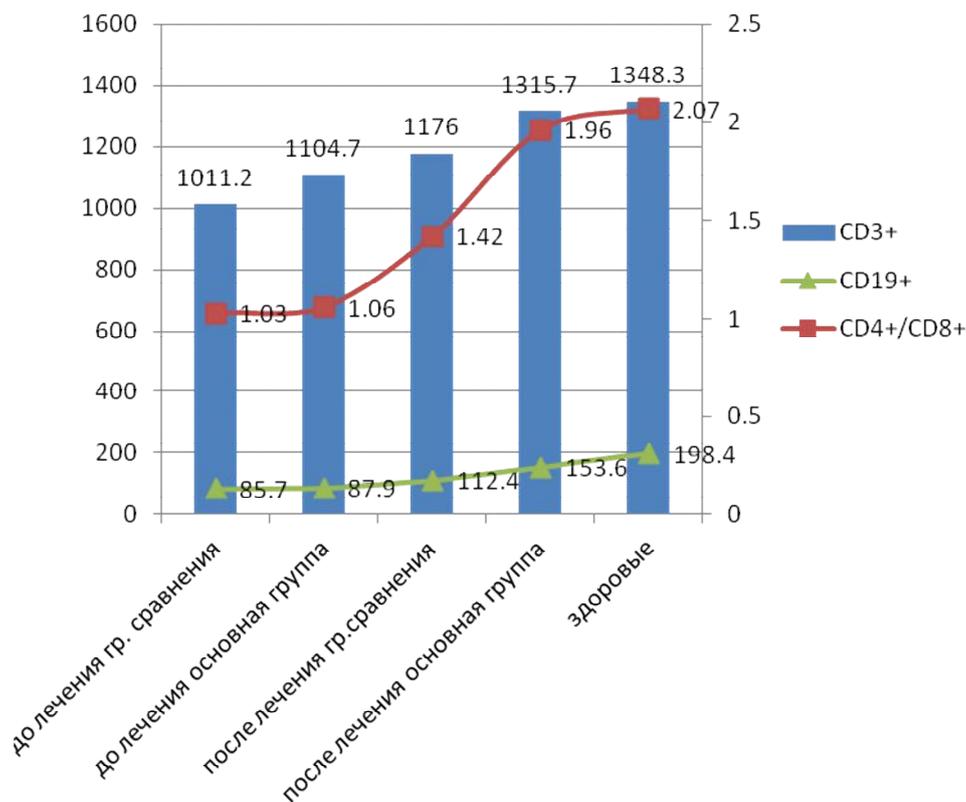


Рис. 1. Динамика показателей гуморального звена иммунитета на фоне общепринятого и усовершенствованного лечения

Применение предложенного усовершенствованного метода сопровождалось нормализацией показателей клеточного иммунитета. Отмечались интенсивное восстановление недостатка CD3+, CD4+ и снижение уровня CD8+. Дисбаланс CD4+/CD8+ восстанавливался в 1,8 раз быстрее у больных основной группы против 1,3 раза группы сравнения. Нарушение баланса CD4+/CD8+ характерно для первых суток острой стадии воспалительного процесса, что является одним из факторов риска хронизации. Это сопровождалось восстановлением фагоцитарной активности, которая в основной группе составила $87,4 \pm 1,5\%$ и на 15% была выше, чем в группе сравнения, – $72,2 \pm 1,5\%$ ($p < 0,001$). Обращало на себя внимание достоверное снижение значений спонтанного НСТ-теста в 1,6 раза ($9,2 \pm 1,1\%$) и ЦИК в 1,4 раза ($62,6 \pm 1,8$ МЕ/мл) по отношению к исходным данным – $14,8 \pm 2,2\%$ и $86,3 \pm 2,4$ МЕ/мл соответственно ($p < 0,001$).

Динамика гуморального иммунитета характеризовалась повышением концентрации в сыворотке крови IgG у всех обследованных с острыми ВЗОМТ. В основной группе

нормализация показателей происходила в 1,2 раза интенсивнее, чем в группе сравнения. Уровни же IgA и IgM, напротив, снижались. Динамика снижения параметров в основной группе была в 1,8 раза выше, чем в группе сравнения, – в 1,3 раза ($p < 0,05$), и всего на 0,2 г/л и 0,6 г/л соответственно были выше показателей здоровых женщин (рис. 2).

