

УДК 616.643+618.144-02-07-08-022: 578.882.11.

ХАРАКТЕРИСТИКА ІМУННОГО ТА ІНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСУ ХВОРИХ З РІЗНИМ ПЕРЕБІГОМ УРОГЕНІТАЛЬНОГО ХЛАМІДІОЗУ

В.В. Шеремета, В.П. Лакатощ, М.Я. Співак, В.І. Степаненко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ
Інститут мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України

Ключові слова: урогенітальний хламідіоз, імунний та інтерфероновий статус.

На сьогодні урогенітальні хламідіози (УХ), зумовлені *Chlamydia trachomatis*, є найпоширенішими хворобами, що передаються статевим шляхом. Хламідії виявляють у 50—60% чоловіків та у 40% жінок з різними запальними захворюваннями [4]. Приблизно у 50% чоловіків та 75% жінок ця інфекційна хвороба перебігає безсимптомно.

Значне зростання рівня захворюваності на УХ зумовлене особливостями патогенезу інфекційного агента. Важливим патогенетичним чинником хламідійної інфекції є персистенція, тобто постійне перебування хламідій усередині клітин. Це пояснюється особливостями взаємодії хламідій з імунною системою хазяїна і може призводити до виникнення ранніх рецидивів хвороби [12]. Вивчення імунного статусу хворих на хламідіоз засвідчило, що облігатне внутрішньоклітинне паразитування призводить до неповноцінної імунної відповіді зі зниженням фагоцитарної активності нейтрофілів, змінами субпопуляційного складу Т-лімфоцитів [13]. Відомо, що в захисті від внутрішньоклітинних паразитів значне місце належить Т-хелперам 1 типу (Тх1), які секретують інтерферон (ІФН), фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-2 і сприяють розвиткові клітинної імунної відповіді. Можна припустити, що від функціонування імунної системи, стану імунокомпетентних клітин (моноцитів, нейтрофілів, лімфоцитів), активності Тх1 до продукції ними різних медіаторів залежатиме перебіг УХ.

Мета нашого дослідження — вивчення показників імунної та інтерферонові систем у хворих з різним перебігом урогенітального хламідіозу.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження імунного та інтерферонові статусу проведено у 80 хворих на УХ (46 жінок і 34 чоловіки, середній вік (31±0,5) року) і 10 здорових донорів відповідного віку. Всіх пацієнтів було розподілено на 4 групи: 1-ша — 15 хворих з підгострим перебігом захворювання; 2-га — 29 хворих на хронічну хламідійну моноінфекцію (тільки хламідії); 3-тя — 20 хворих з хронічною мікст-інфекцією (хламідії та гарднерели, трихомонади, вірус папіломи, вірус простого герпесу, уреоплазми); 4-та — 16 пацієнтів з латентним перебігом захворювання, тобто без виразливих клінічних симптомів. Діагноз встановили на підставі клінічних даних, результатів комплексного лабораторного дослідження з використанням імуноферментного аналі-

зу, імунолюмінесцентного методу та ланцюгової реакції з полімеразаю. Дослідження імунного статусу включало визначення поглинальної спроможності моноцитів (Мц) та нейтрофілів (Нф) [7], їхньої бактеріцидної активності в тесті з нітросинім тетразолієм (НСТ) — спонтанному та індукованому [7]; рівня ЦІК [10] та імуноглобулінів А, М, G [11] у сироватці крові; кількості Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-супресорів (CD8+), природних кілерів (CD 16+), В-лімфоцитів (CD19+), активних Т- (CD3+DR+) та В-клітин (CD3-DR+) за методом проточної цитофлюориметрії на апараті "FacsScan" (США) з використанням моноклональних антитіл серії Lew (Японія). Інтерфероновий статус визначали за такими показниками: кількість сироваткового ІФН; здатність лейкоцитів периферійної крові продукувати α - та γ -ІФН *in vitro* у відповідь на індукцію вірусними агентами та мітогенами [3]. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми "Statgraf". Вірогідність відмінностей розраховували за t-критерієм Стьюдента.

