

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕНИТАЛИЙ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Н. И. Олимова, Н. У. Нарзуллаев

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино,
Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: ВИЧ инфекция, антитела, иммунная система.

Таянч сўзлар: ОИВ инфекцияси, антитела, иммун тизим.

Key words: HIV infection, antibodies, immune system.

Ситуацию с ВИЧ-инфекцией в мире можно охарактеризовать как пандемическую и поставить в один ряд с мировыми войнами, как по числу потерянных жизней, так и по ущербу, который она наносит обществу. Особенно актуальна проблема ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста, поскольку она представляет угрозу для будущих поколений. Накопленный клинический опыт и фундаментальные медицинские исследования значительно изменили течение заболевания.

ОИВ БИЛАН ИНФИЦИРЛАНГАН АЁЛЛАРНИНГ ГЕНИТАЛ СОҲАСИДАГИ ЯЛЛИҒЛАНИШ КАСАЛЛИКЛАРИДА ИММУН ТИЗИМИ КЎРСАТКИЧЛАРИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Н. И. Олимова, Н. У. Нарзуллаев

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

Дунёда ОИВ инфекцияси билан боғлиқ вазиятни пандемия деб таърифлаш ва ҳалок бўлганлар сони бўйича ҳам, жамиятга етказадиган зарари жихатидан ҳам жаҳон урушлари билан бир қаторга қўйиш мумкин. Репродуктив ёшдаги аёлларда ОИВ инфекцияси муаммоси айниқса долзарбдир, чунки у келажак авлодлар учун хавф туғдиради. Тўпланган клиник тажриба ва фундаментал тиббий тадқиқотлар, касалликнинг кечиши-ни сезиларли даражада ўзгартирди.

CHARACTERISTICS OF IMMUNE SYSTEM PARAMETERS IN WOMEN WITH GENITAL INFLAMMATORY DISEASES DUE TO HIV INFECTION

N. I. Olimova, N. U. Narzullaev

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan

The situation with HIV infection in the world can be described as a pandemic and put on a par with world wars, both in terms of the number of lives lost and the damage it causes to society. The problem of HIV infection in women of reproductive age is especially relevant, as it poses a threat to future generations. Accumulated clinical experience and fundamental medical research have significantly changed the course of the disease.

Актуальность. Формирование иммунитета при вирусных инфекциях является сложным и многокомпонентным процессом, в ходе которого принимают участие как клеточные, так и гуморальные факторы иммунной системы [1,6]. При наличии воспалительного процесса полового тракта у женщин состояние клеточного иммунитета в значительной степени определяет характер и течение заболевания, частоту и интенсивность рецидивов. Однако остаются неизученными ряд моментов в патогенезе формирования иммунного ответа при данной патологии, протекающей на фоне ВИЧ-инфекции. Такое сочетание может вызывать выраженное разнонаправленное изменение в иммунном ответе, приводящее к полиморфизму клинических проявлений. Несмотря на достигнутый прогресс в изучении факторов клеточного и гуморального иммунитета у пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий (ВЗГ), динамика иммунного профиля на этапе купирования воспалительной реакции в половых органах у женщин остается актуальной и недостаточно исследованной проблемой [2,3,7]. В мировом масштабе проводится ряд научных исследований с целью повышения эффективности мероприятий по клинико-патогенетическому лечению и профилактике гинекологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных женщин [4,5,8]. В связи с этим, придаётся большое значение новому подходу определения основных особенностей, обоснованию причин развития отрицательных изменений в гинекологических органах, снижению риска формирования резистентности к АРВТ препаратам, усовершенствованию подходов

терапии и профилактики оппортунистических инфекций и сопутствующих синдромов, определению изменений в иммунной системе, повышению эффективности профилактических мероприятий, улучшающих качество жизни женщин и снижению осложнений гинекологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных женщин [8,9].

