

7

[103] август 2009

# МЕДИЦИНСКАЯ

Рецензируемый научно-практический  
журнал для врачей

ПАНОРАМА



«МЕДИЦИНСКАЯ ПАНОРАМА» №7(103)-август-2009 • ул. К. Либкнехта, 68, офис 812, 220036, г. Минск • Тел./факс (017) 208-56-19, 208-85-50



► Тема номера:

**ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ  
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ**

Лекарственное средство

**Веноиммун**

Победитель Республиканского  
конкурса 2009-2010

Нормальный человеческий иммуноглобулин  
для внутривенного введения.  
Применяется для коррекции  
иммунодефицитных  
состояний.

ОАО «Биофарма», Украина. Официальный дистрибутор в РБ: СООО «Мединтер»

ТЕМА НОМЕРА:

# Инфекционные заболевания и дерматология

## ПАНОРАМА МЕДИЦИНСКАЯ

№ 7 (103) август 2009

Рецензируемый научно-практический журнал для врачей

Ответственность за достоверность и интерпретацию информации несут авторы и рекламодатели

### СОДЕРЖАНИЕ

Богуцкий М.И., Васильев А.В., Цыркунов В.М. <b>Сальмонеллезная инфекция в современный период</b> .....	3
Цыркунов В.М., Пронько Н.В., Гапанюк С.В. <b>Клинико-эпидемиологические аспекты</b> <b>аденовирусной инфекции в период подъема заболеваемости</b> .....	4
Богуцкий М.И., Кравчук Ю.В., Богданович И.И. <b>Клинико-эпидемиологические особенности</b> <b>шигеллеза Флекснера у лиц пожилого возраста</b> .....	8
Матиевская Н.В., Цыркунов В.М., Еремин В.Ф., Кашлей Н.Б., Гончаров В.В., Рыбакова Т.П. <b>Эпидемиологические и клинические</b> <b>особенности HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных</b> <b>больных в Гродненском регионе</b> .....	10
Германенко И.Г., Матуш Л.И., Лисицкая Т.И., Очеретний М.Д., Бабаева С.А., Клюйко Н.Л. <b>Роль инфекции в возникновении</b> <b>тяжелых аллергических реакций у детей</b> .....	12
Хворик Д.Ф., Цыркунов В.М., Горецкая М.В., Кузнецов О.Е. <b>Показатели клеточного звена иммунитета</b> <b>и цитокинового статуса больных хроническим</b> <b>урогенитальным хламидиозом</b> .....	14
Пронько Н.В., Рыбак Н.А., Данилевич Н.А. <b>Диагностика и лечение ротавирусной инфекции у детей</b> .....	18
Цыркунов В.М., Васильев А.В., Хильманович А.П., Озимко Д.А. <b>Клинический случай особо тяжелого течения гриппа Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub></b> .....	19
Станько Э.П., Цыркунов В.М., Суша Е.Г. <b>Психические расстройства,</b> <b>личностные особенности и характер психологических</b> <b>реакций на болезнь у больных вирусными гепатитами</b> .....	21
Козловская В.В. <b>Буллезный пемфигоид: клиника, диагностика, терапия</b> .....	25
Позднякова А.С., Белевцев М.В., Тимошина Л.Л., Фilonovich P.M., Гайдукевич Т.М., Клемяко Н.Н. <b>Противотуберкулезная вакцинация детей</b> <b>с медицинскими отводами к иммунизации</b> <b>в роддоме и клинико-иммунологическая</b> <b>оценка проведения у них иммунокоррекции</b> .....	27
Полещук Н.Н., Хворик Д.Ф., Капитулец Н.Н., Капитулец С.П., Рубаник Л.В., Лис Р.Е., Цыркунов В.М. <b>Культуральный, иммунологический</b> <b>и морфологический контроль лечебного</b> <b>эффекта антигенного препарата из <i>C. trachomatis</i></b> <b>на модели экспериментальной хламидийной инфекции</b> .....	28
Адаскевич В.П., Катина М.А. <b>Болезнь Бехчета</b> .....	34

Журнал «Медицинская панорама»  
зарегистрирован в Государственном реестре  
средств массовой информации

Свидетельство о регистрации № 180  
от 31.03.09 г.

Основан: 1 августа 1998 года.

Учредитель:  
ООО «ДокторДизайн»  
220036, Минск,  
ул. К. Либкнехта, 68, офис 812.  
Тел./факс: (017) 208-56-19, 208-85-50,  
208-89-79

