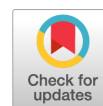


ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ И ЛОКАЛЬНОМ КРОВОТОКАХ У ПАЦИЕНТОК С ПЕРВИЧНЫМ ВАРИКОЗОМ ВЕН МАЛОГО ТАЗА



М.А. Даренская¹, А.А. Семендяев², Д.А. Ступин^{1,2}, С.И. Колесников¹, Н.В. Семенова¹, К.В. Пестерев², Колесникова Л.И.¹

¹ ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия

² ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, Россия

Резюме. Проблема варикоза вен малого таза (ВВМТ) у женщин крайне актуальна по причине тесной связи с репродуктивными нарушениями и рецидивом заболевания. Несмотря на проводимые исследования в данной области, результаты анализа реактивности иммунных реакций при ВВМТ достаточно противоречивы, и, в основном, касаются общих механизмов. Изучение клеточно-опосредованных и гуморальных компонентов адаптивного иммунитета позволит оценить интенсивность и динамику прогрессирования варикозного изменения вен, а также возможность использования показателей иммунного статуса для оптимизации диагностики и иммунологической коррекции. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей показателей клеточного и гуморального иммунитета в периферическом (локтевая) и локальном (яичниковая) венозных бассейнах у женщин с легкой и среднетяжелой формами ВВМТ. В исследовании приняли участие 142 женщины репродуктивного возраста (средний возраст — $37,2 \pm 7,1$ лет) с диагнозом ВВМТ легкой (I группа) ($n = 79$) и среднетяжелой (II группа) ($n = 63$) формы. В качестве контроля использовались данные 30 практически здоровых женщин (средний возраст $33,5 \pm 6,3$ года). Для идентификации субпопуляций лимфоцитов использовали метод проточной цитофлуориметрии. Функциональное состояние гуморального звена иммунитета оценивали путем определения концентрации иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM методом радиальной иммунодиффузии в геле. Согласно нашим данным, у пациенток I группы изменения были зарегистрированы только в локальном кровотоке — в виде значительной лимфоцитопении (снижение уровня $CD3^+$ и $CD4^+$ лимфоцитов). У пациенток II группы изменения были более выраженными: повышенные значения лимфоцитов, $CD3^+$, $CD4^+/CD8^+$, IgA и более низкие уровни IgM, IgG в периферическом кровотоке; высокое среднее число лейкоцитов, лимфоцитов, IgA и сниженные концентрации $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$, IgM и IgG в локальном. Можно заключить, что при легкой степени тяжести ВВМТ, изменения показателей в локальном кровотоке являются первичными и характеризуются нарушениями в клеточном звене иммунитета. С увеличением тяжести заболевания компенсаторные возможности организма снижаются, что проявляется выраженным комбинированным иммунодефицитом на уровне локального кровотока и менее выраженными проявлениями

Адрес для переписки:

Даренская Марина Александровна
664003, Россия, г. Иркутск ул. Тимирязева, 16, ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека.
Тел.: 8 964 227-52-72 (моб.).
E-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Contacts:

Marina A. Darenskaya
664003, Russian Federation, Irkutsk, Timiryaseva str., 16, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems.
Phone: +7 964 227-52-72 (mobile).
E-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Для цитирования:

Даренская М.А., Семендяев А.А., Ступин Д.А., Колесников С.И., Семенова Н.В., Пестерев К.В., Колесникова Л.И. Показатели клеточного и гуморального иммунитета в периферическом и локальном кровотоках у пациенток с первичным варикозом вен малого таза // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 2. С. 355–362. doi: 10.15789/2220-7619-CAH-2108

Citation:

Darenskaya M.A., Semendyaev A.A., Stupin D.A., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Pesterev K.V., Kolesnikova L.I. Cellular and humoral immune parameters in the peripheral and local blood flow in patients with primary pelvic varicose // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 2, pp. 355–362. doi: 10.15789/2220-7619-CAH-2108

на уровне периферии. Данные результаты могут способствовать более точной оценке интенсивности и динамики прогрессирования варикозного изменения вен малого таза с целью оптимизации диагностики и иммунологической коррекции.

Ключевые слова: варикоз вен малого таза, женщины, иммунитет, иммуноглобулины, локальный кровоток, системный кровоток, яичниковые вены.