Цель исследования: оценить характеристику параметров иммунной системы у женщин с воспалительными заболеваниями гениталий на фоне ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы исследования: В связи с этим, нами проведено динамическое иммунологическое исследование показателей адаптивного и врожденного звена иммунитета, а также цитокинового профиля. Группа пациенток проспективного наблюдения (n=115) с воспалительным процессом органов гениталий была разделена на две подгруппы- 1-ю группу составили 99 женщин, получавшие АРВТ (86%), 2-ю группу составили 16 женщин, не получавшие АРВТ (14%). Полученные данные сопоставлены со значениями показателей иммунитета 30 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Результаты и обсуждения. Для определения состояния врожденного иммунитета у ВИЧ инфицированных женщин с воспалительным процессом органов гениталий мы изучали количественное содержание натуральных киллерных клеток (CD16+), фагоцитарную активность нейтрофилов, концентрацию комплемента С3, уровень СРБ и IFN γ . Как видно из таблицы 4.1. относительный уровень CD16+-клеток у женщин 1-й группы был ниже значений контрольной группы и составил в среднем $12,6 \pm 1,4\%$ против $13,7 \pm 1,1\%$ в контроле ($p < 0,01$), в то время как у женщин 2-й группы уровень киллерной активности был достоверно сниженным ($9,7 \pm 1,1\%$) относительно контрольной группы, ($p < 0,05$) и в 1,3 раза ниже значений 1-й группы, ($p < 0,001$). Наблюдалась та же динамика и в отношении абсолютных значений CD16+-клеток, ($p < 0,05$). Как известно, CD16+-клетки или НК-клетки — натуральные, или естественные, киллеры (natural killer cells) представляют гетерогенную популяцию лимфоцитов системы врожденного иммунитета. Они обладают естественной цитолитической активностью, способны продуцировать цитокины и хемокины и участвуют в противовирусном и противоопухолевом контроле организма.

НК-клетки широко распространены в организме, они обнаруживаются в селезенке, печени, в периферической крови, где их численность составляет 5—20% лимфоцитов, в небольшом количестве в лимфоузлах, в децидуальной оболочке матки.

Они относятся к короткоживущим клеткам: время их жизни составляет несколько дней, хотя в настоящее время обнаружено, что определенные НК-клетки могут персистировать в организме несколько месяцев. Сниженный уровень данных клеток свидетельствует о наличии неактивного воспалительного процесса, связанного с избытком инфекционного патогена, и тем самым свидетельствует о хронизации воспалительного процесса.

Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН)— это компонент системы неспецифической защиты организма. У обследованных женщин уровень фагоцитарной активности был

Таблица 1.

Показатели врожденного иммунитета у ВИЧ инфицированных женщин с воспалительным процессом гениталий.

Иммунологические показатели	Контрольная группа (n=30)	1-я группа, (n=99)	2-я группа, (n=16)
CD16+, %	$13,7 \pm 1,1$	$12,6 \pm 1,4^{\wedge}$	$9,7 \pm 1,1^*$
CD16+, abc	335 ± 19	$201 \pm 18^{\wedge}$	$513 \pm 23^*$
ФАН, %	$54,5 \pm 1,3$	$49,3 \pm 1,8^*$	$46,5 \pm 1,3^*$
С3комплемента, нг/мл	$33,7 \pm 1,1$	$47,3 \pm 1,6^{\wedge}$	$60,1 \pm 1,6^*$
СРБ, нг/мл	$4,8 \pm 0,6$	$7,1 \pm 1,0^*$	$12,4 \pm 1,1^*$
IFN γ , пг/мл	$24,3 \pm 1,4$	$16,2 \pm 1,0^*$	$13,8 \pm 0,7^*$

Примечания: *Значения достоверны по отношению к контрольной группе;

\wedge Значения достоверны по отношению к данным 2-й группы; ($p < 0,05 - 0,001$).

сниженным, причем более глубокий дефицит наблюдался у женщин не получавших АРВТ. Так, в среднем у ВИЧ инфицированных женщин, получавших АРВТ уровень ФАН составил в среднем $49,3 \pm 1,8\%$ против $54,5 \pm 1,3\%$ в контроле, $p < 0,05$ (рис.4.2). А у женщин 2-й группы уровень ФАН был ниже значений 1-й группы и достоверно ниже значений контрольной группы ($46,5 \pm 1,3\%$), $p < 0,01$. Отмечено, что больные с нарушениями фагоцитарной активности нейтрофилов страдают рецидивирующими инфекциями. Таким образом, при ВИЧ инфекции у женщин с воспалительным процессом органов малого таза наблюдается подавление фагоцитарной активности нейтрофилов с параллельным увеличением числа натуральных киллеров у женщин 1-й группы и снижением у женщин 2-й группы. Полученные данные могут свидетельствовать о срыве их генерации в зрелые формы клеток и дисбалансе их киллерной активности, что, наряду со срывом Т-клеточной иммунорегуляции содействует развитию хронической формы воспаления органов гениталий.