Результати та їхнє обговорення

За даними проведених нами досліджень встановлено, що у хворих як із хронічною моноінфекцією, так і з мікст-інфекцією спостерігалось незначне зменшення кількості фагоцитуючих моноцитів та нейтрофілів порівняно з групою донорів (таблиця). У період клінічного благополуччя відсоток фагоцитуючих клітин майже не відрізнявся від контрольного показника. Вірогідне зростання відсотка фагоцитозу (ВФ) моноцитів і, особливо нейтрофілів, спостерігалось у пацієнтів із загостренням хвороби на відміну від донорів та хворих інших груп.

Більшої різниці відносно групи донорів зазнав фагоцитарний індекс (ФІ) моноцитів, вірогідне зниження якого спостерігалось у пацієнтів 1-ї групи на 25%, а також у хворих з хронічною моно- та мікст-інфекцією — на 37,5 та 28,1%, відповідно. Зменшення цього показника у хворих з латентним клінічним перебігом УХ не досягало статистично значимої величини. Під час визначення фагоцитарного індексу нейтрофілів встановлено тенденція до його зниження у хворих на урогенітальну хламідійну інфекцію порівняно з групою донорів, але вірогідної різниці не було.

Проведені дослідження внутрішньоклітинного киснезалежного метаболізму фагоцитів виявили різну спрямованість змін у хворих на УХ. Характерна особ-

Таблиця. Показники імунного та інтерферонового статусу у хворих на уrogenітальний хламідіоз ($M \pm m$)

Показник	Здорові донори	Хворі на уrogenітальний хламідіоз			
		1 група	2 група	3 група	4 група
ПФ Мц, %	35,0±2,6	40,0±3,3	34,4±1,8	30,0±2,2	36,2±2,3
ФІ Мц, ум.од.	3,2±0,1	2,4±0,3*	2,0±0,2*	2,3±0,3*	2,8±0,5
сНСТ Мц, %	11,2±1,2	15,0±2,0	12,4±1,1	13,2±0,9	10,1±0,9
Ф.р. Мц, %	48,7±3,6	16,7±2,1*V ₄	18,5±3,0*V ₄	18,2±2,1*V ₄	40,6±3,0V _{1,2,3}
ПФ Нф, %	52,0±2,3	62,0±3,0*V _{2,3,4}	50,0±2,2 V ₁	48,3±2,6V ₁	51,0±3,1V ₁
ФІ Нф, ум.од.	7,0±2,3	4,5±0,6	4,3±0,5	4,7±0,6	6,3±0,4
сНСТ Нф, %	28,0±2,2	64,3±4,0*V _{2,3,4}	48,0±3,3*V _{1,4}	52,0±3,7*V _{1,4}	29,2±2,9V _{1,2,3}
Функц. резерв Нф, %	36,4±2,3	10,7±2,2*V _{2,4}	19,4±2,0*V _{1,4}	15,4±1,9*V ₄	34,0±2,2V _{1,2,3}
CD 3, %	64,2±2,0	69,7±3,6	63,8±3,5	65,5±4,0	62,3±3,4
CD 4, %	37,1±3,6	38,0±2,5	34,4±2,7	36,3±2,2	36,9±3,9
CD 8, %	26,7±2,2	24,0±2,2	28,5±3,1	27,3±3,3	26,2±2,4
CD 16, %	4,5±2,0	20,6±2,1*V _{2,4}	12,3±1,4 V _{1,3}	20,3±1,5*V _{2,4}	13,3±3,0 V _{1,3}
CD19, %	9,2±2,1	12,3±2,0	10,3±1,2	11,2±1,0	9,6±0,8
CD3+DR+, %	6,8±1,2	4,0±0,3*V ₂	2,9±0,1*V _{1,3,4}	3,5±0,2*V ₂	3,8±0,2*V ₂
CD3-DR+, %	7,5±1,5	12,0±2,3	9,8±1,9	11,9±1,8	9,0±1,5
CD4/CD8	1,40±0,3	1,58±0,2	1,21±0,4	1,32±0,3	1,41±0,2
ЦІК, од,опт.щ.	47,5±5,0	98,0±4,4*V _{2,3,4}	72,4±3,8*V ₁	75,3±5,1*V ₁	70,3±4,6*V ₁
IgG, г/л	9,8±0,4	11,3±1,5	10,0±2,1	9,4±1,7	9,6±1,7
IgA, г/л	2,1±0,2	1,8±0,2	1,12±0,2*V _{1,4}	1,36±0,3*	1,7±0,2 V ₂
IgM, г/л	1,0±0,1	1,7±0,2*V _{2,4}	1,2±0,1V ₁	1,4±0,2	0,97±0,2V ₁
Сир. ІФН, од/мл	2,0±0,4	16,3±2,1*	12,0±1,8*V ₄	15,8±2,3*	20,6±0,9*V ₂
α-ІФН, од/мл	29,6±2,2	24,4±2,2 V ₄	23,1±2,2*	25,0±2,7 V ₄	16,2±2,1*V _{1,3}
γ-ІФН, од/мл	14,4±1,3	6,0±1,2*	5,6±1,1*	5,8±1,4*	4,2±0,6*