CELLULAR AND HUMORAL IMMUNE PARAMETERS IN THE PERIPHERAL AND LOCAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH PRIMARY PELVIC VARICOSE

Darenskaya M.A.^a, Semendyaev A.A.^b, Stupin D.A.^{a,b}, Kolesnikov S.I.^a, Semenova N.V.^a, Pesterev K.V.^b, Kolesnikova L.I.^a

^a Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

^b Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

Abstract. Pelvic varicose veins (PVV) in women is of extremely high relevance due to a close relationship with reproductive disorders and disease relapse. Despite on research in the field, the results of the analysis on immune reactivity in PVV are rather contradictory, and mainly relate to general mechanisms. The study of cell-mediated and humoral arms of adaptive immunity will allow us to assess an intensity and dynamics of PVV progression as well as a potential for using immune status parameters to optimize diagnosis and immunological correction. The aim of this study was to assess characteristics of cellular and humoral immunity in peripheral (ulnar) and local (ovarian) venous pools in women with mild and moderate PVV. The study involved 142 women of reproductive age (mean age — 37.2 ± 7.1 years) with diagnosed PVV — mild (Group 1) ($n = 79$) and moderate (Group 2) ($n = 63$) forms. Data from 30 apparently healthy women (mean age 33.5 ± 6.3 years) were in control group. Flow cytometry was used to identify lymphocyte subsets. The functional state of the humoral immunity was assessed by measuring concentration of immunoglobulins IgA, IgG, IgM by using radial immunodiffusion in the gel. According to our data obtained, patients in group 1 had changes found only in the local blood flow such as prominent lymphocytopenia (decreased level of CD3⁺ and CD4⁺ lymphocytes). Patients in group 2 were featured with more pronounced changes: increased lymphocyte level, CD3⁺, CD4⁺/CD8⁺, IgA and lower levels of IgM, IgG in peripheral blood; high average leukocyte and lymphocyte count, IgA and reduced levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, IgM and IgG in the local area. It can be concluded that altered parameters in the local blood flow are of primary origin in mild PVV being characterized by disturbed cellular immune arm. Along with increasing disease severity, the host compensatory capabilities decline, which is manifested by pronounced combined immunodeficiency at the level of local blood flow less evident at peripheral level. These results may contribute to a more accurate assessment of intensity and dynamics of PVV progression to optimize diagnostics and immunological correction.

Key words: varicose veins of the small pelvis, women, immunity, immunoglobulins, local circulation, systemic circulation, ovarian veins.

Введение

Проблема варикоза вен малого таза (ВВМТ) у женщин крайне актуальна по причине тесной связи с репродуктивными нарушениями и рецидивом заболевания [17]. Симптоматика ВВМТ отличается характерными признаками: варикозными изменениями вен малого таза, наличием хронических тазовых болей, гемодинамическими нарушениями, кровотечениями [11]. Развитие ВВМТ обусловлено возрастом, наследственностью, малоподвижным образом жизни пациентки, наличием в анамнезе многочисленных беременностей, вредных привычек [14, 17, 19]. Ключевым звеном перестройки венозных стенок является повреждение эндотелия сосудов, обусловленное влиянием атерогенных факторов и хронической эндотоксической агрессии вследствие воспалительного процесса [10]. Дисфункция эндотелия, ассоциированная с указанными факторами, характеризуется

существенной разницей между синтезом вазодилатирующих, ангиопротективных и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных компонентов эндотелия [13]. Важным компонентом воспалительных реакций при данной патологии является недостаточность работы системы иммунитета [1, 10, 11]. Дисрегуляция иммунного ответа возможна как на системном, так и на локальном уровнях [8]. Иммунологическая дисфункция и нарушение иммунного надзора за воспалительным процессом имеет место в стенках вен малого таза, что способствует варикозной трансформации сосудов и в конечном итоге обуславливает течение заболевания [1, 18]. Несмотря на проводимые исследования в данной области, результаты анализа иммунных реакций при ВВМТ достаточно противоречивы и в основном касаются общих механизмов [11, 20]. Можно предположить, что изучение клеточно-опосредованных и гуморальных компонентов иммунитета позволит оценить интенсивность и динамику

прогрессирования варикозного изменения вен, а также возможность использования показателей иммунного статуса для оптимизации диагностики и иммунологической коррекции.

На основании вышеизложенного, целью настоящего исследования было изучение особенностей показателей клеточного и гуморального иммунитета в периферическом (локтевая) и локальном (яичниковая) венозных бассейнах у женщин с легкой и среднетяжелой формами ВВМТ.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 142 пациентки с ВВМТ, диагноз которого был верифицирован на этапе клинично-инструментального обследования и окончательно подтвержден гистологически. Обследование включало ультразвуковое ангиосканирование тазовых вен и лечебно-диагностическую лапароскопию. Все больные ВВМТ были сопоставимы по возрасту, жалобам, гинекологической и экстрагенитальной патологии. В зависимости от степени тяжести варикозного процесса малого таза, больные были распределены на две группы: I группа включала пациенток с легкой степенью тяжести варикозного процесса ($n = 79$); II группа — со среднетяжелой степенью ($n = 63$).