Комплемент— система белков, включающая около 20 взаимодействующих компонентов. Белки комплемента синтезируются в основном в печени. Система комплемента взаимодействует с другими гуморальными системами, активируемыми при воспалительных процессах, и способствует вовлечению этих систем в реакцию иммунного воспаления. Центральным компонентом этого протеолитического каскада-С3. Его активация путём расщепления представляет собой главную реакцию всей цепи активации комплемента. В результате активации системы комплемента происходит расщепление С3 компонента и изменение его уровня, что вызывает агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов.

В наших исследованиях уровень С3 компонента комплемента у ВИЧ инфицированных женщин, получавших АРВТ, был достоверно повышенным, составляя в среднем $47,3 \pm 1,6$ нг/мл, что в 1,4 раза выше значений контрольной группы, $p < 0,01$ (рис.1).

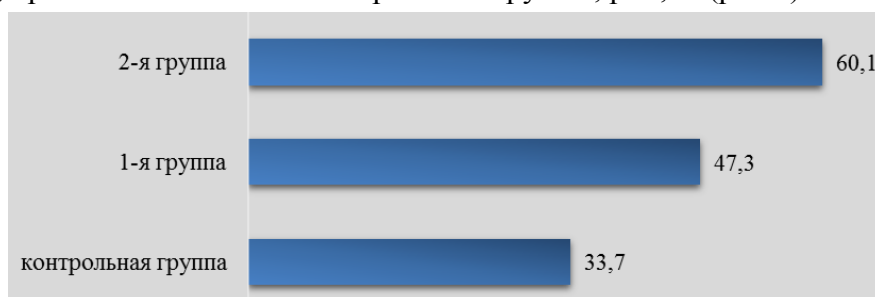


Рис. 1. Уровень С3 компонента комплемента у обследованных женщин.

Повышенный уровень С3 компонента комплемента обладает способностью вызывать миграцию нейтрофилов из костного мозга, и в таком случае быть причиной лейкоцитоза.

Большинство компонентов активны только в составе комплекса, при этом их активные формы способны существовать очень короткое время. Если в течение этого времени они не встретятся со следующим компонентом комплекса, то активные формы теряют связь с комплексом и становятся неактивными. Так, у ВИЧ инфицированных женщин с воспалительным процессом органов гениталий не получавших АРВТ, уровень С3 компонента комплемента был достоверно выше, чем у женщин 1-й группы ($p < 0,05$).

С-реактивный белок – это гликопротеин, вырабатываемый печенью и относящийся к белкам острой фазы воспаления. Под действием противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухолей – альфа и в особенности интерлейкина-6) его синтез увеличивается уже через 6 часов, а концентрация в крови возрастает в 10-100 раз в течение 24-48 часов после начала воспаления. СРБ участвует в активации комплемента.

Прогрессивное увеличение СРБ связано с активностью воспалительного процесса и степенью повреждения тканей.

Как видно из рисунка 2, уровень СРБ у женщин 1-й группы составил в среднем $7,1 \pm 1,0$ нг/мл, что достоверно выше, чем у женщин контрольной группы ($p < 0,01$). А у женщин 2-й группы – в 2,5 раза выше контрольных значений ($p < 0,01$). Такой уровень СРБ характерен