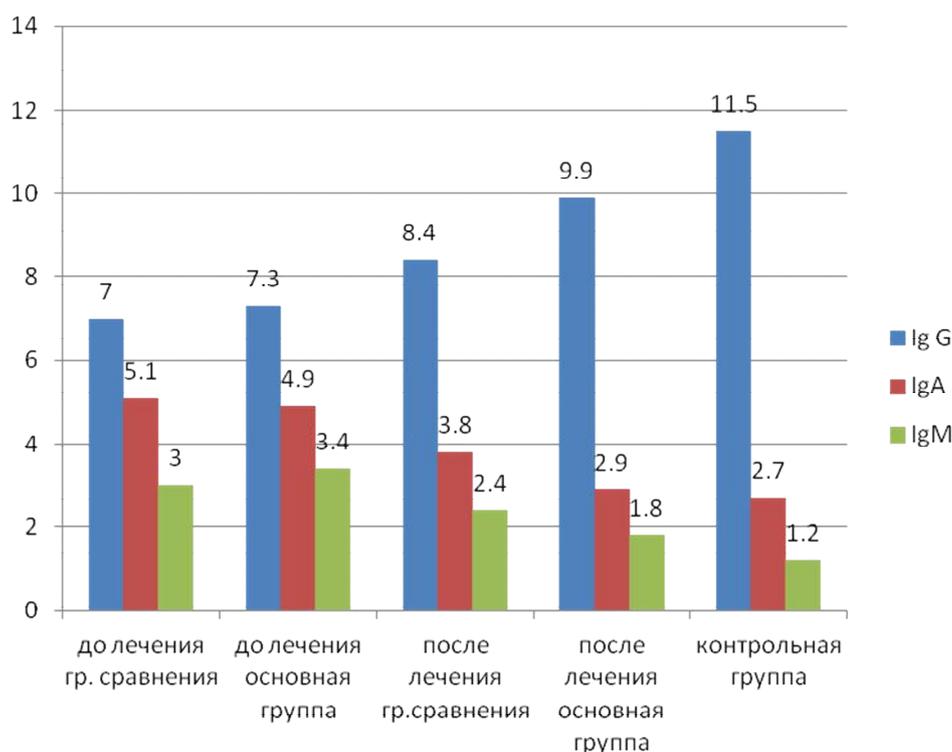


Рис. 2. Динамика показателей гуморального звена иммунитета на фоне лечения в г/л

На 2-е сутки с момента начала комплексной медикаментозной терапии показатели ИЛ-1 β и TNF α в 1,6 и 2,3 раза превышали аналогичные показатели у здоровых обследованных, а уровни ИЛ-2 и ИЛ-6 – более чем в 6 и 9 раз соответственно были выше, чем у здоровых женщин (табл. 1).

Таблица 1

Изменение концентрации провоспалительных цитокинов в динамике лечения ($M \pm m$).

Параметр		ИЛ-1 β пг/мл	TNF α пг/мл	ИЛ-6 пг/мл	ИЛ-2 пг/мл
Контрольная группа, n=20		61,9 \pm 1,7	97,3 \pm 2,8	9,07 \pm 0,9	10,03 \pm 0,6
Группа сравнения, n=90	До лечения	97,8 \pm 1,2*,**	195,2 \pm 4,5*,**	81,74 \pm 3,2*,* *	60,2 \pm 2,5*,**
	После лечения	82,6 \pm 1,1*,**	141,3 \pm 2,8*,**	34,2 \pm 1,3 *,**	51,9 \pm 1,2 *,**
Основная группа, n=94	До лечения	94,8 \pm 1,2*,**	191,1 \pm 3,6 *,**	88,12 \pm 3,4*,* *	61,8 \pm 1,3*,**
	После лечения	63,5 \pm 0,8**	102,6 \pm 1,7 **	11,46 \pm 0,9**	17,7 \pm 0,4*,**

*различия показателей по отношению к группе контроля статистически достоверны ($p < 0,05$);

** различия показателей в пределах одной группы статистически достоверны ($p < 0,05$).

Цитокин ИЛ-4 является наиболее изученным показателем напряженности иммунных реакций организма на фоне развития воспалительной реакции. В связи с этим нами анализировалась его концентрация в сыворотке периферической крови. Уровень ИЛ-4 при остром течении составлял $33,3 \pm 1,03$ пг/мл, что в 3,2 раза выше, чем его сывороточный уровень у здоровых обследованных ($p < 0,01$) (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменения содержания противовоспалительного цитокина (ИЛ-4)
в сыворотке крови на фоне лечения ($M \pm m$).