Периодичность: 1 раз в месяц

**Рецензионный совет:**

Аверин В.И. д.м.н.; Машевский А.А. д.м.н.;  
Алейникова О.В. д.м.н.; Николаевич С.И. д.м.н.;  
Антонов И.П. д.м.н.; Никифоров А.Н. д.м.н.;  
Барабанов Л.Г. д.м.н.; Панкратов О.В. д.м.н.;  
Белецкий А.В. д.м.н.; Пристром М.С. д.м.н.;  
Беляева Л.М. д.м.н.; Семак А.Е. д.м.н.;  
Бова А.А. д.м.н.; Сидоренко В.Н. д.м.н.;  
Воскресенский С.Л. д.м.н.; Силивончик Н.Н. д.м.н.;  
Данилова Л.И. д.м.н.; Скугаревский О.А. д.м.н.;  
Демидчик Ю.Е. д.м.н.; Смейнович А.Ф. д.м.н.;  
Канус И.И. д.м.н.; Страцкий А.В. д.м.н.;  
Карпов И.А. д.м.н.; Сукало А.В. д.м.н.;  
Ключарева А.А. д.м.н.; Тимошенко П.А. д.м.н.;  
Косенко И.А. д.м.н.; Третьяк С.И. д.м.н.;  
Лаптев А.Н. д.м.н.; Тябут Т.Д. д.м.н.;  
Лаптева И.М. к.м.н.; Царев В.П. д.м.н.;  
Леонович С.И. д.м.н.; Шанько Ю.Г. д.м.н.;  
Ливенцева М.М. к.м.н.; Шишко Г.А. д.м.н.;  
Марченко Л.Н. д.м.н.; Яговдик Н.З. д.м.н.

Подписано в печать  
с оригинала-макета 15.08.09.  
Формат 60x90 1/8, гарнитура «Официна Сано»,  
Уч.-изд. л. 11,3. Усл. печ. л. 9,76.  
Тираж 1000 (первый завод – 500 экз.).  
Заказ № 935.  
Цена номера 3600 рублей.  
Отпечатано на ризографе  
000 «ДокторДизайн».  
220036, Минск, ул. К. Либкнехта, 68, офис 812.  
Обложка отпечатана «Плугос-Инфо».  
Лицензия № 02330/0494210 от 30.04.2004.

**Редакционная коллегия:**

Бова А.А. д.м.н.;  
Воскресенский С.Л. д.м.н.;  
Канус И.И. д.м.н.;  
Лаптев А.Н. д.м.н.;  
Леонович С.И. д.м.н.;  
Малевич Ю.К. д.м.н.;  
Силивончик Н.Н. д.м.н.;  
Сукало А.В. д.м.н.;  
Царев В.П. д.м.н.  
Главный редактор: Малевич Ю.К.  
Редактор: Кацевич И.В.  
Редактор-корректор: Бойкова Е.И., Загний Т.А.  
Компьютерная верстка: Дуганова Т.В.

При перепечатке  
материалов ссылка на журнал  
«Медицинская панорама»  
обязательна

**СОДЕРЖАНИЕ**

Матвеев В.А. Ротавирусная инфекция у детей .....	36
Папий Н.А. Дерматокосметологические аспекты гипертрихоза и гирсутизма .....	39
Адаскевич В.П., Катина М.А. Изучение особенностей зуда у больных псориазом .....	43
Крумкачев В.В. Ангииты (васкулиты) кожи: этиопатогенез, классификация, клиника, диагностика .....	46
Богуш Л.С., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г. Роль C282Y и H63D мутаций HFE гена в формировании вторичной перегрузки железом .....	52
Симченко Н.И., Пронович А.А., Быков О.Л. Комплексное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы, симптомов нижних мочевых путей и эректильной дисфункции как фактор улучшения качества жизни мужчин пожилого и старческого возраста .....	55
Кудин А.П., Бабака Д.А., Бабака О.А. Сравнительная характеристика фульминантных и нефатальных форм менингококкемии у детей .....	59
Германенко И.Г., Сергиенко Е.Н., Зайцева Л.И., Лисицкая Т.И. Токсокароз у детей: клинико-лабораторные особенности .....	61
Ясинская Л.И. Энтеровирусные энцефалиты: клиника и исходы церебральных нарушений .....	64
Севрук О.В., Девялтовская М.Г. Современные представления о синдроме задержки внутриутробного развития плода с позиций педиатрии .....	67
Михайлова Е.И., Воропаев Е.В. Онкогенетические маркеры в неинвазивной диагностике колоректального рака .....	70
Михайлова Е.И. Фекальный маркер воспалительных заболеваний кишечника .....	73
Забаровская З.В. Вопросы практического менеджмента гестационного сахарного диабета .....	76
Севрук О.В., Девялтовская М.Г. Факторы риска и особенности периода адаптации у новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) .....	80

Настоящее заболевание началось 15.11.2008 г., когда повысилась температура до 38 °C, появился кашель. В 4-ю детскую клиническую больницу поступил 21.11.2008 г. с диагнозом «острая левосторонняя пневмония, ДН<sub>0</sub>». Проводилось лечение ципрапенемом и медовиром внутривенно. 22.11.08 г. состояние ухудшилось за счет симптомов интоксикации, температуры до 39–40 °C, появления везикулезных высыпаний на слизистой оболочке полости рта, которые на следующий день распространялись на туловище.

При поступлении в ГДИКБ жалобы на малопродуктивный кашель, боль в горле, осиплость голоса, зуд век, болезненность в полости рта, слезотечение. Состояние ребенка тяжелое. Речь затруднена из-за поражения слизистой оболочки полости рта. Рот из-за болезненности открывает с трудом. В полости рта определяются эрозии, захватывающие почти всю поверхность слизистой оболочки. Слизистая оболочка губ отечна, покрыта геморрагическими корками, кровоточащими трещинами. Носовое дыхание затруднено из-за отека. В носовых ходах кровянистые корки, серозно-слизистые выделения. Конъюнктива глаз отечна, гиперемирована, эрозирована, отмечается слезотечение. На лице, конечностях, туловище необильная папуло-везикулезная сыпь с отслойкой эпидермиса в центре. Симптом Никольского отрицательный. В легких аускультативно определяется жесткое дыхание, слева в нижних отделах ослаблено, влажные мелкопузырчатые хрюпы. В этих отделах отмечается укорочение перкуторного звука. Частота дыхания – 32 дыхательных движения в 1 минуту. Тоны сердца ритмичные, систолический шум. ЧСС – 135 ударов в 1 минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень + 2 см, селезенка не пальпируется. Слизистые оболочки головки полового члена и крайней плоти отечны, гиперемированы, имеются везикулы, на отдельных участках эрозии, кровянистые корки. Мочеиспускание болезненно.