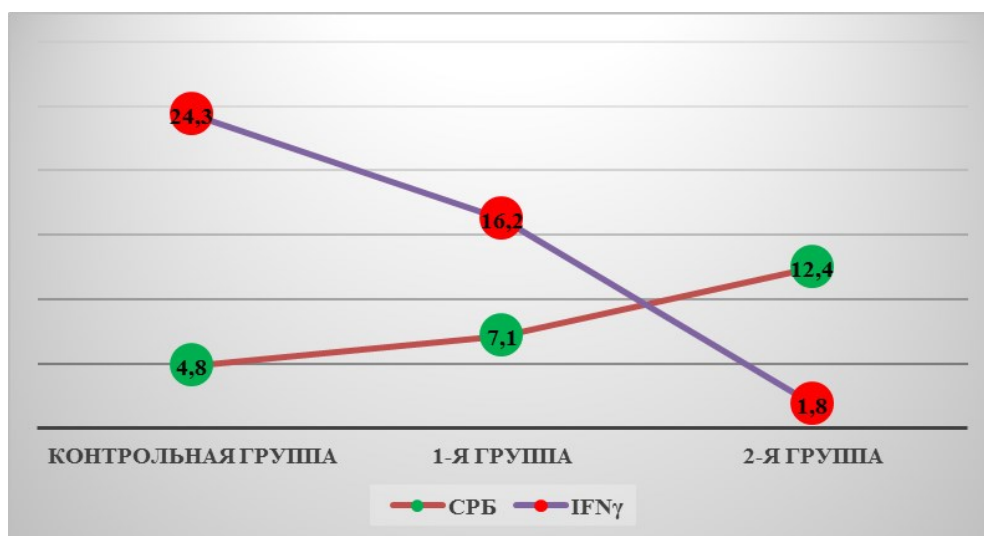


Рис. 2. Уровень СРБ и IFN γ у обследованных женщин

при хронических воспалительных процессах, который, по-видимому, отражает его генерализованный характер и в определенной мере некоторую недостаточность иммунной защиты. При хроническом характере патогенной инфекции организм уже не способен адекватно защитить себя несмотря

на то, что работают все механизмы саморегуляции на всех уровнях.

Анализ результатов проведенных нами исследований по изучению уровня IFN γ у обследованных женщин показал, что среднее значение в контрольной группе составляет $24,3 \pm 1,4$ пг/мл. У ВИЧ-инфицированных женщин этот показатель был ниже контрольных, причем в группе не получавших АРВТ практически в два раза ($p < 0,01$). (рис.2). Нарушение продукции ИФН γ , играющего важную роль в поддержании гомеостаза на уровне нейроиммуноэндокринных взаимодействий, является характерным для хронических воспалительных заболеваний органов малого таза и гениталий.

Таким образом, проведенные исследования по изучению параметров клеточного и врожденного иммунитета при воспалительном процессе органов гениталий у ВИЧ инфицированных женщин с и без АРВТ показали, что уровень натуральных киллерных клеток сопровождается пониженной активностью, что соответствует хронизации процесса. Однако, при длительном течении заболевания наблюдается выраженный дефицит киллерной активности, что, по-видимому, связано с повышением их локального уровня. Поскольку ведущим звеном иммунной защиты является фагоцитарное звено, ему принадлежит значительная роль в обеспечении реакций при воспалительных процессах. Недостаточная активность фагоцитоза оказалась характерной для всех обследованных пациенток и особенно для женщин 2-й группы, у которых снижение киллерной активности сочеталась со снижением интенсивности фагоцитоза. Снижение числа клеток у этой группы больных объясняется глубокой иммунодепрессией, вызванной вирусом. При этом, гуморальные факторы врожденного иммунитета, С3 компонент комплемента, а также уровень IFN γ , показали свою несостоятельность при длительном течении заболевания. Примечательно, что уровень СРБ не зависел от длительности течения заболевания и был достоверно повышенным, как у женщин 1-й группы, так и у 2-й группы.

Так, количество лейкоцитов у больных ВИЧ были достоверно снижены в обеих группах и составили соответственно $5,4 \pm 0,16$ мм³ и $4,1 \pm 0,31$ мм³ ($P < 0,01$) (табл.2). Количество лимфоцитов также достоверно ниже контрольных цифр в обеих наблюдаемых группах, но более низкие значения были у женщин 2-й группы ($p < 0,01$). Отмечается снижение числа наиболее значимых субпопуляций лимфоцитов, несущих фенотип CD3, причем наиболее выраженное снижение отмечено во второй группе пациентов на фоне ВИЧ. Как видно из табл.2, абсолютное значение Т-лимфоцитов у больных 1-й группы составил в среднем $0,53 \pm 0,032$ мм³, что почти в 2 раза ниже, чем у женщин контрольной группы ($P < 0,001$), а у женщин 2-й группы - $0,29 \pm 0,012$ мм³, что 2 раза ниже, чем у женщин 1-й группы ($P < 0,001$).