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых женщин, которым была выполнена хирургическая стерилизация лапароскопическим доступом на основе добровольного согласия.

Критериями включения в группы пациенток с ВВМТ и контрольную группу явились: женский пол, репродуктивный возраст (20–45 лет), информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в группу пациенток с ВВМТ явились: подтвержденный диагноз — первичного ВВМТ по результатам ультразвукового исследования с дуплексным ангиосканированием. Критериями исключения из группы пациенток с ВВМТ явились: наличие сопутствующей соматической патологии, гинекологических заболеваний и органических поражений в малом тазу.

Критериями включения в контрольную группу явились: отсутствие на момент обследования острого заболевания или обострения хронических заболеваний, отсутствие патологии венозной системы.

Критерии исключения для обеих групп: беременность, прием в течение последних 6 месяцев препаратов венотонизирующего, ангиопротективного, антиоксидантного действия или синтетических аналогов женских половых гормонов (гормональные контрацептивы).

Стадийность варикозной трансформации вен при первичном ВВМТ установлена на основании результатов дуплексного ангиосканирования [5, 6]. В качестве критериев степени тяжести ВВМТ были использованы эхографические признаки яичниковых вен, бассейн которых является приоритетным в осуществлении оттока крови из малого таза у женщин. Оценку наличия варикозного расширения вен малого таза проводили на аппарате Voluson GE10 Healthcare (Австрия), с использованием конвексного датчика 4–8 МГц и вагинального датчика 7 МГц. Ультразвуковыми критериями ВВМТ считали эктазию венозных сплетений малого таза более 5 мм в сочетании с ретроградным кровотоком продолжительностью более 0,5 с, регистрируемым при проведении пробы Вальсальвы в режиме цветового доплеровского картирования. Всем пациенткам под 3D-видеоизображением с использованием оборудования фирм «Cooper surgical» (США) и «Laser optic system» (США-Германия) была выполнена лапароскопия, в процессе которой для оценки степени тяжести варикоза малого таза применяли ретроградную гемодинамическую пробу (патент на изобретение) [7], позволяющую регистрировать венэктазии в венозных сплетениях малого таза и выполнить биопсию варикозно-измененных участков вен для гистологической верификации диагноза.

Всем пациенткам проведено комплексное иммунологическое обследование с оценкой иммунного статуса периферической крови (локтевая вена) и локального кровотока малого таза (бассейн яичниковых вен). Кровь забирали натощак с 8:00 до 9:00 часов утра. Определяли количественные и функциональные показатели клеточного звена иммунитета: абсолютное и относительное число лимфоцитов, экспрессию поверхностных лимфоцитарных антигенов CD3⁺ (Т-лимфоциты), CD4⁺ (Т-хелперы), CD8⁺ (Т-супрессоры) и CD19⁺ (В-лимфоциты). Для идентификации субпопуляций лимфоцитов использовали моноклональные антитела и проточный цитофлуориметр фирмы Becton Dickinson (США). Также рассчитывали иммунореактивный индекс как соотношение процентного содержания Т-хелперов и Т-супрессоров (CD4⁺/CD8⁺). Состояние гуморального звена иммунитета оценивали путем определения концентрации иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM методом радиальной иммунодиффузии в геле [15].

Получение информированного согласия на участие в исследовании было обязательной процедурой при включении женщин в одну из групп. Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Выписка из протокола заседания № 3.1 от 26.10.2012).

Данная работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, Иркутск.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., R США). Описательная статистика полученных данных представлена в виде медиан (Me), первой и третьей квартилей (Q1; Q3) с указанием абсолютных значений и процентов. Сравнение межгрупповых различий выполнено с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

Анализ показателей клеточного иммунитета у пациенток с ВВМТ обнаружил значимые различия в среднем количестве лимфоцитов в периферической крови в зависимости от степени

тяжести заболевания: повышенное их количество во II группе в сравнении с контролем ($p = 0,038$) и I группой ($p = 0,040$) (табл. 1).