ИЛ-4 в пг/мл	Группа сравнения (n=90)	Основная группа (n=94)	Контрольная группа (n=20)
До лечения	$31,39 \pm 0,95^*$	$35,24 \pm 1,27^*$	$10,3 \pm 1,16^*$
После лечения	$22,67 \pm 1,04^{*.*}$	$18,78 \pm 1,08^{*.*}$	$10,3 \pm 1,16^*$

* $p = 0,000000$ – достоверное отличие группы контроля от основной группы и группы сравнения;

** $p = 0,000000$ – достоверное отличие группы сравнения от основной группы.

К 7-м суткам у всех пациенток с ОВЗОМТ происходило снижение исследуемых цитокинов. По-видимому, это характеризовало относительное уменьшение напряжения первичного цитокинового каскада, влияющего на последующие компоненты иммунологических реакций. Тем не менее показатели основной группы в значительной степени отличались от цитокинового профиля обследованных группы сравнения.

Так, после применения преформированных факторов воздействия в основной группе сывороточный уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , одного из острофазных маркеров, снижался в 1,5 раза и приближался к значениям контрольной группы против 1,2 раза в группе сравнения ($p < 0,05$). Аналогичная более быстрая динамика снижения сывороточного уровня ИЛ-2 зафиксирована в основной группе обследованных – в 3,5 раза относительно показателей группы сравнения – в 1,2 раза ($p < 0,05$). Сывороточное содержание TNF α при поступлении меньше 190 пг/мл не было отмечено. На фоне различных вариантов лечения этот показатель снижался во всех исследуемых группах, и, хотя его сывороточный уровень колебался выше 100 пг/мл, в основной группе он уменьшался в 1,3 раза быстрее, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). ИЛ-6 согласно литературным данным относится к цитокинам, которые участвуют в финале любой реакции воспаления. Они способствуют обострению хронических воспалительных процессов и хронизации острых состояний [6]. У пациенток основной группы достоверное снижение сывороточного уровня ИЛ-6 произошло в 7,7 раз быстрее относительно исходных данных, что в 3,3 раза больше, чем в группе сравнения, – 2,3

раза ($p < 0,05$). Сывороточный уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 снижался в обеих группах с ОВЗОМТ, но динамика его снижения в основной группе была в 1,4 раза выше (1,9 раз), чем в группе сравнения (1,4 раз) ($p < 0,0001$). Подобный более быстрый динамический эффект снижения сывороточного уровня про- и противовоспалительных цитокинов может быть связан с иммуномодулирующим и противовоспалительным влиянием комплекса медикаментозного и лазерного воздействия.

Заключение. Выполненное исследование показало, что традиционный метод ведения больных с ВЗОМТ не вызывает существенной положительной динамики в состоянии клеточного и гуморального иммунитета в период острого воспаления, что сопровождается нарушением работы сосудистого эндотелия в виде отсутствия нормализации цитокинов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, а также снижением фагоцитарного показателя, значения НСТ-теста, нарастанием уровней IgM и IgA на фоне снижения уровней IgG. Несмотря на проводимую комплексную медикаментозную терапию, у пациенток с ВЗОМТ на фоне купирования острой воспалительной реакции сохранялся иммунный дисбаланс, что может способствовать снижению репаративных и регенерационных процессов, а также хронизации воспаления с доминированием аутоиммунных реакций и привести к стойкому нарушению репродуктивной функции женского организма.

Применение усовершенствованного комплексного воздействия медикаментозных и преформированного факторов воздействия у пациенток с ОВЗОМТ привело к ускорению нормализации иммунологических показателей в виде нормализации соотношения Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарной функции макрофагов, циркулирующих иммунных комплексов, снижения активности цитокинового каскада. Устранение дисбаланса иммунологического профиля у пациенток с острым воспалением гениталий уменьшает возможность формирования клеток соединительной ткани и способствует активации репаративных и регенерационных процессов. Клинические результаты эффективности данного метода лечения позволяют рекомендовать его к использованию в комплексной терапии и реабилитации пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Список литературы

1. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. № 15(4). С. 23-28.
2. Прилепская В.Н., Сехин С.В. Воспалительные заболевания органов малого таза:

диагностика и тактика ведения больных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. № 4. С. 101-106.

3. Бурова Н.А. Современные особенности патогенеза воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (обзор) // Медицинский альманах. 2016. № 5 (45). С. 76-79.

4. Прокопец В.И., Стрижак Д.А. Женское бесплодие воспалительного генеза // Молодой ученый. 2016. № 22.1. С. 31-34.

5. Мотовилова Т.М., Клементе Апумайта Х.М., Никишов Н.Н., Гайнуллин М.Р., Стрелкова Д.А., Гагаева Ю.А. Патогенетические аспекты комплексной терапии хронического эндометрита // Медицинский альманах. 2017. № 6 (51). С. 91-95.

6. Варюшина Е.А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации: автореф. дис. ... докт. биол. наук. Санкт-Петербург, 2013. 45 с.