С наибольшей достоверностью ($p < 0,004$) снижено число CD4 клеток, преимущественно относящихся к Т-хелперам по сравнению со здоровыми лицами. Указанный фенотип яв-

Таблица 2.

Абсолютные показатели Т-клеточного иммунитета у обследованных ВИЧ пациенток с ВЗГ, (M±m).

Показатель	Контрольная группа (n=30)	1-я группа (n=99)	2-я группа (n=16)
Лейкоциты,	6,3± 0,18	5,4 ± 0,16*	4,1± 0,31*
Лимфоциты,	1,95 ± 0,06	1,22 ± 0,037*	0,8 ± 0,029*
CD3+	1,04 ± 0,04	0,53 ± 0,032*	0,29 ± 0,012*
CD4+	0,65 ± 0,03	0,25 ± 0,014*	0,12 ± 0,009*
CD8+	0,42 ± 0,02	0,21 ± 0,013*	0,108 ± 0,008*

Примечание: *- значения достоверны по отношению к группе контроля (P<0,01- 0,001)

ляется рецепторной мишенью для вируса иммунодефицита человека, а наиболее выраженное снижение числа этих клеток в присутствии двух высоко вирулентных вирусов связано с индицированием друг друга. В группе проходивших АРВТ на момент обследования близкое к нормальным показателям содержание CD4+ Т-лимфоцитов (29-30%) регистрировалось у 52,6% женщин, во 2-й группе таких пациенток было всего 4,7%.

Умеренное снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов (20-25%) наблюдалось у 29,33% женщин 1-й группы и у 69,4% женщин 2-й группы, что в целом соответствовало клинической стадии ВИЧ, которая была диагностирована у женщин в группах.

Низкое содержание CD4+ Т-лимфоцитов (19-14%) определялось у 6,7% пациенток 1-й группы и у 17,6% женщин 2-й группы. И, наконец, критически низкие показатели содержания CD4+ Т-лимфоцитов (менее 14%) отмечались только у 1,3% пациентки 1-й группы и у 8,20% женщин 2-й группы. При этом у женщин 1-й группы с низким содержанием CD4+ Т-лимфоцитов отмечалось развитие резистентности к противовирусным препаратам, что послужило поводом к смене схемы терапии.

Субпопуляция лимфоцитов CD8, обладающая преимущественно цитотоксической активностью, достоверно снижена в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией, не получавших АРВТ. В данном случае это связано, вероятно, с ингибирующими друг друга свойствами вирусов, либо с отсутствием способности ВИЧ связываться с фенотипом CD8 (рис. 3).

Таким образом, с помощью выделенных клинико-лабораторных критериев диагностики иммуносупрессии у ВИЧ инфицированных женщин с ВЗГ определяется тактика ведения у каждой отдельно взятой пациентки. Анализируя анамнестические факторы риска, данные инструментальных исследований и клинической симптоматики можно провести своевременную диагностику и, при необходимости, соответствующую коррекцию данной патологии у женщин. Практическое здравоохранение будет иметь возможность на основании иммунологической характеристики пациентки и имеющихся данных определить степень риска