У пациенток II группы в периферической крови также отмечались более высокие значения субпопуляций $CD3^+$ ($p = 0,045$) и соотношения $CD4^+/CD8^+$ ($p = 0,047$) относительно контроля (табл. 1). Оценка гуморального звена иммунитета в периферическом кровотоке показала значимое повышение уровня IgM у пациенток II группы в сравнении с контролем ($p = 0,015$) (табл. 1). Концентрация IgM снижалась во II группе в сравнении с контролем ($p = 0,040$) и I группой ($p = 0,030$). Уровень IgG претерпевал сходные изменения во II группе: установлены более низкие значения в сравнении с контролем ($p = 0,019$) и I группой ($p = 0,020$) (табл. 1). В отношении остальных показателей (среднее количество лейкоцитов, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$) статистически значимых изменений в исследуемых группах выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Анализ клеточного и гуморального звеньев иммунитета в периферическом кровотоке у пациенток с ВВМТ (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Table 1. Analysis of peripheral blood cellular and humoral immunity in PVI patients (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показатели Parameters	Контроль Control n = 30 (1)	Пациентки с ВВМТ (I группа) PVI patients (group 1) n = 79 (2)	Пациентки с ВВМТ (II группа) PVI patients (group 2) n = 63 (3)	P, критерий Манна–Уитни P, Mann–Whitney criterion
Клеточное звено иммунитета Cellular immunity				
Лейкоциты, × 10⁹ Leukocytes, × 10 ⁹	5592 (4790; 5831)	6179 (5868; 6593)	6731 (6326; 7155)	
Лимфоциты, × 10⁹ Lymphocytes, × 10 ⁹	1659 (1430; 1860)	1768 (1672; 1812)	2050 (1895; 2110)	P_{1-3} P_{2-3}
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	28% (24; 31)	31,5% (27; 35)	33% (28; 37)	
CD3⁺, %	53,42 (51,6; 56,3)	54,36 (51,7; 57,2)	56,83 (52,9; 58,5)	P_{1-3}
CD4⁺, %	36,5 (35,7; 37,6)	36,9 (36,1; 37,4)	37,5 (36,8; 38,1)	
CD8⁺, %	27,3 (24,5; 30,7)	26,8 (22,8; 32,3)	25,8 (20,6; 31,5)	
CD4⁺/CD8⁺	1,19 (1,08; 1,3)	1,22 (1,1; 1,32)	1,29 (1,15; 1,47)	P_{1-3}
CD19⁺, %	11,4 (10,7; 11,8)	11,2 (10,5; 11,6)	11 (10,3; 11,2)	
Гуморальное звено иммунитета Humoral immunity				
IgA, г/л IgA, g/L	3,14 (2,9; 3,3)	3,32 (3,1; 3,5)	3,39 (3,2; 3,5)	P_{1-3}
IgM, г/л IgM, g/L	1,05 (0,9; 1,3)	1,03 (0,8; 1,4)	0,85 (0,7; 1,0)	P_{1-3} P_{2-3}
IgG, г/л IgG, g/L	14,58 (13,92; 15,36)	14,25 (13,06; 15,07)	10,21 (9,52; 10,93)	P_{1-3} P_{2-3}

Примечание. p — статистически значимые различия между группами.

Note. p — significant inter-group differences.

Результаты исследования содержания показателей иммунитета в локальном кровотоке малого таза представлены в табл. 2.

Оценка параметров клеточного иммунитета в локальном кровотоке у пациенток с ВВМТ показала значимость различий в среднем количестве лейкоцитов во II группе относительно первой ($p = 0,04$) (табл. 2). Процентное соотношение лимфоцитов также возрастало во II группе относительно контроля ($p = 0,010$). Уровень субпопуляций $CD3^+$ снижался у пациенток 1 ($p = 0,045$) и 2 ($p = 0,030$) групп относительно контроля (табл. 2). При этом значения $CD4^+$ также снижались в 1 ($p = 0,045$) и 2 ($p = 0,030$) группах относительно контрольных значений (табл. 2). Соотношение $CD4^+/CD8^+$ снижалось только во II группе относительно контроля ($p = 0,040$) (табл. 2). Оценка гуморального звена иммунитета в локальном кровотоке показала значимое повышение уровня IgA у пациенток II группы

в сравнении с контролем ($p = 0,046$). Отмечены более низкие значения концентраций IgM и IgG во II группе в сравнении с контролем ($p = 0,010$ и $p = 0,026$) и I группой ($p = 0,028$ и $p = 0,014$).