Примітка: * — вірогідні відмінності порівняно зі здоровими донорами ($P < 0,05$), V — вірогідні відмінності порівняно із хворими відповідно 1-ї, 2-ї, 3-ї або 4-ї групи ($P < 0,05$).

лівість функціонального стану нейтрофілів — значне підвищення їхньої бактерицидно-метаболическої активності, найбільше — у хворих 1-ї групи порівняно з донорами та хворими інших груп на тлі вірогідного зниження їхнього функціонального резерву відносно донорів та хворих 2-ї та 4-ї груп. У хворих 4-ї групи спостерігалася лише тенденція до зростання ферментативної активності нейтрофілів при збереженні резервних можливостей. Аналіз киснезалежного метаболізму моноцитів не виявив значних відмінностей з контрольною групою, але дуже знизився функціональний резерв моноцитів у пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї груп порівняно з донорами та хворими 4-ї групи.

Кількість лімфоцитів з поверхневими антигенами CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ у хворих усіх груп коливалися в межах контрольних значень. При цьому імунорегуляторний індекс CD4/CD8 зазнав незначного зменшення тільки у пацієнтів з хронічною моноінфекцією, у разі загострення хвороби він був вищим за норму, але статистично недостатньо. Значне збільшення кількості лімфоцитів з CD16+ -антигенами (природні кілери) спостерігалось у хворих 1-ї та 4-ї груп на відміну від контролю та хворих інших груп. Під час вивчення активаційного стану T- і B-лімфоцитів, який визначали за кількістю клітин з DR+ -рецепторами, було встановлено неістотну активацію B-лімфоцитів і вірогідне зниження активних T-лімфоцитів в усіх групах хворих. Значно знизився цей показник у хворих з хламідійною моноінфекцією і досяг вірогідної різниці з показниками хворих інших груп.

У всіх групах хворих з хламідійною інфекцією виявлено підвищення рівня ЦІК відносно контролю. Показники хворих 2-ї, 3-ї та 4-ї груп не відрізнялись між собою за значеннями ЦІК, але була вірогідна різниця порівняно з пацієнтами 1-ї групи.

Визначаючи вміст імуноглобулінів основних класів, не виявили суттєвих змін між хворими на УХ та здоровими донорами. Зниження вмісту IgA виявлено відносно контрольного параметра: незначно у хворих 1-ї та 4-ї груп та вірогідно ($P < 0,05$) — у хворих з хронічним перебігом хвороби. Підвищеним щодо показників донорів і хворих 2-ї та 4-ї груп виявився рівень IgM у хворих 1-ї групи, у разі хронічної хламідійної інфекції, навпаки, він дещо зростав.

Дуже важливими для характеристики імунітету хворих є дослідження такого медіатора, як γ-ІФН, що регулює інтенсивність імунної відповіді, посилюючи експресію антигенів I та II класу головного комплексу гістосумісності, сприяє розвитку імунної відповіді T-клітинного типу. Крім того, під впливом γ-ІФН підвищується бактерицидність фагоцитуючих клітин за рахунок киснезалежних і киснезалежних механізмів. Відомо, що первинні та вторинні порушення системи ІФН є чинником ризику тяжких інфекційних захворювань людей [8].

По завершенні досліджень встановлено, що у всіх хворих підвищувався рівень сироваткового ІФН. Найбільше зростання циркулюючого ІФН спостерігалось у хворих з латентною уrogenітальною хламідійною інфекцією і вірогідно відрізнялось не тільки від

контролю, але й від показника групи пацієнтів з моноінфекцією. У хворих на УХ, асоційований зі змішаною інфекцією, та хворих з підгострим перебігом хвороби титри сироваткового ІФН вірогідно відрізнялись від контрольного значення, але не досягали статистичних відмінностей порівняно з іншими групами.

Аналізуючи дані, які характеризують здатність лейкоцитів периферійної крові до продукції *in vitro* α - та γ -ІФН, встановлено їхнє пригнічення у відповідь на адекватну індукцію. В обстежених хворих продукція α -ІФН знизилася відносно групи донорів на 17,6; 22,0; 15,4 та 45,3% у хворих 1-ї, 2-ї, 3-ї та 4-ї груп відповідно.

У хворих з уrogenітальною хламідійною інфекцією спостерігалось зниження ($P < 0,05$) рівня γ -ІФН *in vitro* щодо контролю: підгострий перебіг характеризувався зниженням на 58,3%, хронічний — на 61,1% у хворих 2-ї групи та на 59,7% в 3-й групі. Латентна уrogenітальна хламідійна інфекція супроводжувалася ще істотнішим зменшенням (на 77,8%) γ -інтерферогенної активності лейкоцитів порівняно з групою донорів.

Таким чином, аналіз стану фагоцитарної системи у хворих на УХ вказує на пригнічення поглинальної активності моноцитів; показники НСТ-тесту — на активацію нейтрофілів та недостатньо ефективне функціонування моноцитів на фоні виснаження їхніх резервних можливостей. Слабкий фагоцитоз, що спостерігався у разі хронічного перебігу інфекції, може спричинити подальшу персистенцію збудника і неспроможність клітин хазяїна елімінувати паразита. Показники, які характеризують фагоцитарну метаболічну активність у хворих з латентною інфекцією і відповідають сприятливому перебігу захворювання, коливались в межах контрольних величин. Тобто використання обмежених механізмів захисту, можливо, призводить до інгібіції розмноження паразита, але є недостатнім для повної його елімінації, а тому створюватиме умови для тривалого перебування збудника в клітинах хазяїна. Не випадково деякі дослідники вважають, що моноцитарно-макрофагальна система може слугувати резервуаром хламідійної інфекції в організмі, а персистенція хламідій в макрофагах — призводити до реакти-

вації та виникнення ранніх рецидивів захворювання [9]. У разі загострення захворювання підвищення відсотка фагоцитуючих клітин, як моноцитів, так і нейтрофілів та активація їхнього внутрішньоклітинного киснезалежного метаболізму підтверджують наявність запального процесу. Дослідження за фенотипуванням лімфоцитів засвідчили, що попри збереження кількості лімфоцитів з поверхневими антигенами CD3, CD4, CD8, CD19 у хворих з хронічною хламідійною інфекцією спостерігалось підвищення В-лімфоцитів, які експресували активаційні DR + -рецептори, та зниження активних Т-лімфоцитів з DR + -антигенами. Найістотніше зменшення співвідношення CD4/CD8 у пацієнтів з хронічною моноінфекцією вказує на порушення імунорегуляторної ланки імунітету. Зниження вмісту сироваткового ІgА у хворих на уrogenітальний хламідіоз може зумовлювати зменшення преципітації та аглютинацію більшості мікробів, які потрапляють до організму. Підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів вказує на розвиток патологічного процесу не тільки у разі загострення хвороби у пацієнтів з УХ, а й у разі хронічного та латентного її перебігу. Незначний рівень ІgG та ІgM, напевно, пов'язаний з низькою імуногенною активністю хламідійних антигенів [1].

Вивчення інтерференового статусу засвідчило: у хворих на уrogenітальну хламідійну інфекцію суттєве підвищення сироваткового ІФН супроводжувалося зниженням інтерференової реакції лейкоцитів периферійної крові у відповідь на індуктори. Високий рівень сироваткового ІФН, можливо, зумовлений тим, що елементарні тільця, що є формою зовнішньоклітинного існування хламідій, здатні індукувати продукцію різних видів ІНФ [5]. А низький α - та γ -інтерферогенез лейкоцитів периферійної крові *in vitro* спричинений, ймовірно, блокуванням їхньої інтерферопродукуючої активності, що може бути одним з моментів хронізації інфекційного процесу. Ще більш знижена продукція α -ІФН та γ -ІФН у хворих з латентною інфекцією, можливо, не дає змоги повною мірою знищити збудника, а тільки пригнічує його розмноження, а тому забезпечує персистенцію хламідій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бутова А.А., Абдуллаева С.А., Торганова Е.Н. Основные свойства возбудителя хламидиоза и его роль в развитии инфекций урогенитального тракта // ЖМЭИ.— 1994.— № 4.— С. 107.
2. Глазкова Л.К., Герасимова Н.М. Урогенитальная хламидийная инфекция.— Екатеринбург, 1997.— С. 74.
3. Дзюблик І.В., Кривохатська Л.Д., Трохименко О.П., Ковалюк О.В. Мікрометод визначення інтерференового статусу людини у пробах цільної крові // Лабораторна діагностика.— 2001.— № 1.— С. 34—37.
4. Мавров І.І. Актуальные медико-социальные проблемы хламидийной инфекции // Дерматология и венерология.— 2000.— № 1 (11).— С. 37—41.
5. Ориел Дж.Д., Риджуэй Дж.Л. Хламидиоз /Пер. с англ.— М.: Медицина, 1984.— 192 с.
6. Савичева А.М., Башманова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия.— М., 1998.
7. Современные методы диагностики вирусных респираторных инфекций и их терапии с использованием препара-

тов интерферона и его индукторов / Метод. рекомендации: под редакцией А.Ф. Модзелевского, Н.С. Дяченко, Н.Я. Спивак, К., 1994.— 18 с.

8. Спивак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко О.Н. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов.— К.: Фитосоцицентр, 2002.— 164 с.

9. Andermont A. The importance of rapid bacteriological diagnosis in patients care decision making // J.Microbiol.Inf.— 1997.— 3, suppl. 2.— P. 13 — 21.

10. Digeon M., Caser M., Riza J. Detection of immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol. immunol. methods.— 1977.— 226: 497—509.

11. Mancini G., Carbonare A.O., Haremans J.E. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion // Immunochemistry.— 1965.— № 2.— P. 235—237.

12. Morton R.S., Kinghorn G.R. Genitourinary chlamydial infection: a reappraisal and hypothesis // Int.J.STD AIDS.— 1990.— 10.— P. 765 — 775.

13. Mosmann T.R., Coffman R.L. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties // Ann. Rev. Immun.— 1989.— N 7.— P.145.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО И ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА**В.В. Шеремета, В.П. Лакатош, Н.Я. Спивак, В.И. Степаненко**

У 80 больных с различным клиническим течением урогенитального хламидиоза выявлено угнетение поглотительной активности фагоцитов, снижение их функционального резерва, уменьшение количества активных Т-лимфоцитов, увеличение интерферона сыворотки и уровней ЦИК. Такие изменения способствуют дальнейшей персистенции хламидий и хронизации воспалительного процесса.

THE IMMUNE AND INTERFERONS STATUS CHARACTERISTIC IN PATIENTS WITH DIFERENT UROGENITAL CHLAMYDIOSIS COURSE**V. Sheremeta, V. Lakatosh, M. Spivak, V. Stepanenko**

The suppression of the phagocytes absorbed activity, depression of their functional reserve, reduction of the active T-lymphocytes quantity on a interferon serum increase background and CIC levels were detected in 80 patients. This changes are contributed to the further chlamydia persistence and the inflammatory process chronisation.