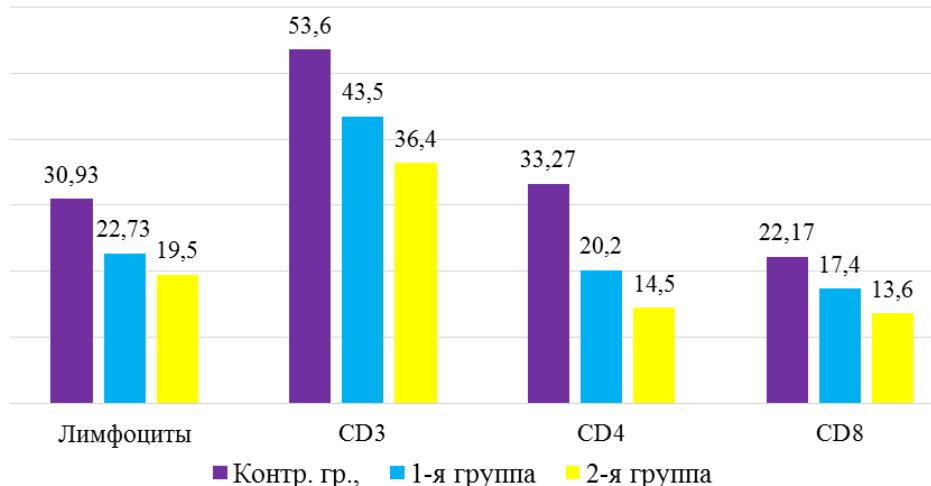


Рис. 3. Уровень субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+) у обследованных женщин

и динамику иммуносупрессии у ВИЧ инфицированных женщин, обратившихся к гинекологу по поводу воспалительных заболеваний гениталий.

Использованная литература:

1. Аглиуллина С.Т., Хасанова Г.Р., Мухарямова Л.М., Нагимова Ф.И. Многофакторность динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди женщин Республики Татарстан // Казанский медицинский журнал. - 2017. - Т. 98, № 3. - С. 440-445.
2. Аглиуллина С. Т., Хасанова Г. Р., Мухарямова Л. М., Анохин В. А. Анализ факторов риска заражения женщин ВИЧ-инфекцией // Медицинский Вестник Северного Кавказа. - 2017. - Т. 12, № 4. - С.374-378.
3. Даминов Т. А., Худайкулова Г. К. Динамика показателя CD4 лимфоцитов при естественном течении ВИЧ-инфекции у детей // Педиатрия. - 2014. - №3/4. - С. 75-77.
4. Дворак С.И., Крыга Л.Н., Виноградова Т.Н. Медико-социальные особенности «старения» эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2013. - Т. 5, № 4. - С.82-89.
5. Нарзуллаев Н.У., Хасанов С.А., Хомидов Ф.К. Иммунные нарушения у новорожденных и грудных ВИЧ-инфицированных детей с острым средним отитом // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2011. - №1-2. - С. 254-258.
6. Нарзуллаев Н.У. Микозы в структуре оппортунистических инфекций среднего уха у ВИЧ-инфицированных детей // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2011. - №7. - С. 56-58.
7. У. Х. Самибаева, Н. С. Якубова, К. С. Джураева, Р. М. Мухаммедов Основные клинико-эпидемиологические особенности больных с ВИЧ/СПИД // Вестник врача, № 2, 2019. С.92-96.
8. Л. А. Сафарова, Л. М. Абдуллаева Антиретровирусная терапия у ВИЧ-серопозитивных женщин во время беременности // Вестник врача, № 4 (101), 2021. С.141-144. DOI: 10.38095/2181-466X-20211014-141-144
9. Anglemyer A., Rutherford G.W., Horvath T. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples/ et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013.-P.567-569.
10. Bessinger R., Katendeb Ch., Gupta N. Multi-media campaign exposure effects on knowledge and use of condoms for STI and HIV/AIDS prevention in/ Evaluation and Program Planning. - 2004. - №27. - P.397-407.
11. Boisson E.V., Rodrigues L.C. Factors associated with HIV infection are not the same for all women // J Epidemiol Community Health. -2012. -№56. - P.103-108.
12. Olimova N.I., Ixtiyarova G.A., Nazarov S.E. Comparison of hiv-infected patients with coronavirus infection, the course of coronavirus in pregnant women // World Journal of Pharmaceutical Research, Volume 9, Issue 6, Article Received on 12 April 2020., p-252-258.
13. Olimova N.I., Nuraliyev N.A., Ixtiyarova G.A. Diagnostic Value Determination of Antibodies to Antigens of Micro-Organisms in Women with Inflammatory Diseases of the Pelvic Organs // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2020, 10(2): p-124-126.