Обсуждение

Согласно нашим данным, начало формирования ВВМТ (легкая степень тяжести ВВМТ) характеризовалось умеренными изменениями показателей системы иммунитета, что проявлялось лимфоцитопенией (снижением уровня $CD3^+$ и $CD4^+$ лимфоцитов) в локальном кровотоке. Показатель $CD3^+$ отражает абсолютное количество Т-лимфоцитов, отвечающих за иммунный надзор за антигенным гомеостазом в организме [4]. $CD4^+$ -клетки являются неотъемлемой частью иммунной системы [4, 8]. Так, являясь ко-рецептором рецептора Т-клеток (TCR), помогает последнему взаимодействовать с антигенпрезен-

Таблица 2. Анализ клеточного и гуморального звеньев иммунитета в бассейне вен малого таза у пациенток с ВВМТ (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Table 2. Analysis of small pelvis veins basin cellular and humoral immunity in PVI patients (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показатели Parameters	Контроль Control n = 30 (1)	Пациентки с ВВМТ (I группа) PPI patients (group 1) n = 79 (2)	Пациентки с ВВМТ (II группа) PPI patients (group 2) n = 63 (3)	P, критерий Манна-Уитни P, Mann-Whitney criterion
Клеточное звено иммунитета Cellular immunity				
Лейкоциты, $\times 10^9$ Leukocytes, $\times 10^9$	7253 (7160; 7538)	8022 (7849; 8193)	8327 (8150; 8683)	p_{1-3}
Лимфоциты, $\times 10^9$ Lymphocytes, $\times 10^9$	1842 (1768; 2051)	1933 (1844; 2069)	2053 (1920; 2142)	
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	30,8 (25,7; 36,1)	33,5 (25,7; 36,1)	35,7 (30,2; 39,4)	p_{1-3}
$CD3^+$, %	58,1 (55,8; 63,1)	46,5 (41,9; 50,2)	42,7 (38,5; 46,3)	p_{1-2} p_{1-3}
$CD4^+$, %	37,9 (36,5; 38,6)	33,1 (31,4; 35,3)	32,5 (29,4; 36,2)	p_{1-2} p_{1-3}
$CD8^+$, %	26,8 (25,3; 27,7)	25,5 (24,8; 36,5)	24,7 (23,9; 25,4)	
$CD4^+/CD8^+$	1,31 (1,10; 1,26)	1,29 (1,3; 1,7)	1,21 (1,25; 1,34)	p_{1-3}
$CD19^+$, %	11,6 (11,0; 12,2)	10,9 (10,2; 10,26)	10,8 (10,1; 11,2)	
Гуморальное звено иммунитета Humoral immunity				
IgA, г/л IgA, g/L	3,20 (3,16; 3,24)	3,41 (3,34; 3,46)	3,52 (3,48; 3,57)	p_{1-3}
IgM, г/л IgM, g/L	1,09 (1,02; 1,16)	0,98 (0,95; 1,07)	0,72 (0,66; 0,79)	p_{1-3} p_{2-3}
IgG, г/л IgG, g/L	15,75 (15,69; 15,80)	15,10 (15,02; 15,18)	9,53 (9,45; 10,10)	p_{1-3} p_{2-3}

Примечание. p — статистически значимые различия между группами.

Note. p — significant inter-group differences.

тирующими клетками, запуская, таким образом, ряд механизмов, способствующих реализации основной защитной функции [4]. Снижение данных параметров в локальном кровотоке женщин с ВВМТ, может указывать на первичную недостаточность системы клеточного иммунитета при легком течении заболевания. В периферическом кровотоке данной когорты женщин изменений выявлено не было.

При среднетяжелой степени ВВМТ имели место более выраженные изменения показателей системы иммунитета, как на локальном, так и на системном уровнях. Причем, если в периферическом кровотоке в клеточном звене отмечались повышенные уровни общего количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов и иммунореактивного индекса, то в локальном кровотоке изменения носили уже более депрессивный характер в виде падения концентраций данных параметров и соотношения $CD4^+/CD8^+$.

Выяснение патогенетических механизмов нарушений венозной гемодинамики области таза у женщин до сих пор изучено недостаточно. Большинство исследований свидетельствует о мультифокальном происхождении изменений в стенке вены [1, 18]. Данное явление заключается в том, что заболевание может стартовать в любом отделе поверхностной венозной системы и начало патологического процесса возможно в нескольких участках одновременно [1, 16]. Это связывают с нарушениями регуляции деградации внеклеточного матрикса, видоизменениями его составляющих — эластина и коллагена, снижением объема гладкомышечных клеток [9]. Особая роль отводится иммунной дисрегуляции в развитии данного процесса. Так, отмечено, что помимо вышеперечисленных нарушений, в варикозно-расширенных венах имеет место выраженная активация лейкоцитов, которая сопровождается избыточным выделением активных форм кислорода, активацией протеазы и деградацией гладкомышечных клеток [1, 2, 6, 12].

