

ИНФЕКТОЛОГИЯ

УДК 616.983:616.6–097.3

**ТИПОВЫЕ РЕАКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ
ХЛАМИДИОЗЕ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ**А.М. Земсков, В.М. Земсков, Л.А. Новикова, Л.Р. Бялик, М.А. Ковалевская, М.Н. Челнова,
М.А. Земсков, В.И. ЗолоедовРоссия, Воронеж-Москва, Воронежская государственная медицинская академия
им. Н.Н. Бурденко, НИИ «БИНАР» РАМТН

Установлено, что формирование хламидиозного поражения глаз и урогенитальной сферы обуславливают выраженные изменения иммунологической реактивности, которые по ключевым параметрам иммунопатологии (ФРИС) у обеих групп больных оказались весьма близкими (типowymi). Назначение пациентам в традиционном комплексе лекарственных средств иммуномодулятора – неовира обеспечивает более выраженную и разнонаправленную динамику иммунных параметров при локализации инфекционного воспаления в органе зрения, чем в урогенитальной области, где регистрировалась супрессия показателей. При этом основными мишенями модулятора в первом случае оказались составляющие Т-зависимых, а во втором – фагоцитарных и Т-клеточных реакций. Устранение иммунологических расстройств у больных хламидиозом сопровождается ощутимым клиническим эффектом.

Ключевые слова: хламидиоз, иммунная система, типовые реакции, иммунокоррекция

**TYPICAL REACTIONS OF THE IMMUNE SYSTEM AND THEIR CORRECTION IN
CHLAMYDIOSIS OF DIFFERENT LOCALIZATIONS**A.M. Zemskov, V.M. Zemskov, L.A. Novikova, L.R. Byalik, M.A. Kovalevskaya,
M.N. Chelnova, A.M. Zemskov, V.I. ZolodovVoronezh State Medical Academy by N.N. Burdenko, Voronezh,
CRI «BINAR» RA MTC, Moscow

As a result of work is established, that the formation of chlamydiosis pathological processes (the eye and urogenital sphere) is caused by the expressed changes of immune reactivity, which on key parameters of the immune pathology (FRIS) at both groups of the patients have appeared rather typical. The purpose to the patients in a traditional complex with a new modulator – neovir provides more expressed and different changes of the immune parameters on localization of an infectious inflammation in a body of sight, than in of urogenital area, where was registered of the immune parameters supression. Thus the basic targets of the modulator in the first case have appeared components T-dependet, and in second – of the T-cell reactions and phagocytosis. The elimination of the immune disorders in the patients with chlamydiosis is accompanied by appreciable clinical effect.

Key words: chlamydiosis, combination immunocorrection.

Эпидемиологическая ситуация с заболеваниями передающимися половым путем принимает в России угрожающий характер, поскольку абсолютное количество больных хламидиозом с 1993 по 1998 гг увеличилось с 54813 до 1555772 случаев. При этом удельный вес паратрахомы составляет от 3 до 45% от общего числа конъюнктивитов. Среди хронически протекающих поражений глаз *Chlamidia trachomatis*, как их причина, составляет более 60%. В тоже время при урогенитальном хламидиозе в 50-80% случаев, особенно у женщин отсутствуют клинические проявления инфекции, в связи с чем им не проводится лечение и, таким образом, провоцируются воспалительные процессы в органах малого таза с исходом в бесплодие, простатиты и т.д. [1,7]

Проблема лечения вышеуказанных патологических процессов осложняется тем, что хламидии в разных стадиях развития являются либо внеклеточными либо внутриклеточными паразитами, что требует для их элиминации развития гуморальных и клеточных механизмов иммунитета. При этом большинство антибактериальных средств действует преимущественно на внеклеточную форму возбудителя. К этому необходимо добавить, что зачастую хламидии в свою очередь являются инфицированными вирусами герпеса и т.д. После распада хламидий вирусные агенты освобождаются и, в свою очередь, могут обуславливать вторичные вирусные поражения. Таким образом при терапии хламидиозов необходимо предусмотреть стимуляцию не только клеточно-гуморальных звеньев иммунологической реактивности, но и активацию противовирусной защиты.

Целью явилось установление типовых изменений иммунологической реактивности при различной локализации хламидиоза – в органе зрения или в урогенитальной сфере, оценка иммунокорректирующей эффективности сочетанного воздействия на больных неовира и традиционного специфического лечения заболевания. Выбор неовира определялся его интерферонотропной и иммуномодулирующей активностью [2,5].

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 50 больных с острым хламидиозным конъюнктивитом и 31 пациент с урогенитальным поражением. Все страдающие хламидиозом были разделены на четыре рандомизированные по полу, возрасту, тяжести болезни группы с достаточным количеством обследуемых для получения объективных выводов. Больные первой группы получали соответственно базовое лечение – доксицилин, азитромицин, ципрофлоксацин в традиционных дозах в течение 10 дней и местно-глазные капли – ципромед, витабакт, колбиоцин, зубитал. Второй – тот же набор лекарственных средств и неовир по 250 мг (2 мл - 12,5% раствора) внутримышечно 5–7 инъекций. Третьей – рулид в течение 14 суток, рутин – 7 дней, бифидум-бактерин – 10 суток и с 8-го дня - дифлюкан. Четвертой – комбинацию общепринятых медикаментов и неовир по выше приведенной схеме. Таким образом при каждой локализации были сформированы по две группы больных, получающих, соответственно традиционное лечение и комплексное с дополнительным введением в терапию неовира.

Лабораторное обследование пациентов включало метод окраски соскобов с конъюнктивы, влагалища и уретры по Романовскому-Гимзе, метод прямой и непрямой иммунофлюоресценции с помощью диагностикума ХламиФлюороСкрин (Патент № 2039986 СО1№33/53), полимеразной цепной реакции. Анализ полученных данных документирует преимущество исследований на хламидии метода прямой иммунофлюоресценции по сравнению с окраской по Романовскому-Гимзе. Еще более результативной оказалась полимеразная цепная реакция [4,8].

Для оценки иммунного статуса использовали методы I и II уровней по Р.В. Петрову [6]. Типирование лимфоцитов периферической крови производили с помощью моноклональных антител к дифференцировочным антигенам в реакции непрямой иммунофлюоресценции, определяли концентрацию сывороточных иммуноглобулинов основных классов в геле по Манчини. Так же характеризовали поглотительную способность фагоцитами частиц полистерольного латекса и их метаболическую активность в спонтанном и активированном НСТ-тесте. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики по стандартным статистическим алгоритмам с применением лицензионных программных средств: Microsoft Excel и Microsoft Word, входящих в состав пакета программ Office 97 для операционной среды Windows-98 Microsoft Excel. Дополнительно, с помощью коэффициента диагностической ценности (К_д), выявляли ключевые параметры иммунных нарушений – формула расстройств иммунной системы (ФРИС) и основные составляющие – формула мишеней иммунокоррекции (ФМИ) [3].

Рис. 1А

Рис. 1Б

Результаты и обсуждения. Данные оценки исходного иммунного статуса у больных хламидиозом в зависимости от локализации патологии представлены на рис. 1А и 1Б.

Обнаружено, что у пациентов с офтальмохламидиозом в остром периоде болезни (см рис. 1) отмечено достоверное снижение уровня Т-клеток, Тх, В-лимфоцитов; концентрация IgA и М была увеличена, а IgG – снижена. Выраженность акНСТ-теста, оценивающего резервную метаболическую активность нейтрофилов оказалась уменьшенной. Таким образом, у больных было супрессировано два параметра Т-звена иммунитета, отмечался дисбаланс гуморальных реакций и угнетение метаболизма нейтрофильных лейкоцитов. Всего достоверно измененными оказалось 6 показателей из 11 изученных.

При локализации хламидиоза в урогенитальной сфере выраженность вариаций оказалась более существенной. Так, зарегистрировано снижение содержания Т-клеток, Тх, Тс, В-лимфоцитов, IgG, избыток IgM, супрессия ФП, ФЧ, сп.НСТ- и ак. НСТ-тестов. В сумме произошло угнетение Т-зависимых иммунных реакций, селективная недостаточность количества В-клеток, гиперпродукция IgM, торможение поглотительной и метаболической активности фагоцитов. Всего значимо измененными оказались 10 показателей.

Сопоставление ведущих слагаемых иммунных расстройств (ФРИС) у больных двух вышеуказанных групп, соответственно $Tc_1^- V_1^- T_x_2^-$ и $НСТ_1^- T_x_2^- V_1^-$ показывает их определенную близость – дефицит уровня В-клеток, I-ой степени, Тх-2-ой в обоих случаях. В тоже время, при локализации инфекционного воспаления в органе зрения дополнительно отмечалось снижение Тс, а в урогенитальных органах – торможение резервной метаболической активности нейтрофилов.

