



В. М. Лісовий,
А. І. Гарагатий

ПОКАЗНИКИ ІМУНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ЖІНОК З ГОСТРИМ ЦИСТИТОМ

Харківський національний
медичний університет

© Лісовий В. М., Гарагатий А. І.

Резюме. У статті представлено порівняльні результати дослідження імунологічного стану 133 жінок з гострим циститом, що лікувалися за допомогою фотохромної антисептики та традиційної антибіотикотерапії. Було встановлено відсутність значних розбіжностей в стані загальної імунорезистентності у хворих в залежності від виду лікування в порівнянні з контрольними значеннями здорових жінок, але показники місцевого імунітету у хворих після ФХА набували значень швидше і ближче до референсних порівняно з такими після антибіотикотерапії, що розцінено як аргумент на користь ФХА.

Ключові слова: *гострий цистит, фотохромна антисептика, антибіотикотерапія, імунітет, імуноглобуліни.*

Вступ

Наразі гострий цистит (ГЦ) є одним з найбільш поширених захворювань жінок репродуктивного віку [1, 2]. За даними ВООЗ у 2012 р. гострий цистит у жінок в Європі вийшов на друге місце за частотою після ГРВІ та є одним з захворювань, що найбільш часто зустрічаються, з приводу яких пацієнтки звертаються за медичною допомогою [4].

На поточний час основні успіхи в подоланні стійкості збудників до антибіотиків реалізуються за допомогою розробки нових лікарських препаратів і раціонального використання існуючих аж до повної відмови від антибіотиків в тих випадках, коли це можливо. У найближчій перспективі альтернативою антибіотикам можуть стати методики, що активно розроблюються – вакцинації, бактеріальної інтерференції, конкурентної взаємодії між близькородинними мікроорганізмами та ін., реальну ефективність яких ще належить оцінити [5].

Добре відомо, що імунологічний захист організму уявляє складно організовану і багатогранну функціональну систему, що інтегрує безліч кооперативно взаємопов'язаних біологічно активних субстанцій. Імунологічний гомеостаз як одна з кардинальних умов, що забезпечує можливість автономного існування людини в агресивному навколишньому середовищі, стійко привертає увагу дослідників.

Метою даного дослідження стало вивчення стану імунологічної реактивності і гормональний профіль пацієнток з ГЦ до та після лікування із застосуванням фотохромної антисептики (ФХА).

Матеріали та методи досліджень

Ефект ФХА полягає в наступному положенні. Виробляється прижиттєве забарвлення

клітин (мікроорганізмів) фотосенсибілізатором, що акумулюється безпосередньо в патогенному вогнищі і локальне монохроматичне опромінення, що частотно збігається з піком поглинання хромофором. Це активізує внутрішньоклітинне утворення перекисних радикалів і синглетного кисню, які порушують життєдіяльність клітин (мікроорганізмів, вірусів) шляхом пошкодження клітинних і лізосомальних мембран [3].

Як генератор монохроматичного електромагнітного випромінювання використано апарат лазерної терапії серії «Мустанг 2000 +» виробництва НПЛЦ «Техніка», укомплектований універсальною лазерною випромінюючою голівкою (КЛО1-2000) безперервного режиму випромінювання у видимому червоному спектрі (0,65 мкм) низької інтенсивності (5 мВт) .

Для доставки енергії лазерного випромінювання до місця впливу використана оптична урологічна насадка У-1, яка виконана з гнучкого матеріалу, має довжину 18–20 см і на кінці розсіювальну циліндричну область.

Технологія процедури була наступною. Сечовий міхур спорожняли за допомогою гнучкого катетеру і наповнювали його 150 мл 0,01 % розчину метиленової синьки.

Через 5 хвилин синьку евакуювали, промивали сечовий міхур і знову наповнювали його 100 мл фізіологічного розчину.

Після цього вводили в просвіт міхура оптичну урологічну насадку і здійснювали інсоляцію слизової оболонки протягом 10 хвилин . Стандартний курс лікування включав 5 щоденних процедур.