Таким образом, повышение общего количества лейкоцитов и лимфоцитов в локальном кровотоке у пациенток с ВВМТ выглядит вполне закономерным явлением. Кроме того, локальный кровоток у пациенток со среднетяжелым течением характеризовался дальнейшим снижением уровня $CD3^+$ лимфоцитов в сравнении с легким течением ВВРТ, а также аналогичными низкими значениями Т-хелперов, как и в при предыдущей стадии.

При среднетяжелом течении у пациенток также наблюдалось снижение иммунореактивного индекса ($CD4^+/CD8^+$). Поскольку соотношение $CD4^+/CD8^+$ является одним из важнейших показателей функции адаптивного иммунитета, то снижение этого индекса у больных с ВВМТ может свидетельствовать о дисбалансе

двух важных субпопуляций Т-лимфоцитов — Т-хелперов и Т-супрессоров. Венозная недостаточность сопровождается развитием активного воспалительного процесса, с превалированием провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, что провоцирует развитие явлений гипертрофии в стенке вен [20]. Нарушение целостности эндотелия, регистрируемое при варикозе, также вызывает инфильтрацию лейкоцитами, их активацию и воспаление, что приводит к дальнейшему повреждению венозной стенки, фиброзу и, как следствие, прогрессированию варикозного расширения [1, 20]. Одновременно, моноциты и макрофаги мигрируют в стенку вены и клапанов, а венозный застой вызывает высвобождение провоспалительных интерлейкинов этими клетками. При этом значительные нарушения в клеточном звене системы иммунитета в локальном кровотоке сопровождались компенсаторными системными реакциями (повышенные показатели $CD3^+$ и $CD4^+/CD8^+$).

Резюмируя изложенное выше, можно говорить о более выраженной дисрегуляции иммунитета в локальном кровотоке, чем в периферическом, у пациенток со среднетяжелым течением ВВРТ.

Гуморальное звено иммунитета в данном случае отличалось более схожими изменениями в обоих видах кровотока. Так, определение концентрации основных сывороточных иммуноглобулинов (IgA, M, G) показало развитие дисгаммаглобулинемии в виде однонаправленного роста IgA с противоположной динамикой продукции IgM и IgG — снижением от I к II степени тяжести патологического процесса. Указанные изменения могут подтверждать наличие дисрегуляторных процессов в гуморальном звене иммунитета у пациенток. Характерной особенностью иммунного ответа гуморального типа является выработка антител, которые одновременно являются эффекторами В-звена иммунной системы [8]. Подавление иммунных резервов на локальном и системном уровнях при наличии различного рода антигенных раздражителей может проявляться персистенцией микробных и бактериальных антигенов с формированием хронического рецидивирующего воспаления в бассейне яичниковых вен малого таза. При этом снижение количества иммуноглобулинов может свидетельствовать о повышенном образовании патологических циркулирующих комплексов, повреждающих собственные микроструктуры с образованием серии аутоантигенов, инициирующих формирование аутоагрессивных антител [3].

Заключение

Можно заключить, что развитие ВВМТ у женщин связано с комплексом патологических изменений, ассоциирующихся с иммуно-

логическими факторами. При легкой степени тяжести ВВМТ, изменения в локальном кровотоке являются первичными и характеризуются нарушениями в клеточном звене иммунитета. С увеличением степени тяжести заболевания компенсаторные возможности организма снижаются, что проявляется выраженным комбинированным изменением показателей имму-

нитета на уровне локального кровотока (локальным «иммунодефицитом») и менее выраженными проявлениями на уровне периферии. Данные результаты могут способствовать более точной оценке интенсивности и динамики прогрессирования варикозного изменения вен малого таза с целью оптимизации диагностики и иммунологической коррекции.