Таким образом, две локализации инфекции обуславливают в общем типовые изменения иммунной реактивности в первом случае в основном затрагивающие два, во втором – три звена иммунной системы.

Динамика иммунологических параметров от фоновых значений после проведения комплексного с неовиром лечения при двух вариантах хламидиозного поражения глаз сведена в рисунки 1В и 1Г.

Рис. 1В

Установлено, что у больных с офтальмохламидиозом после терапии произошло увеличение содержания Т-клеток, Тх, Тс, IgM, ФЧ, сп и акт.НСТ-тестов, со снижением уровня IgG, т.е. значимо изменилось 10 показателей в основном с стимулирующим вектором. При локализации поражения в урогенитальной сфере после лечения достоверных отличий параметров от фоновых значений не было, проявилась лишь супрессивная тенденция их динамики (см. рис. 1Г).

Рис. 1Г

Вместе с тем бывают случаи, когда даже несущественные изменения показателей оказываются высоко позитивными (см. рис. 1Д и 1Е).

Рис. 1Д

Так, при выписке у больных с поражением глаз отмечалось достоверное увеличение от уровня нормы количества Тс, IgA, IgM, снижение - IgG и ак НСТ, т.е. наблюдалась стимуляция по трем и супрессия по двум показателям. В тоже время, содержание Т-клеток, Тх, В-лимфоцитов, поглотительная способность фагоцитов и настоящая метаболическая активность нейтрофилов оказались нормальными (6 показателей).

Рис. 1Е

У пациентов с урогенитальным хламидиозом иммунный статус был подавленным по Т-клеткам, В-лимфоцитам, ФП, ФЧ, акНСТ. При этом содержание Тх, Тс, IgA, IgM, IgG, спНСТ не отличались от значений здоровых лиц (6 параметров).

Таким образом, суммарный нормализующий эффект комплексного лечения хламидиозного поражения глаз и урогенитальных органов оказался одинаковым. Однако ключевыми мишенями действия терапии неовиром у больных двух основных групп соответственно оказались следующими: $T_2^+ Tc_1^+ T_x_2^+$ и $НСТсп_1^+ ФЧ_1^- T_x_1^+$. В первом случае эффект сочетанного воздействия замыкался на параметрах Т-звена иммунитета – увеличение количества Т-лимфоцитов и их регуляторных субпопуляций, во втором – произошла стимуляция метаболической и супрессия поглотительной функции фагоцитов с ростом числа Т-клеток – помощников. Анализ этих данных показывает, что механизмы иммунотропного эффекта неовира зависят не только от свойств модулятора, но и от локализации инфекци-

онного поражения и, возможно, от набора традиционных лекарственных средств, получаемых больными соответственно с офтальмологическим и урогенитальным хламидиозом. Для того, чтобы исключить влияние на иммунную реактивность базового лечения оценивался «собственный» эффект иммунокоррекции, соответствующие итоги сведены в рис. 2.

Как следует из рис.7, «собственный» эффект неовира за вычетом аналогичного действия базового лечения у пациентов с офтальмохламидиозом оказался достаточно выраженным, обеспечивая позитивную динамику уровня Т-клеток, Тх, В-лимфоцитов, IgG, IgA, ФЧ и спНСТ. У больных урогенитальным поражением при аналогичном анализе действенность того же модулятора оказалась значительно скромнее. Лишь извращенное содержание IgG и акНСТ-тест проявили тенденцию к нормализации.

Клиническая эффективность иммунокоррекции при офтальмохламидиозе оказалась следующей. Так, в контрольной группе без иммуномодуляции рассасывание фолликулов затягивалось до $20,8 \pm 1,8$ суток. Купирование воспаления в конъюнктивите произошло к $16,8 \pm 0,9$ суткам, эпителизация точечных дефектов роговицы к $14,8 \pm 0,8$ суток. В 40% случаев отмечались рецидивы, а в 60% - генерализация инфекции. Клиническая эффективность сочетания базового лечения с неовиром оказалась следующей – купирование воспаления в конъюнктиве – $5,2 \pm 0,5$, исчезновение точечных дефектов роговицы – $9,3 \pm 0,3$, рассасывание фолликулов – $9,9 \pm 0,6$ суток, процент осложнений так же был существенно ниже.

У пациентов с урогенитальным хламидиозом базовая терапия уже на 1-ой неделе обусловило клиническое выздоровление пациентов в 70% случаев, в то время как при дополнительном использовании неовира этот показатель достиг 89-96%.