Результати досліджень та їх обговорення

Обстежено 133 пацієнтки з ГЦ у віковій категорії 19–47 років, яким в минулому застосували антибіототерапію (АБ).

Відповідно до дослідницького протоколу були виділені три клінічні групи. В першу групу (основну) включено 63 жінки, яким в якості основного лікувального компонента, застосовано оригінальну методику (ФХА). Другу групу (порівняльну) склали 70 пацієнок, які отримали традиційне антибактеріальне лікування – ципрофлоксацин 500 мг 2 прийоми на день – 10 днів.

Матеріалом стали проби крові з кубітальної вени (5,0 мл) і перша порція сечі (5,0-10,0 мл). Про стан клітинної ланки неспецифічної резистентності судили за параметрами лейкограми і фагоцитарних властивостей нейтрофілів. У плані гуморального компоненту імунітету визначали титр аглютиніну з тест-культурою кишкової палички і зміст сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G методом радіальної імунодифузії в агаровому гелі за G. Mancini et al. Контролювали склад Т- і В-лімфоцитів за розеткоутворенням Е-РОК і Е-АС та вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), як показника активності реакції антиген-антитіло.

Про місцевий імунітет судили за концентрацією IgA і sIgA в зразках сечі, за допомогою комерційних імуноферментних тест-систем «IgA загальний – ІФА - БЕСТ» та «sIgA – ІФА - БЕСТ», призначених для кількісного визначення IgA і sIgA в біологічних рідинах людини.

За одержаними результатами дослідження, клінічні параметри крові пацієнок з ГЦ практично не відрізнялися від аналогічних референсних показників здорових жінок, як за кількісним, так і за морфологічним складом.

Параметри крові пацієнок з ГЦ практично не відрізнялися від таких у здорових жінок. Мав місце подібний склад лейкоцитів ($(5,95 \pm 0,55) \times 10^9$ проти $(5,7 \pm 0,48) \times 10^9$ відповідно) і базових імунокомпетентних клітин, що визначають ємність факторів неспецифічного захисту і процеси елімінації чужорідних клітин і речовин – лімфоцитів ($(61,2 \pm 4,3)$ проти $(62,8 \pm 3,5)$ % відповідно) і сегментоядерних нейтрофілів ($(61,4 \pm 0,56)$ проти $(62,8 \pm 3,5)$ % відповідно).

Не виявлено суттєвих відхилень у жінок з ГЦ і з боку показників, що характеризують Т-клітинну ланку імунітету. Середній вміст популяції Т-лімфоцитів виявився практично аналогічним такому здорових пацієнок ($(69,38 \pm 0,87)$ проти $(70,07 \pm 0,72)$ % відповідно), що вказує на достатність функціонального резерву імунної системи організму.

Структура субпопуляції Т-лімфоцитів так само відповідала референсній конфігурації.

Встановлено, що у пацієнок з ГЦ, навіть під час розпаду клінічних проявів, параметри ФІ, ФЧ та КЗФ в крові практично не відрізняються від контрольних значень ($p > 0,05$). Це слугує додатковим свідченням на користь спро-

можності клітинних фагоцитарних реакцій неспецифічної резистентності організму при ГЦ і відсутності значущих порушень їх компенсаторних механізмів на тлі захворювання.

Разом з тим, фагоцитарна активність нейтрофілів сечі при піурії у пацієнок з ГЦ, виявилася явно нижчою, ніж в пробах крові. Так, показник питомої ваги нейтрофілів, які виявили фагоцитарну активність (ФМ) був істотно меншим, ніж аналогічний параметр крові – $(5,5 \pm 47,9)$ проти $(5,3 \pm 60,8)$ % відповідно ($p < 0,05$).