Консультация окулиста: явления блефарита, конъюнктивита.

При лабораторном обследовании обращал на себя внимание незначительный лейкоцитоз – до  $10,7 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилез (палочкоядерные – 35%, сегментоядерные – 53%), ускорение СОЭ – 45 мм/час, увеличение СРБ – 198 мг/л.

Исследование крови, мочи и слюны на Ag ВПГ 1–2 типа с отрицательным результатом. При серологическом исследовании иммуноферментным тест-набором SERION ELISA (на 10-й день болезни) определены IgM антитела к *Mycoplasma pneumoniae* > 200 ед/мл, IgG антитела к *Mycoplasma pneumoniae* > 200 ед/мл. Повторное серологическое исследование на 27-й день болезни показало сохранение IgM антител к *Mycoplasma pneumoniae* > 200 ед/мл и IgG антител > 120 ед/мл.

Поставлен диагноз «микоплазменная инфекция; левосторонняя нижнедоловая пневмония, ДН 1 ст.; синдром Стивенса-Джонсона».

Проводилось антибактериальное лечение (кларитромицин), инфузционная терапия глюкозо-солевыми растворами. Назначена пульс-терапия солу-медролом 500 мг с последующим снижением дозы в течение 3 дней. Местная терапия растворами антисептика (0,05% раствор хлоргексидина), солкосерил, эритромициновая мазь, вазелиновое масло. Введен иммуноглобулин гамма внутривенно (0,46 г/кг). Проводилось парентеральное питание.

В результате лечения наступило разрешение всех процессов, и на 26-е сутки ребенок выписан домой.

Таким образом, с учетом данных литературы и описанных нами случаев, можно сделать вывод:

- многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона являются серьезными заболеваниями, требующими ранней диагностики и обязательной госпитализации больного;
- микоплазменная инфекция может быть пусковой в развитии тяжелых форм аллергических реакций у детей;
- с целью исключения роли микоплазменной инфекции в генезе многоформной эритемы и назначения адекватной этиотропной терапии при развитии подобных реакций необходимо проведение серологического исследования.

Литература

1. Бауэр, В.А. Синдром Стивенса-Джонсона: наблюдение из практики / Н.В. Емельянова, Н.М. Шараевская // Антибиотики и химиотерапия. 2005. № 50. С. 5–6.
2. Верткин, А.Л. Синдром Стивенса-Джонсона / А.Л. Верткин, А.В. Даилькина // Лечащий врач. 2006. № 4. С. 79–82.
3. Синдром Стивенса-Джонсона как проявление генерализованной микоплазменной инфекции у детей / Г.В. Выставкина [и др.] // Детские инфекции. 2005. № 2. С. 67–70.
4. Жерносек, В.Ф. Синдром Стивенса-Джонсона – токсический эпидермальный некролиз у детей / В.Ф. Жерносек, Т.П. Дубкова // Медицинские новости. 2007. № 14. С. 8–13.
5. Современные проблемы диагностики и терапии многоформной эксудативной эритемы / О.Л. Иванов [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003. № 5. С. 36–39.
6. Уддиху, В.Ю. Патогенетическое обоснование и клиническая эффективность применения лавомакса у больных многоформной эксудативной эритемой / В.Ю. Уддиху, М.А. Миннатуллаев, А.А. Кубылинский // Фарматека: медицинский журнал. 2008. № 9. С. 60–62.
7. Knowles, S. Serious dermatologic reaction in children / S. Knowles, L. Shapiro, N.H. Shear // Curr. Opin. Pediatr. 1997. Vol. 9. P. 388–395.
8. *Mycoplasma pneumoniae* – associated Stevens-Johnson syndrome exhibits lymphopenia and redistribution of CD4+ T cells / L. Wang [et al.] // Formos. Med. Assoc. 2003. Vol. 102. № 1. P. 55–58.
9. Schalock, P.C. *Mycoplasma pneumoniae* infection associated with bullous erythema multiforme / P.C. Schalock, J.B. Brennick, J.C.H. Dimulos // J. Am. Acad. Dermatol. 2005. Vol. 52. P. 705–706.
10. Vanfleteren, I. Stevens-Johnson syndrome: a diagnostic challenge in the absence of skin lesions / I. Vanfleteren, D. van Gyseel, C. de Brandt // Pediatr. Dermatol. 2003. Vol. 20. № 1. P. 52–56.

Хворик Д.Ф., Цыркунов В.М., Горецкая М.В., Кузнецов О.Е.  
Гродненский государственный медицинский университет;  
Гродненская областная клиническая больница

## Показатели клеточного звена иммунитета и цитокинового статуса больных хроническим урогенитальным хламидиозом

### Актуальность

Иммунитет, вызываемый хламидийной инфекцией (ХИ), до конца не изучен. Однако к настоящему времени накопилось достаточно свидетельств в пользу важной роли иммунной системы в развитии урогенитальной ХИ [1, 17, 20]. По мнению многих исследователей, наиболее точным подходом к патогенезу урогенитальной ХИ является ее рассмотрение с точки зрения тех иммунных процессов, которые происходят в организме после попадания в него хламидий, т. е. иммунопатогенез этой инфекции [10, 18].

Поскольку при ХИ инфекционный процесс проходит внутриклеточно, Т-клеточный иммунитет играет важную роль в освобождении макроорганизма от инфекции [22]. У больных с ХИ часто отмечается антиген-специфический пролиферативный ответ лимфоцитов, хотя довольно сложно провести прямую корреляцию между величиной такого лимфопролиферативного ответа и иммунопатологией. Установлено, что у лиц с подавленной лимфопролиферативной реакцией на хламидийные антигены персистенция хламидий встречается чаще, чем у лиц с выраженным антиген-специфическим лимфопролиферативным ответом [11]. Эти наблюдения позволяют предположить, что выздоровление при ХИ связано с интактным клеточным иммунным ответом. В поддержку предположения, что клеточный им-

мунный ответ обладает защитными функциями при инфицировании *C. trachomatis*, можно отнести и тот факт, что уровни инфицирования, реинфицирования вообще и реинфицирования тем же самым штаммом хламидий среди ВИЧ-инфицированных оказались более высокими. Более того, с исчезновением CD4<sup>+</sup> Т-клеток, как следствия ВИЧ-инфекции, резко возрастила вероятность развития острого сальпингита при хламидийной инфекции.

То, что Т-лимфоциты играют важную роль в иммунных реакциях против *C. trachomatis*, было продемонстрировано в экспериментах на мышах. Мыши с дефицитом Т-клеток не продуцировали значительного количества противохламидийных антител. В результате этих исследований было предположено, что защитную роль при ХИ играют и антитела и клеточный иммунитет [21].

Было показано, что цитотоксические CD8<sup>+</sup> Т-клетки способны лизировать инфицированные хламидиями клетки, тем самым доказана их важная роль в иммунитете [8]. Протективные CD8<sup>+</sup> клетки впервые были описаны у мышей, а относительно недавно и у людей [14, 19]. Установлено, что поздние хламидийные включения специфически могут изменять инфицированную клетку-хозяина, делая ее способной противостоять апоптозу. Такие данные свидетельствуют о том, что цитотоксические лимфоциты не могут быть важными эффекторными клетками при хламидийном иммунитете [9].

Другим классом медиаторов, принимающим активное участие в координации функционирования иммунокомпетентных клеток, индукции иммунного ответа и поддержания его активности при инфицировании *C. trachomatis* является цитокиновая система [2, 11, 13]. Изменения цитокинового статуса при хламидиозе носят как количественный, так и качественный характер и проявляются в дисбалансе продукции цитокинов Th-1 и Th-2, первые из которых являются продуктами фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ),  $\gamma$ -интерферона ( $\gamma$ -ИНФ), интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-12), а вторые – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и др. [3, 5, 7].

Выяснение особенностей регуляции цитокинами клеток иммунной системы при урогенитальном хламидиозе (УГХ) более целесообразно проводить с учетом возможной патогенетической значимости интерлейкинов, основываясь на их биологических свойствах, имеющих значение для *C. trachomatis*. Так, к группе интерлейкинов, которые являются основными индукторами цитотоксической активности различных киллерных клеток, могут быть отнесены ИЛ-2 и  $\gamma$ -ИНФ, причем последнему отводится особая роль в антихламидийном иммунитете [13].

До настоящего времени еще не сложилось полного представления о патофизиологической роли накопления провоспалительных цитокинов при ХИ. Хотя известно, что первичными провоспалительными цитокинами являются ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  [3]. ИЛ-1 $\beta$  – продукт активированных (CD14) макрофагов и в меньшей степени – других типов клеток (Т-лимфоциты, НК-клетки, нейтрофилы и др.). Эти цитокины стимулируют мобилизацию нейтрофилов из костного мозга, уменьшают сосудистое сопротивление, ослабляют деятельность сердца, повышают активность лактатдегидрогеназы и липопротеинлипазы, что приводит к увеличению уровня лактата и триглицеридов в крови и нарушению нормального энергообмена в тканях. При этом цитокины индуцируют образование лейкотриенов, тромбоксана А2 и простагландинов. ИЛ-1 $\beta$  стимулирует синтез  $\gamma$ -ИНФ, ИЛ-2, ИЛ-4, а также активно взаимодействует с иммунными комплексами. Последние не только индуцируют продукцию интерлейкинов, но и вступают с ними в сложные межмолекулярные взаимоотношения на уровне клеточной мембранны, приводящие к активации и транскрипции ряда генов, определяющих иммунорегуляторные эффекты ИЛ-10 [4]. В свою очередь ФНО- $\alpha$  активирует систему комплемента, свертывание крови и вызывает расширение сосудов, повышение сосудистой проницаемости, активацию полиморфонядерных лейкоцитов, макрофагов, тромбоцитов и тучных клеток [12]. Наряду с этим усиливается эксп-

рессия молекул адгезии на лейкоцитах и клетках эндотелия, миграция лейкоцитов, выделение белков теплового шока, тормозящих повреждение клеток вследствие оксидативного стресса, и хемокинов, обладающих выраженным стимулирующим действием на хемотаксис и активацию лейкоцитов. Кроме того, ФНО- $\alpha$  повышает неспецифическую активность НК-клеток, осуществляющих синтез интерферонов, принимает участие в регуляции апоптоза клеток, экспрессирующих ФНО-рецепторы. Взаимодействие ФНО- $\alpha$  с рецепторами приводит к активации факторов транскрипции (NF-кБ, AP-1), которые являются регуляторами генов широкого спектра провоспалительных цитокинов [6].

Таким образом, приведенные данные литературы свидетельствуют о важной роли иммунной системы в патогенезе ХИ и необходимости изучения данного раздела иммунной системы для разработки дополнительных диагностических критериев УГХ.

**Цель исследования:** оценить основные показатели Т-клеточного звена иммунитета и цитокинового статуса у больных хроническим УГХ.

#### Материал и методы

Было проведено комплексное обследование 100 больных (мужчины – 42, женщины – 58) в возрасте от 17 до 44 лет, обратившихся в кабинет профилактики инфекций, передаваемых половым путем УЗ «Гродненский областной кожно-венерологический диспансер».

Диагноз ХИ установлен по данным анамнеза, клиническим признакам, результатам этиологической верификации: определение в сыворотке крови антител классов IgA и IgG к антигенам *C. trachomatis* методом иммуноферментного анализа (ИФА), выделение хламидий в сокобе из цервикального канала и уретры методом прямой реакции иммунофлюоресценции (ПИФ). В случае положительного результата в ИФА и ПИФ материал исследовался методом полимеразной цепной реакции (ПЦР, реал-тайм ПЦР). В исследование включены больные со 100% положительным результатом в ПЦР. Все пациенты с УГХ были разделены на две группы с учетом особенностей течения и локализации патологического процесса: хроническая инфекция (31 мужчина и 39 женщин) и персистенция (11 мужчин и 19 женщин). Основными проявлениями хронической ХИ у мужчин были: хронический хламидийный уретрит в сочетании с простатитом, персистенции – хламидиоиндуженная артропатия. Основными проявлениями хронической хламидийной инфекции у женщин были: эрозия шейки матки и аднексит, персистенции – бесплодие.

В качестве контрольной группы были обследованы 20 студентов (10 мужчин и 10 женщин) УО «Гродненский государственный медицинский университет» в возрасте от 20 до 25 лет без урогенитальных заболеваний в анамнезе, без клинических признаков иммунодефицита и других хронических соматических заболеваний.

Для определения концентрации ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10,  $\gamma$ -ИНФ и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови использовали твердофазный ИФА с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Один тип моноклональных антител иммобилизовался на внутренних поверхностях ячеек планшетов для микротитрования. Другой тип моноклональных антител к независимому эпигенотипу молекулы ИЛ-4 находился в наборе в виде коньюгата с биотином. Индикаторным компонентом был коньюгат пероксидазы хрена со стрептавидином, имеющим очень высокое сродство к биотину. После инкубации и промывок в ячейки вносили коньюгат пероксидазы со стрептавидином, вновь инкубировали, промывали, вносили субстрат и измеряли активность связанной пероксидазы с использованием автоматического фотометра для микропланшетов с длиной волны 450 нм. Порядок приготовления проб, реагентов и схема опыта выполнялись строго по инструкции изготовителя тест-системы.

Для определения субпопуляций Т-лимфоцитов применяли наборы моноклональных антител CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоциты); CD3<sup>+4+</sup>

(CD 4 – Т-хелперы); CD3<sup>+</sup>8<sup>+</sup> (CD8 – Т-киллеры или Т-супрессоры) с двойной меткой, фирмы Simultest IMK-Lymphocyte (США). Исследование проводили на проточном цитофлуориметре Becton Dickinson facs caliber фирмы Becton Dickinson (США).

#### Результаты исследования

Как показали результаты исследования клеточного звена иммунитета у мужчин, наиболее существенные отклонения отмечены при перsistентной форме инфекции с признаками прогрессирующей артрапатии (табл. 1).

Таблица 1

Показатели Т-клеточного звена иммунитета у мужчин с хронической и перsistентной хламидийной инфекцией

Показатели	Здоровые лица, n = 10	Хроническая инфекция, n = 31	Перsistенция, n = 11	p	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
CD3 <sup>+</sup>	83,35 ± 0,88	75,19 ± 1,07	54,02 ± 1,47	< 0,001	< 0,001	< 0,001
CD4 <sup>+</sup>	47,36 ± 2,49	40,93 ± 1,50	32,41 ± 2,29	< 0,05	< 0,001	< 0,01
CD8 <sup>+</sup>	38,61 ± 3,36	35,62 ± 1,46	19,81 ± 1,60	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИРИ	1,34 ± 0,16	1,23 ± 0,10	1,77 ± 0,19	> 0,05	> 0,05	< 0,05

Примечание: p – достоверность различий между здоровыми и больными хронической инфекцией; p<sub>1</sub> – достоверность различий между здоровыми и больными перsistентной инфекцией; p<sub>2</sub> – достоверность различий между больными хронической и перsistентной инфекцией; ИРИ – иммунорегуляторный индекс.

Как видно из табл. 1, у этой категории больных наряду со значительным снижением CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов отмечено уменьшение как CD4<sup>+</sup>, так и CD8<sup>+</sup>, причем ИРИ при перsistентной форме был выше контроля (p < 0,05).

Таблица 2

Показатели цитокинового статуса у мужчин с хронической и перsistентной хламидийной инфекцией

Показатели	Здоровые лица, n = 10	Хроническая инфекция, n = 31	Перsistенция, n = 11	p	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
ИЛ-2	0,73 ± 0,15	1,52 ± 1,60	1,07 ± 0,28	< 0,05	> 0,05	> 0,05
ИЛ-4	7,60 ± 0,97	13,18 ± 3,66	16,50 ± 5,28	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ИЛ-6	15,00 ± 3,60	19,65 ± 2,63	51,58 ± 18,92	> 0,05	> 0,05	< 0,05
ИЛ-8	42,90 ± 5,34	50,58 ± 5,53	198,00 ± 28,36	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИЛ-10	22,20 ± 6,61	25,02 ± 3,42	6,58 ± 0,98	> 0,05	< 0,05	< 0,01
γ-ИНФ	0,57 ± 0,10	0,65 ± 0,10	0,33 ± 0,09	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ФНО-α	46,65 ± 4,68	66,68 ± 3,76	116,03 ± 8,93	< 0,01	< 0,001	< 0,001

Примечание: p – достоверность различий между здоровыми и больными хронической инфекцией; p<sub>1</sub> – достоверность различий между здоровыми и больными перsistентной инфекцией; p<sub>2</sub> – достоверность различий между больными хронической и перsistентной инфекцией.

Сопоставление показателей Т-клеточного иммунитета с данными табл. 2 показало, что максимальное содержание провоспалительных цитокинов было в группе больных с хламидиондуцированной артрапатией.

Показатели ФНО-α при хронической форме превышали контроль в 1,5 раза, а при хламидиондуцированной артрапатии –

почти в 3 раза. Различия были выявлены со стороны других провоспалительных цитокинов. Содержание γ-ИНФ не имело различий с другими группами. С другой стороны, отмечено снижение ИЛ-10 при отсутствии отклонений ИЛ-4 (p > 0,05).

Показатели клеточного звена иммунитета у женщин с хронической и перsistентной хламидийной инфекцией представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели Т-клеточного звена иммунитета у женщин с хронической и перsistентной хламидийной инфекцией

Показатели	Здоровые лица, n = 10	Хроническая инфекция, n = 39	Перsistенция, n = 19	p	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
CD3 <sup>+</sup>	79,88 ± 1,66	74,21 ± 1,0	61,39 ± 1,57	< 0,05	< 0,001	< 0,001
CD4 <sup>+</sup>	41,48 ± 2,94	41,34 ± 1,20	33,76 ± 1,70	> 0,05	< 0,05	< 0,001
CD8 <sup>+</sup>	41,73 ± 2,63	32,54 ± 1,21	26,83 ± 1,84	< 0,01	< 0,001	< 0,05
ИРИ	1,06 ± 0,15	1,32 ± 0,08	1,42 ± 0,14	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: p – достоверность различий между здоровыми и больными хронической инфекцией; p<sub>1</sub> – достоверность различий между здоровыми и больными перsistентной инфекцией; p<sub>2</sub> – достоверность различий между больными хронической и перsistентной инфекцией.

Изменения клеточного иммунитета и цитокинового статуса у женщин носили такой же характер, как и у мужчин, характеризовались снижением количества Т-лимфоцитов, за счет хеллерных и цитотоксических клеток (p < 0,05). ИРИ в исследуемых группах не отличался. Показатели цитокинового статуса у женщин представлены в табл. 4.

Таблица 4

Показатели цитокинового статуса у женщин с хронической и перsistентной хламидийной инфекцией

Показатели	Здоровые лица, n = 10	Хроническая инфекция, n = 39	Перsistенция, n = 19	p	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
ИЛ-2	0,49 ± 0,10	1,57 ± 0,12	1,58 ± 0,13	< 0,001	< 0,001	> 0,05
ИЛ-4	8,20 ± 1,57	8,79 ± 0,89	12,54 ± 2,28	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ИЛ-6	29,40 ± 3,93	19,27 ± 4,31	92,47 ± 23,47	> 0,05	> 0,05	< 0,001
ИЛ-8	46,50 ± 6,67	77,80 ± 13,67	217,86 ± 16,85	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИЛ-10	28,90 ± 5,26	15,57 ± 2,19	6,79 ± 0,81	< 0,05	< 0,001	< 0,01
γ-ИНФ	0,59 ± 0,12	0,50 ± 0,06	0,82 ± 0,09	> 0,05	> 0,05	< 0,01
ФНО-α	48,99 ± 4,60	54,16 ± 4,21	76,83 ± 18,18	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: p – достоверность различий между здоровыми и больными хронической инфекцией; p<sub>1</sub> – достоверность различий между здоровыми и больными перsistентной инфекцией; p<sub>2</sub> – достоверность различий между больными хронической и перsistентной инфекцией.

Как видно из табл. 4, среди исследуемых цитокинов уровень провоспалительного цитокина (ИЛ-2) у больных с хроническими формами инфекции был выше контрольных цифр, а ИЛ-10 – ниже. В группе женщин с перsistентной формой инфекции, страдающих бесплодием, изменения были более существенны и заключались в более высоком уровне ИЛ-2 и ИЛ-8, а также в снижении показателей антивоспалительного цитокина (ИЛ-10). При

Показатели клеточного звена иммунитета и цитокинового статуса больных хроническим урогенитальным хламидиозом — Хворин Д.Ф., Циркунов В.М., ...

сопоставлении показателей в группах выявлены различия, проявившиеся увеличением содержания практически всех провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6 и  $\gamma$ -ИНФ, и значительной разницей показателя ИЛ-10.

### Заключение

Хламидии, являясь внутриклеточными паразитами, могут участвовать в инициации и реализации клеточного иммунного ответа с включением каскада цитокинопосредованных реакций. Характер воспаления в значительной мере зависит от спектра и уровня продуцируемых цитокинов.

Эволюционно сформировавшимся ответом иммунной системы против *C. trachomatis* является Th-1-иммунный ответ. В наших наблюдениях у больных с хронической и персистентной хламидийной инфекцией выявлено снижение экспрессии рецепторов к CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>. Для усиления Т-клеточного иммунного ответа необходимы активация функций и привлечение дополнительных макрофагов в очаг воспаления, так как последние экспонируют антигенные фрагменты лимфоцитам и через посредство интерлейкина-1 стимулируют пролиферацию превактивированных антигеном зрелых Т-лимфоцитов. Анализ фактов, свидетельствующих о нарушениях иммунологической защиты при персистентной хламидийной инфекции, указывает на угнетение иммунного ответа (табл. 1, 3). Нарушения в системе иммунореактивности при этом затрагивают как клеточное, так и гуморальное звенья иммунитета, что сказывается на величине иммунорегуляторного индекса, уменьшении количества Т-хелперных лимфоцитов (табл. 1, 3). При хронической форме хламидийной инфекции отмечается угнетение выработки цитокинов ( $\gamma$ -ИНФ, ИЛ-6, ИЛ-10) и увеличение продукции ИЛ-8 (табл. 4).

Помимо этого, обнаруженное повышение экспрессии ИЛ-4 (табл. 4) также свидетельствует об ингибировании клеточного иммунного ответа, так как известно, что под воздействием ИЛ-4 Т-лимфоциты превращаются в активированные Т-хеллеры 2-го типа (Th-2) и начинают синтезировать тот же интерлейкин, а также ИЛ-6 и ИЛ-10. Выделяя провоспалительные цитокины, Th-2 блокируют пролиферацию Th-1, что приводит к подавлению цитотоксических лимфоцитов (CD8). Помимо этого, ИЛ-4 является ингибитором синтеза  $\gamma$ -ИНФ, что свидетельствует об угнетении противоинфекционного иммунитета.

Необходимыми для последующего развития специфической фазы иммунного ответа являются ИЛ-2 (индукция основного феномена клеточного иммунитета – цитопатического эффекта). ИЛ-2 – классический интерлейкин, участвующий в индукции клеточного иммунитета, причем отвечающий за его основную функцию – деструкцию клеток, пораженных *C. trachomatis*. Он также активирует Т-клетки и все клеточные элементы, способные осуществлять микробную и клеточную деструкцию (макрофаги, нейтрофилы и др.). ИЛ-2 стимулирует синтез ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4,  $\gamma$ -ИНФ, ФНО- $\alpha$ . ФНО- $\alpha$  подавляет ХИ на начальном этапе инфицирования (табл. 2).

По данным литературы известно, что ФНО- $\alpha$  препятствует диссеминации инфекций. Однако ключевым эффекторным цитокином, сдерживающим развитие ХИ, является  $\gamma$ -ИНФ. Он усиливает экспрессию фермента индоламин-2,3-дехидрогеназы, что ведет к разрыву молекулы триптофана, необходимой для размножения хламидий. Кроме того,  $\gamma$ -ИНФ, ИЛ-6 и ИЛ-8 усиливают действие iNOS (индукцию NO-синтазы) в макрофагах и эпителиальных клетках, что приводит к высвобождению оксида азота и бактерицидному эффекту. В результате воздействия  $\gamma$ -ИНФ часто развивается хламидийная персистирующая инфекция, для которой характерна экспрессия хламидийных белков теплового шока (Hsps), имеющих сходные антигенные детерминанты с Hsps других бактерий и человека. Тенденция к повышению  $\gamma$ -ИНФ – это важный фактор дифференциации Th. В этом случае происходит сдвиг в сторону Th-1. Активированные Th-1 синтезируют ИЛ-2, увеличение которого более чем в 3 раза отмечено нами (табл. 4).

Повышение уровня ИЛ-8 (табл. 2, 4) у больных ХИ отмечают и другие авторы. Этот цитокин привлекает лейкоциты в очаг воспаления, следствием чего, вероятно, является повышение способности нейтрофилов к адгезии.

На основании проведенного исследования и анализа источников литературы пришли к выводу, что слабая секреция ФНО- $\alpha$  и  $\gamma$ -ИНФ способствует развитию ХИ в организме человека (табл. 2, 4). В то же время активная секреция клетками ФНО- $\alpha$  (табл. 2), защищающая организм от инфекции, является неблагоприятным фактором, поскольку этот цитокин ингибирует липопротеинлипазу, что приводит к мобилизации липидов, повышению в сыворотке триглицеридов, стимулирует рост фибробластов. Это может вызвать повышение продукции глюкозаминогликанов, коллагена и белков основного вещества соединительной ткани, а также способствовать фиброобразованию.

Дальнейшее изучение состояния цитокиновой системы позволит оценивать функциональную активность различных типов иммунокомпетентных клеток, определять тяжесть инфекционного воспаления, прогнозировать его переход на системный уровень, дисбаланс активации Th-1 и Th-2 типов и развитие ряда аллергических и аутоиммунных процессов при УГХ [15, 16].

### Литература

- Глазкова, Л.К. Состояние факторов неспецифической защиты организма женщин при хламидиозе / Л.К. Глазкова, Н.М. Герасимова // Вестн. дерматологии и венерологии. 1998. № 1. С. 7–10.
- Прогностическое значение цитокинов в оценке эффективности лечения генерализованных форм хламидиозов / А.Л. Позняк [и др.] // Цитокины и воспаление. 2003. № 2. С. 23–25.
- Симбирцев, А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека / А.С. Симбирцев // Иммунология. 1998. № 3. С. 9–17.
- Фрейдлин, И.С. Иммунные комплексы и цитокины / И.С. Фрейдлин, С.А. Кузнецова // Медицинская радиология. 1999. № 12. С. 27–36.
- Ярилин, А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. 1997. № 5. С. 7–14.
- Bazzoni, F. Tumor necrosis factor ligand and receptor families / F. Bazzoni, B. Beutler // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. P. 1117–1275.
- Balkwill, F. Cytokine Cell Biology / F. Balkwill // Oxford University Press. 2001. P. 212.
- Beatty, W.L. Immunoelectron-microscopic quantitation of differential levels of chlamydial proteins in a cell culture model of persistent *Chlamydia trachomatis* infection / W.L. Beatty, R.P. Morrison, G.I. Byrne // Infect. Immunity. 1994. Vol. 62, № 9. P. 4059–4062.
- Chlamydia pneumoniae* secretion of a protease-like activity factor for degrading host cell transcription factors is required for major histocompatibility complex antigen expression / P. Fan [et al.] // Infect. Immun. 2002. Vol. 70. P. 345–349.
- Grayston, J. New knowledge of Chlamydiae and the diseases they cause / J. Grayston, S. Wang // J. Infect. Dis. 1975. Vol. 132. P. 87.
- Holland, M.J. T helper type-1 Th1/Th2 profiles of peripheral blood mononuclear cells (PBMC): responses to antigens of *Chlamydia trachomatis* in subjects with severe trachomatous scarring / M.J. Holland, R.L. Bailey, D.J. Conway // Clin. Exp. Immunol. 1996. Vol. 105. P. 429–435.
- Holtman, H. Interrelated effects of tumor necrosis factor and interleukin 1 on cell viability / H. Holtman, T. Hahn, D. Wallace // Immunobiology. 1988. Vol. 177. P. 7–22.
- Johansson, M. Genital tract infection with *Chlamydia trachomatis* fails to induce protective immunity in gamma interferon receptor-deficient mice despite a strong local immunoglobulin A response / M. Johansson, K. Schon, M. Ward // Infect. Immun. 1997. Vol. 65. P. 1032–1044.
- Kim, S. Induction of HLA class I-restricted CD8(+) CTLs specific for the major outer membrane protein of *Chlamydia trachomatis* in human genital tract infections. / S. Kim, M. Angevane, K. Demick // J. Immunol. 1999. Vol. 162. P. 6855–6866.
- Lucey, D.R. Type 1 and Type 2 Cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases / D.R. Lucey, M. Clerici, G.M. Shearer // Clinical Microbiology Reviews. 1996. Vol. 9. P. 532–562.
- Mark, K. Clinical implications of dysregulated cytokine production / K. Mark, J. Slifka, W. Lindsay // J. Molecular Medicine. 2000. Vol. 78. P. 74–80.
- Morrison, R.P. Immune protection against *Chlamydia trachomatis* in females / R.P. Morrison // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 4, № 3. P. 163–170.
- Schachter, J. Pathogenesis of *Chlamydia trachomatis* / J. Schachter // Proc. Workshop «Human Chlamydial Infections». Izmir, Turkey, 1997. P. 24.
- Stambach, M.N. Murine cytotoxic T lymphocytes induced following *Chlamydia trachomatis* intraperitoneal or genital tract infection response to cells infected with multiple serovars / M.N. Stambach, M.J. Bevan, M.F. Lampe // Infect. Immunol. 1995. Vol. 63. P. 3527–3530.
- Ward, M.E. The chlamydia developmental cycle / M.E. Ward // Microbiology of chlamydiae; ed. A.L. Baron. CRC Press, 1988. P. 71–95.
- Williams, D.M. The role of antibody in host defense against the agent of mouse pneumonitis / D.M. Williams // J. Infect. Dis. 1982 Vol. 145. P. 200.
- Yang, X. Different roles are played by alpha, beta and gamma delta T cells in acquired immunity to *C. trachomatis* pulmonary infection / X. Yang, K.T. Hayglass, R.C. Brunham // Immunology. 1998. Vol. 94. P. 469–475.