Таким образом, из полученных данных можно сделать следующие **выводы**:

1 Формирование хламидиозного поражения глаз и урогенитальной сферы обуславливают выраженные изменения иммунологической реактивности, более тяжелые во втором случае, поскольку затрагивают все три звена иммунитета. Однако ключевые параметры иммунопатологии (ФРИС) у обеих групп больных оказались весьма близкими (типовыми).

2 Назначение пациентам в традиционном комплексе лекарственных средств иммуномодулятора – неовира обеспечивает более выраженную и разнонаправленную динамику иммунных параметров при локализации инфекционного воспаления в органе зрения, чем в урогенитальной области, где регистрировалась супрессия показателей. При этом основными мишенями модулятора в первом случае оказались составляющие Т-зависимых, а во втором – фагоцитарных и Т-клеточных реакций.

3 Устранение иммунологических расстройств у больных хламидиозом сопровождается ощутимым клиническим эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаев М.Т., Мальханов В.В. Аденовирусные и хламидийные заболевания глаз /АН Респ Башкортостан, Уфим. НИИ глаз. болезней. – Уфа, 1995. – 112с.
2. Иванов О.Л., Холдин А.А., Ломоносов К.М. Лечение урогенитального хламидиоза ровамицином и неовиром // Актуальные вопросы дерматологии и венерологии: Сб. трудов юбил. конф., посвящ. 5-летию каф. кож и венер. болезней РГМУ. М., 1997. – С. 47–48.
3. Иммунная реактивность и генетические маркеры крови / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов и др. – М., 1999. – 310 с.
4. Колубина Ю.В., Кубанова А.А., Капитанов А.Б., Гнедой С.Н. Диагностика урогенитальной хламидийной инфекции методы полимеразной цепной реакции // Пробл. репродукции. – 1998. - №1. – С. 44–45.

5. Комбинированная терапия урогенитального хламидиоза клацидом и неовиром / Л.А. Новикова, Т.М. Бахметьева, А.Г. Буракова, Л.Р. Бялик // Актуальные вопросы дерматологии и венерологии: Сб. трудов юбил. конф., посвящ. 5-летию каф. кож и венер. болезней РГМУ. М., 1997. – С. 48–49.
6. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. – М. – Витебский мединститут, 1996. – 282 с.
7. Плахотная Г.А., Ильина И.Н. Микоплазменная и хламидийная инфекция урогенитального тракта: Вопросы диагностики и лечения // Клинич. фармакология и терапия. – 1996. – №4. – С. 34-39.
8. Скопинская С.Н., Анджелов В.О., Вахова Е.С. Изучение эффективности ДНК – гибридизации в диагностике аденовирусных и хламидийных заболеваний глаз // Вестн. офтальмологии. – 1997. – №4. – С. 31-33.

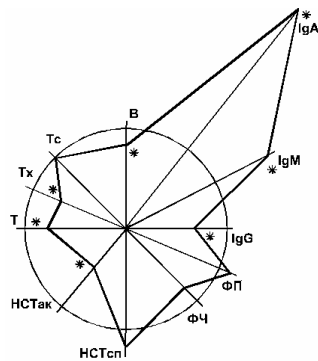


Рис. 1А. Исходный иммунный статус у больных с хламидиозом глаз
 Обозначения: Т – Т-клетки; В – В-клетки; ФП – фагоцитарный показатель; ФЧ – фагоцитарное число; Тх, Тс-хелперная и супрессорная субпопуляции Т-лимфоцитов; IgA, M, G - иммуноглобулины А, М, G; НСТак и сп – активированный и спонтанный НСТ-тест, * - достоверные различия от нормы, при $p < 0,05$; окружность - показатели здоровых лиц.

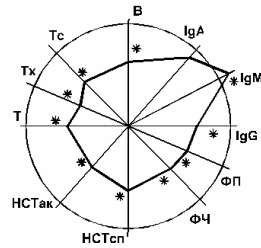


Рис. 1Б. Исходный иммунный статус у больных с урогенитальным хламидиозом
 Обозначения: см. рис.1А

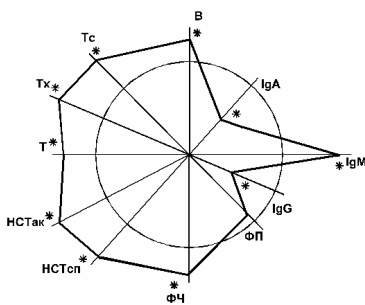


Рис. 1В. Динамика иммунных показателей от исходного уровня комплексного лечения с неовиром у больных с хламидиозом глаз
 Обозначения: см. рис.1А

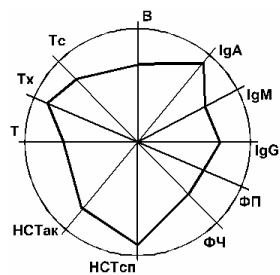


Рис. 1Г. Динамика иммунных показателей от исходного уровня комплексного лечения с неовиром у больных с урогенитальным хламидиозом
 Обозначения: см. рис.1А

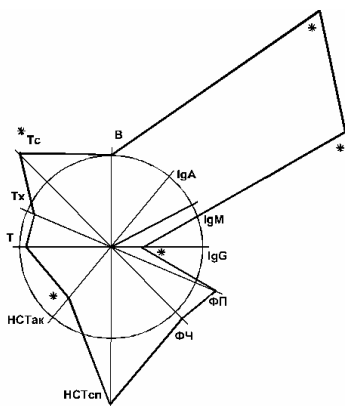


Рис. 1Д. Иммунный статус у больных с офтальмохламидиозом после традиционного лечения с неовиром
 Обозначения: см. рис.1А

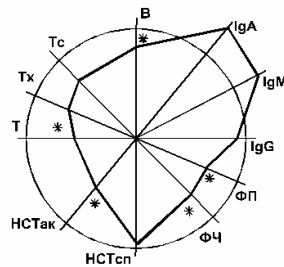


Рис. 1Е. Иммунный статус у больных с урогенитальным хламидиозом после традиционного лечения с неовиром
 Обозначения: см. рис.1А

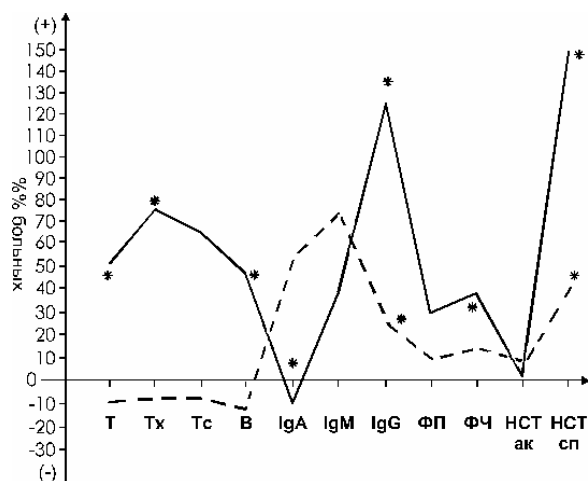


Рис. 2. «Собственный» эффект иммунокоррекции неовиром у больных хламидиозом глаз

Обозначения: * - вектор динамики параметра в позитивную сторону, остальные обозначения см. рис.1

УДК 616.36-002-14:578.615

ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ ИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

А.А.Дьяченко, А.Г.Дьяченко

118 КДП СибВО, Новосибирск, Россия, Сумский госуниверситет, Украина

Изучался цитокиновый профиль у 84 больных острым и хроническим гепатитом С (ОГ и ХГ), циррозом печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Обнаружено значительное повышение уровня основных иммунорегуляторных молекул IFN γ и IL-2 у всех ВГС инфицированных пациентов, причем максимальные значения наблюдались при ОГ. У хронически инфицированных пациентов концентрация этих цитокинов положительно коррелировала со стадией заболевания. У всех ВГС инфицированных наблюдалось существенное повышение уровня провоспалительных цитокинов TNF α и IL-1 ρ также зависимым от поражения печени образом. Концентрация IL-6 была повышена у всех инфицированных, а IL-8—только в начальных стадиях заболевания. Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 был заметно ниже нормы при ХГ, а концентрация IL-10 менялась мало.

Ключевые слова: вирус гепатита С, хронический гепатит, цитокины.

CYTOKINE PRODUCTION IN HEPATITIS C VIRUS INFECTION

A.A.Dyachenko, A.G.Dyachenko

118 KDP, SybVO, Novosibirsk, Russia, Sumy State University, Ukraine

Cytokines that are secreted as a response to viral antigens not only have direct antiviral properties but also crucially influence determining the outcome of infection. To compare the profile of cytokine secretion by peripheral blood lymphocytes in acute and chronic hepatitis C virus