Зазначені явища, ймовірно, можуть бути пояснені механізмами дії антибіотиків (інгібування синтезу клітинної бактеріальної стінки, порушення утворення білків, нуклеїнових кислот, пошкодження цитоплазматичної мембрани шляхом блокування фосфоліпідних або білкових компонентів, зміни проникності клітинних мембран і мембранного потенціалу і т. д.). Зазначеними вище нюансами можна пояснити і більш істотне пригнічення фагоцитарних реакцій нейтрофілів (в першу чергу поглинаючої спроможності) саме у вогнищі запалення (піурія) у жінок з ГЦ, які приймали антибіотики напередодні розвитку цього захворювання, що може негативно позначитися як на його перебігу, так і на ефективності антибактеріального лікування.

Таким чином, прийом пацієнтками антибактеріальних препаратів в термін до 3 місяців перед розвитком ГЦ, поряд зі збільшенням пулу резистентних мікроорганізмів, може негативно відбитися (імовірно внаслідок цитотоксичної післядії) на фагоцитарній активності нейтрофілів у вогнищі запалення, в першу чергу на їх поглинальних здібностях, про що свідчить достовірне зменшення показників ФІ та ФЧ ($p < 0,05$). Це може слугувати одним з факторів торпідного перебігу захворювання та невдач антибактеріального лікування.

Для більш повноцінного судження про стан імунологічної резистентності у жінок з ГЦ, проведені прицільні дослідження, що дозволяють в якійсь мірі оцінити локальну бар'єрну функцію уротеліального покрову. Для цього в першій порції сечі (змив з уретри) визначили зміст плазмової (мономірної) і секреторної (димірної) форми імуноглобуліну А, який в основному асоційований з місцевим імунітетом слизових оболонок.

Результати дослідження зафіксували вкрай низькі концентрації досліджених імуноглобулінів в першій порції сечі здорових жінок і виражений індивідуальний розкид показників. Середній вміст для IgA склав – $(0,21 \pm 0,11)$ мкг/мл (від 0 до 0,51 мкг/мл; Me – 0,20 мкг/мл); для його секреторної форми – $(0,11 \pm 0,08)$ мкг/мл (від 0 до 0,27 мкг/мл; Me – 0,10 мкг/мл); співвідношення sIgA/IgA – 0,50.



У жінок з ГЦ спостерігалася явно виражена тенденція до підвищення вмісту досліджених імуноглобулінів в першій порції сечі (змив з уретри), що свідчило на користь активації місцевих імунних механізмів уротеліальної вистилки в результаті запального процесу.

Особливо зросли концентрації секреторного імуноглобуліну А, якому надається ключова роль в забезпеченні захисту слизових покривів від чужорідних агентів.

Середній показник IgA у жінок з ГЦ виявився практично в два рази вище, ніж аналогічний референсний – $(0,49 \pm 0,17)$ мкг/мл (від 0,13 до 0,85 мкг/мл; Me – 0,45 мкг/мл); рівень sIgA зріс більш істотно (в 7 разів, $p < 0,05$) – $(0,71 \pm 0,25)$ мкг/мл (від 0,28 до 1,12 мкг/мл; Me – 0,68 мкг/мл). Співвідношення sIgA/IgA змінилося на користь переважання секреторної форми імуноглобуліну – 1,51.

Порівняльна динаміка показників імуноглобулінів в крові та сечі у спостережуваних жінок показала, що при гострому циститі в основному задіяні захисні механізми місцевого мукозального імунітету, що маркуються посиленням утворенням секреторного імуноглобуліну А, що з одного боку свідчить про локальний характер запального процесу, з іншого – про збереження протекторної функції слизових покривів при спорадично виниклому запальному процесі.

На тлі застосування як ФХА, так і АБ сталося явне зниження вмісту мономерної і секреторної форми IgA в першій порції ранкової сечі у пацієток з ГЦ, що знаменувало собою нівелювання запального процесу в сечовому міхурі. За вказаними параметрами порівнювані лікувальні методики в основному показали однотипні результати. Тим не менше, після

ФХА середні концентрації та співвідношення імуноглобулінів виявилися більше наближеними до референсних контрольних значень, ніж при АБ, що свідчить про нормалізацію гомеостатичних параметрів мукозального імунітету.

У разі ФХА спостерігалася пропорційне вихідному підвищенню зменшення концентрацій як мономерної, так і димерної форми IgA – від $(0,52 \pm 0,18)$ до $(0,25 \pm 0,12)$ мкг/мл (контроль – $(0,21 \pm 0,11)$ мкг/мл) і від $(0,75 \pm 0,26)$ до $(0,18 \pm 0,14)$ мкг/мл (контроль – $(0,11 \pm 0,08)$ мкг/мл) відповідно. У випадку з АБ мало місце більш виражене зниження концентрації секреторного IgA – від $(0,68 \pm 0,24)$ до $(0,30 \pm 0,18)$ мкг/мл, в той час як зміст його мономерної варіанти змінився менш значуще – від $(0,47 \pm 0,16)$ до $(0,38 \pm 0,18)$ мкг/мл.

Висновки

Після лікування АБ частіше спостерігався залишковий підвищений вміст досліджених імунних білків у сечі (особливо мономерної форми IgA), ніж при ФХА, що свідчило про збереження (у частини жінок) напруженості реакцій місцевого мукозального імунітету. В основному це відповідало більш повільним темпам регресії запальних змін у слизовій сечового міхура і підвищеній зустрічальності залишкової бактеріурії після лікування АБ (селекція резистентних збудників), що служить додатковим аргументом на користь ефективності ФХА.

Будь-яких істотних відхилень у клінічних та імунологічних параметрах крові при використанні зазначених методик зафіксовано не було, що підтверджує переважно локальний характер запального процесу та залученість місцевих захисних механізмів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cost effectiveness of management strategies for urinary tract infections: results from randomized controlled trial / D. Turner et al. // *British Medical Journal*. – 2010. – 340. – P. 346-350.
2. Mancini G. Immunolochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A.O. Garbonara, J.P. Harems // *Immunochemical*. – 1965. – Vol. 2. – P. 235-248.
3. Stein G.E. Urinary bactericidal activity of single doses (250, 500, 750 and 1000 mg) of levofloxacin against fluoroquinolone-resistant strains of *Escherichia coli* / G. E. Stein, S.L. Schooley and D.P. Nicolau // *Int. J. Antimicrob Agents*. – 2008. – 32(4). – P. 320-325.
4. Wilson B. C. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy / B. C. Wilson, M. S. Patterson // *Phys Med Biol*. – 2008. – May 7 - 53 (9): R61-109. Epub 2008, Apr 9.
5. Zalewska-Piatek B. Urinary Tract Infections of *Escherichia coli* Strains of Chaperone-Usher System / B. Zalewska-Piatek // *Polish Journal of Microbiology*. – 2011. – Vol. 60 (4). – P.279-285.

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНО-
РЕЗИСТЕНТНОСТИ
У ЖЕНЩИН С ОСТРЫМ
ЦИСТИТОМ

*В. Н. Лесовой,
А. И. Гарагатый*

Резюме. В статье представлены сравнительные результаты исследования иммунологического состояния 133 женщин с острым циститом, лечившихся с помощью фотохромной антисептики и традиционной антибиотикотерапии. Было установлено отсутствие значимых различий в состоянии общей иммунорезистентности у больных в зависимости от вида лечения по сравнению с контрольными значениями здоровых женщин, но показатели местного иммунитета у больных после ФХА приобретали значений быстрее и ближе к референсных по сравнению с таковыми после антибиотикотерапии, что расценено как аргумент в пользу ФХА.

Ключевые слова: *острый цистит, фотохромная антисептика, антибиотикотерапия, иммунитет, иммуноглобулины.*

IMMUNORESISTANCE
IN WOMEN WITH
ACUTE CYSTITIS

*V. M. Lesovoy,
A. I. Garagaty*

Summary. In the article below there are results of immunology status research of 133 women with acute cystitis, treated with photodynamic therapy and traditional antibiotic therapy.

There was no significant difference in immunoresistance state of patients according to the method of treatment comparing to with control significations of healthy women. Still, the local immunity significations in patients after photodynamic therapy were closer to the references, which were considered as a pro-argument for photodynamic therapy.

Key words: *acute cystitis, photodynamic therapy, immunity, immunoglobulines.*