Список литературы/References

1. Головина В.И., Селиверстов Е.И., Ефремова О.И., Золотухин И.А. Роль цитокинов в патогенезе варикозной болезни // Флебология. 2021. Т. 15, № 2. С. 117–126. [Golovina V.I., Seliverstov E.I., Efremova O.I., Zolotukhin I.A. Cytokines in pathogenesis of varicose veins. *Flebologiya = Flebologiya*, 2021, vol. 15, no. 2, pp. 117–126. (In Russ.)] doi: 10.17116/flebo202115021117
2. Даренская М.А., Ступин Д.А., Семендяев А.А., Колесников С.И., Гребенкина Л.А., Щербатых А.В., Толкачев К.С., Колесникова Л.И. Сравнительный анализ липопероксидации в периферическом и регионарном кровотоках у женщин с первичным варикозным расширением вен малого таза // Клиническая лабораторная диагностика. 2022. Т. 67, № 7. С. 374–380. [Darenskaya M.A., Stupin D.A., Semendyaev A.A., Kolesnikov S.I., Grebenkina L.A., Shcherbatykh A.V., Tolkachev K.S., Kolesnikova L.I. Peripheral and regional blood bloodstreams lipid peroxidation comparative analysis in women with pelvic venous disorder. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2022, vol. 67, no. 7, pp. 374–380. (In Russ.)] doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-7-374-380
3. Зинатулина Г.М., Фазылов В.Х., Василькин Д.А. Особенности иммунного статуса у больных микробной экземой и рожей: метод терапевтической коррекции // Вестник дерматологии и венерологии. 2016. № 2. С. 87–94. [Zinatulina G.M., Fayzullina E.V., Fazyilov V.H., Vasilkin D.A. Particular features of the immune status in microbial eczema and erysipelas patients: a therapeutic method. *Vestnik dermatologii i venerologii = Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2016, no. 2, pp. 87–95. (In Russ.)]
4. Карзакова Л.М., Кудряшов С.И., Луткова Т.С., Соколова Е.В., Сидоров И.А. Основы общей иммунологии: учеб. пособие. Чебоксары: Издательство Чувашского университета, 2020. 200 с. [Kazakova L.M., Kudryashov S.I., Lutkova T.S., Sokolova E.V., Sidorov I.A. Fundamentals of general immunology: tutorial. *Cheboksary: Chuvash University Publishing*, 2020. 200 p. (In Russ.)]
5. Колесникова Л.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Натяганова Л.В., Данусевич И.Н., Черепанова М.А., Колесников С.И. Интенсивность процессов липопероксидации у женщин с первичным варикозным расширением вен малого таза в зависимости от стадии заболевания // Вестник Российской академии медицинских наук. 2018. Т. 73, № 4. С. 229–235. [Kolesnikova L.I., Semendyaev A.A., Stupin D.A., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Natyaganova L.V., Danusevich I.N., Cherepanova M.A., Kolesnikov S.I. The intensity of lipid peroxidation processes in women with primary varicose veins of the pelvic depending on the stage of the disease. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2018, vol. 73, no. 4, pp. 229–235. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn1005
6. Колесникова Л.И., Гус А.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., Даренская М.А., Колесников С.И., Гребенкина Л.А., Щербатых А.В., Калягин А.Н., Пурбуева В.Н. Варикозная болезнь вен малого таза у женщин. Новосибирск: Наука, 2020. 156 с. [Kolesnikova L.I., Gus A.I., Semendyaev A.A., Stupin D.A., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I., Grebenkina L.A., Shcherbatykh A.V., Kalyagin A.N., Purbueva V.N. Pelvic varicosis in women. *Novosibirsk: Nauka*, 2020. 156 p. (In Russ.)]
7. Патент № 2646563 Российская Федерация, МПК А61В 10/00 (2006.01). Способ определения функционального состояния венозной системы малого таза у женщин: № 2016124576; заявлено 2016.06.20; опубликовано 2018.05.03 / Семендяев А.А., Ступин Д.А., Черепанова М.А., Бачурина В.М., Селецкий А.Н., Колесникова Л.И. Патентообладатель: Семендяев Андрей Александрович. 5 с. [Patent No. 2646563 Russian Federation, Int. Cl. A61B 10/00 (2006.01). Method for determining the functional state of the venous system of the small pelvis in women. No. 2016124576; application: 2016.06.20; date of publication 2018.05.03 / Semendyaev A.A., Stupin D.A., Cherepanova M.A., Bachurina V.M., Seletsky A.N., Kolesnikova L.I. Proprietors: Semendyaev Andrei Aleksandrovich. 5 p.]
8. Тотолян А.А. Современные подходы к диагностике иммунопатологических состояний // Медицинская иммунология. 1999. Т. 1, № 1–2. С. 75–108. [Totolian A.A. Modern approaches to the diagnosis of immunopathological conditions. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 1999, vol. 1, no. 1–2, pp. 75–108. (In Russ.)]
9. Фомин В.С., Фомина М.Н. Варикозное расширение вен малого таза как причина синдрома хронических тазовых болей: взгляд на проблему // Фарматека. 2017. Т. 18, № 351. С. 14–19. [Fomin V.S., Fomina M.N. Varicose veins of the small pelvis as a cause of chronic pelvic pain syndrome: a look at the problem. *Farmateka = Farmateka*, 2017, vol. 18, no. 351, pp. 14–19. (In Russ.)]
10. Bałabuszek K., Toborek M., Pietura R. Comprehensive overview of the venous disorder known as pelvic congestion syndrome. *Ann. Med.*, 2022, vol. 54, no. 1, pp. 22–36. doi: 10.1080/07853890.2021.2014556
11. Barge T.F., Uberoi R. Symptomatic pelvic venous insufficiency: a review of the current controversies in pathophysiology, diagnosis, and management. *Clin. Radiol.*, 2022, vol. 77, no. 6, pp. 409–417. doi: 10.1016/j.crad.2022.01.053
12. Darenskaya M.A., Stupin D.A., Semendyaev A.A., Kolesnikov S.I., Shcherbatykh A.V., Tolkachev K.S., Kolesnikova L.I. Pelvic venous insufficiency: lipid peroxidation levels in ovarian venous blood. *Biomed. Res. Ther.*, 2022, vol. 9, no. 2, pp. 4884–4891. doi: 10.15419/bmrat.v9i2.730
13. Gavrillov S.G., Vassilieva G.Y., Vasilev I.M., Grishenkova A.S. The role of vasoactive neuropeptides in the genesis of venous pelvic pain: a review. *Phlebology*, 2020, vol. 35, no. 1, pp. 4–9. doi: 10.1177/0268355519855598
14. Khilnani N.M., Winokur R.S., Scherer K.L., Meissner M.H. Clinical presentation and evaluation of pelvic venous disorders in women. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.*, 2021, vol. 24, no. 1: 100730. doi: 10.1016/j.tvir.2021.100730

15. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, 1965, no. 2, pp. 235–254. doi: 10.1016/0019-2791(65)90004-2
16. Meissner M.H., Gloviczki P., Bergan J., Kistner R.L., Morrison N., Pannier F., Pappas P.J., Rabe E., Raju S., Villavicencio J.L. Primary chronic venous disorders. *J. Vasc. Surg.*, 2007, vol. 46, suppl. S, pp. 54S–67S. doi: 10.1016/j.jvs.2007.08.038
17. Riding D.M., Hansrani V., McCollum C. Pelvic vein insufficiency: clinical perspectives. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2017, vol. 13: 439. doi: 10.2147/VHRM.S132827
18. Sayer G.L., Smith P.D.C. Immunocytochemical characterisation of the inflammatory cell infiltrate of varicose veins. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2004, vol. 5, no. 28, pp. 479–483. doi: 10.1016/j.ejvs.2004.07.023
19. Seryapina Yu.V., Sevost'yanova K.S., Tulupov A.A., Morozov V.V., Shevela A.I. The genetic predictors of varicose veins of small pelvis: a pilot study. *Flebologiya*, 2018, vol. 12, no. 1, pp. 25–29. doi: 10.17116/flebo201812125-29
20. Spath P., Tisato V., Giancesini S., Tessari M., Menegatti E., Manfredini R., Occhionorelli S., Secchiero P., Zamboni P. The calendar of cytokines: seasonal variation of circulating cytokines in chronic venous insufficiency. *JRSM Cardiovasc. Dis.*, 2017, no. 6: 2048004017729279. doi: 10.1177/2048004017729

Авторы:

Даренская М.А., д.б.н., профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

Семендяев А.А., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, Россия;

Ступин Д.А., к.м.н., докторант ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия; ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, Россия;

Колесников С.И., академик РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

Семенова Н.В., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

Пестерев К.В., аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, Россия;

Колесникова Л.И., академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия.

Authors:

Darenskaya M.A., DSc (Biology), Professor of the RAS, Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;

Semendyaev A.A., DSc (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Gynecology for Children and Adolescents, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation;

Stupin D.A., PhD (Medicine), Doctoral Candidate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation; Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Gynecology for Children and Adolescents, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation;

Kolesnikov S.I., RAS Full Member, DSc (Medicine), Professor, Head Researcher, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;

Semenova N.V., DSc (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;

Pesterev K.V., Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Gynecology for Children and Adolescents, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation;

Kolesnikova L.I., RAS Full Member, DSc (Medicine), Professor, Scientific Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation.