

*Е.С. Зайцева*

## **Коррекция иммунного дисбаланса у девочек с урогенитальным хламидиозом**

*Белорусский государственный медицинский университет*

Анализ состояния иммунитета у девочек 4-12 лет с диагностированным урогенитальным хламидиозом выявил снижение иммунорегуляторного индекса, супрессию гуморального звена, снижение бактерицидности фагоцитов. Применение в комплексном лечении хламидийной инфекции ликопада и циклоферона привело к нормализации иммунного дисбаланса. Ключевые слова: девочки 4-12 лет, хламидийная инфекция, иммунитет, иммуномодуляция, ликопад, циклоферон.

Число работ, посвященных изучению влияния хламидийной инфекции(ХИ) на иммунитет ребенка, немногочисленно. При острых поражениях нижнего отдела урогенитального тракта, как правило, изменения иммунной системы неотчётливы, а при хронизации и распространении процесса они приобретают стойкий характер. У больных с ХИ в гуморальном звене отмечалось снижение уровней IgA и IgG при снижении содержания В-лимфоцитов. Типично снижение показателей естественных киллеров, активности комплемента за счёт уменьшения его компонентов (C1, C2, C3), фагоцитарной активности лейкоцитов [1,2,3,6,7,8]. Постинфекционный иммунитет кратковременный и нестойкий [2]. Отмечены изменения иммунологических показателей у девочек и девочек-подростков со специфическими и неспецифическими вульвовагинитами в работах Шиманской И.Г. (1999), Маловой И.О. (2000), Зубаковой О.В. (2002), Можейко Л.Ф. (2002). Исследования, характеризующие состояние иммунитета, у девочек с сочетанным течением инфекции мочевой и половой систем в доступной литературе отсутствуют. Повышение общей реактивности организма, и, в частности иммуномодуляция, рассматриваются в качестве одного из компонентов патогенетической терапии микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы и урогенитальных инфекций [1,2,3,6,9]. В работах российских исследователей (Бучнева А.В., Синчихин Ю.П., Малова И.Г., Субботина Е.В.), посвящённых лечению урогенитального хламидиоза (УГХ) у детей, использовался виферон (ректальные свечи), лейкинферон (парэнтерально). Патогенетически оправдано применение экзогенных интерферонов, поскольку помимо способности нормализовать иммунный статус они участвуют в процессах элиминации хламидийной клетки путем непосредственного ингибирования процессов ее репликации и транскрипции [2,3]. Мы применяли индуктор интерферонообразования циклоферон. Препарат стимулирует выработку всех типов интерферонов органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы [3]. «Эндогенная интерферонизация» при использовании индукторов интерферона имеет преимущество перед введением препаратов экзогенного интерферона:-

выработка собственного интерферона, который в отличие от рекомбинантного, не обладает антигенной активностью[3].

Цель исследования: оценить состояние общего иммунитета и эффект иммуномодуляции ликопида и циклоферона у девочек страдающих инфекцией мочевой системы (ИМС) и вульвовагинитом (ВВ), ассоциированных с урогенитальным хламидиозом.

Материал и методы

Среди 145 пациенток 4-12 лет, страдающих ИМС (пиелонефрит и инфекция мочевыводящих путей), хламидийная инфекция была выявлена у 55 (37,9±4,0%), наибольший удельный вес ХИ приходился на девочек с сочетанной патологией (ИМС и ВВ) – 43 ребёнка-(79,6±3.3%), ( $p < 0,05$ ). В группе 57 девочек 4-12 лет с вульвовагинитами – урогенитальный хламидиоз диагностирован у 16 (28,1±5,9%). Ниже мы анализировали иммунологические показатели двух сравниваемых групп среди пациенток с ИМС – 55 девочек, у которых был диагностирован урогенитальный хламидиоз, и 90 пациенток с ИМС, у которых хламидии не определялись, и две группы среди пациенток с вульвовагинитом-16 с хламидийным ВВ и 41 с неустановленной ХИ. Контрольная группа (30 здоровых детей) была составлена методом случайной выборки с отсутствием признаков воспалительного заболевания на момент обследования, хронических очагов инфекции, аллергических заболеваний. Все наблюдаемые пациентки с ИМС находились на стационарном лечении во 2-ой детской клинической больнице г. Минска (главный врач Сечко Л.П.) в период с 2002 по 2005 год. Гинекологическое обследование девочек проводилось на базе детского гинекологического центра г. Минска (1-я детская поликлиника г. Минска). Иммунологические показатели анализировали в динамике каждой из форм инфекции мочеполовой системы сравнивая данные в основной группе и группах сравнения между собой и с показателями 30 здоровых девочек (контрольная группа). Первое обследование проводили в начале госпитализации, второе после окончания курса этиопатогенетической терапии. В периферической венозной крови определяли показатели клеточного и гуморального иммунитета, системы фагоцитоза. Иммунологические исследования выполнены на базе клинко-диагностического отдела НИИ ОМД МЗ РБ.

Этиотропная терапия ИМС и ВВ, ассоциированных с ХИ, включала средство с антихламидийной активностью-азитромицин. Из многообразия иммуномодулирующих средств мы предпочли использовать препараты, которые отвечали основным требованиям: эффективность, безопасность, удобство в применении, доступность:

-ликопид, синтетический аналог клеточных стенок бактерий. Основной мишенью ликопида в организме являются клетки макрофагально-фагоцитарного звена. Режим дозирования: по 1 таблетке 1мг для сублингвального приема 1 раз в сутки, за 30 минут до еды в течение 10 дней;

-циклоферон-низкомолекулярный индуктор интерферонообразования. Режим дозирования: внутрь таблетки по 0,15г. в возрасте 4-7 лет по 1 табл, 8-12 лет

по 2 табл. на приём 1 раз в сутки по базовой схеме на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 дни терапии. Все девочки хорошо переносили лечение, без побочных эффектов, за исключением двух случаев, когда на 2-3 дни приёма ликопада регистрировался однократный подъём температуры до 37,4-37,7 С без видимых причин.

#### Результаты и обсуждение

Анализ состояния клеточного иммунитета в зависимости от инфицирования *Chl. Trachomatis*. показал, что отмечалось достоверное снижение относительного числа Т-лимфоцитов до  $42,5 \pm 1,6\%$  ( $P < 0,05$ ) среди девочек с установленной ХИ, абсолютное число CD3 лимфоцитов достоверно не различалось с контрольными показателями. Установлено достоверное снижение содержания Т-хелперов CD4 до  $32,7 \pm 0,2\%$  в группе пациенток с сочетанной урогенитальной патологией, ассоциированной с ХИ. Уровень Т-лимфоцитов с преимущественно супрессорной активностью у пациентов с ХИ был достоверно выше ( $20,5 \pm 0,2\%$ ) по сравнению с показателями детей без ХИ ( $15,5 \pm 1,6\%$ ), и здоровых детей. Соотношение CD4/CD8 у девочек с ИМС на фоне урогенитального хламидиоза отличалось от показателей не инфицированных детей, иммунорегуляторный индекс (ИРИ) был достоверно ниже ( $1,6 \pm 0,04$  и  $-2,5 \pm 0,14$  соответственно).

Мы обнаружили достоверное (по сравнению с контролем и показателями не инфицированных хламидиями детей) снижение относительного числа В-лимфоцитов среди девочек с установленной ХИ: в группе ИМС до  $9,04 \pm 0,93\%$  ( $P < 0,05$ ) и в группе ВВ до  $9,46 \pm 0,15\%$  ( $P < 0,05$ ). Абсолютное число CD22 лимфоцитов достоверно не различалось с контрольными показателями. Уровень Ig А в группе ИМС был достоверно ниже ( $P < 0,05$ ) у пациенток с ХИ ( $1,19 \pm 0,07$  г/л) по сравнению с показателями детей без ХИ ( $1,37 \pm 0,06$ ), и здоровых детей. Концентрация IgM при ИМС и ВВ фоне урогенитального хламидиоза имела лишь тенденцию к снижению, в сравнении с контролем. Отмечалось достоверное снижение синтеза IgG среди девочек страдающих ИМС и ХИ до  $9,71 \pm 0,06$  г/л, в сравнении с группой без ХИ и контролем. Очевидно, инфицирование *Chl. Trachomatis* способствует снижению гуморального звена иммунитета через снижение Т-клеточного (в частности переключение цитокинового Т хелперного-1 ответа на Т хелперный-2) иммунитета. В свою очередь снижение активности гуморального звена ведёт к затруднению элиминации бактериальных агентов и способствует персистенции возбудителя в организме.

Анализ показателей фагоцитарной активности нейтрофилов в зависимости от инфицирования *Chl. Trachomatis* выявил достоверно более высокие уровни фагоцитирующих нейтрофилов и их поглотительной способности среди девочек, страдающих ИМС с установленной ХИ по отношению к показателям контрольной группы и пациенток без ХИ. В группе девочек с ВВ, ассоциированном с УГХ, также отмечалась тенденция к повышению показателей фагоцитарного индекса и числа. Внутригрупповой анализ показателей переваривающей способности и бактерицидности фагоцитов выявил их достоверное снижение при ХИ. Самыми низкими эти показатели

были в группе девочек с ИМС в возрасте 4-7 лет – индекс завершенности фагоцитоза  $0,81 \pm 0,08$  ( $P < 0,05$ ) и в тесте с нитротетразолием синим, характеризующем напряжённость кислородзависимой бактерицидности гранулоцитов,  $-8,56 \pm 0,97\%$  ( $P < 0,05$ ). Вероятно определённая роль в снижении фагоцитарной активности нейтрофилов на фоне инфицирования хламидиями принадлежит непосредственному повреждающему действию специфического инфекционного агента на фагоцитирующие клетки и дисбалансу описанного выше Т-клеточного звена иммунитета.

С целью коррекции функциональной активности нейтрофилов мы применяли ликолипид. Положительный опыт применения этого препарата в лечении воспалительных процессов гениталий у девочек-подростков отражён в работе Можейко Л.Ф. [6].

Комплекс циклоферон + ликолипид был назначен пациенткам с хроническим течением пиелонефрита, ассоциированного с ХИ: 32 девочкам с сочетанной патологией урогенитального тракта и 11 с изолированным пиелонефритом. Только циклоферон получали пациентки с ИМВП (11 с сочетанной и 1 с изолированной) и 16 девочек с ВВ. Оценка эффективности иммуномодуляции осуществлялась через 1 месяц после её окончания. Применение комплекса циклоферон + ликолипид приводило к позитивным изменениям ряда иммунологических показателей (табл.1)

Таблица 1

Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета при использовании циклоферона и ликолипида в комплексном лечении хронического пиелонефрита, ассоциированного с ХИ ( $M \pm m$ )

Показатель	Здоровые дети n=30	Хронический пиелонефрит на фоне ВВ n=32		Хронический пиелонефрит n=11		P
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
		1	2	3	4	
CD3,%	$65,2 \pm 0,6$	$42,5 \pm 1,6^*$	$56,4 \pm 1,21$	$49,1,2 \pm 0,6$	$54,7 \pm 1,3$	1-2<0,01 3-4<0,05
CD3, $\times 10^9/\text{л}$	$2,0 \pm 0,034$	$1,65 \pm 0,3^*$	$1,79 \pm 0,38$	$1,3 \pm 0,08$	$1,53 \pm 0,06$	-
CD4,%	$48,4 \pm 0,26$	$32,7 \pm 0,2^*$	$44,7 \pm 0,16$	$38,9 \pm 0,26$	$44,2 \pm 0,34$	1-2<0,01 3-4<0,05
CD8,%	$14,5 \pm 0,2$	$20,5 \pm 0,2^*$	$15,1 \pm 0,3$	$15,5 \pm 0,2$	$14,8 \pm 0,18$	1-2<0,05
ИРИ	$3,17 \pm 0,04$	$1,6 \pm 0,04$	$2,96 \pm 0,12$	$2,5 \pm 0,14$	$2,98 \pm 0,31$	1-2<0,05 3-4<0,05
CD22,%	$11,45 \pm 0,06$	$9,04 \pm 0,93^*$	$10,12 \pm 0,51$	$11,45 \pm 0,06$	$11,21 \pm 0,06$	1-2<0,05
CD22, $\times 10^9/\text{л}$	$0,335 \pm 0,05$	$0,327 \pm 0,05$	$0,331 \pm 0,04$	$0,338 \pm 0,06$	$0,336 \pm 0,08$	-
IgA, г/л	$1,47 \pm 0,06$	$1,19 \pm 0,07^*$	$1,58 \pm 0,07$	$1,37 \pm 0,06$	$1,44 \pm 0,06$	1-2<0,05
IgM, г/л	$1,23 \pm 0,04$	$1,18 \pm 0,07$	$1,20 \pm 0,05$	$1,31 \pm 0,04$	$1,34 \pm 0,05$	-
IgG, г/л	$11,74 \pm 0,51$	$9,71 \pm 0,06^*$	$10,68 \pm 0,07$	$11,98 \pm 0,08$	$12,01 \pm 0,09$	-

Примечание – \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$ -достоверность различий показателей с аналогичными показателями здоровых детей.

У пациенток обеих групп выявлено достоверное повышение исходно сниженного относительного содержания CD3-лимфоцитов (до лечения- $42,5 \pm 1,6\%$  и  $49,1,2 \pm 0,6\%$ , после лечения- $56,4 \pm 1,21\%$  и  $54,7 \pm 1,3\%$ ). Также у детей и с сочетанным и изолированным течением пиелонефрита после завершения лечения отмечалось достоверное повышение относительного

содержания CD4-лимфоцитов: 44,70,16% (P<0,01) и 44,2±0,34% соответственно (P<0,05), причём в большей степени позитивные сдвиги были в основной группе девочек. Относительное содержание лимфоцитов с преимущественно супрессорной активностью (CD8) у пациенток, получивших комплексное лечение, имело достоверные отличия (P<0,05) только у пациенток с сочетанной патологией. Колебания содержания Т-лимфоцитов, как с хелперной, так и с супрессорной активностью в процессе иммуномодуляции приводило к нормализации иммунорегуляторного баланса: ИРИ в основной группе до лечения-1,6±0,04, после лечения-2,96±0,12 (P<0,01), в сравниваемой – до лечения 2,5±0,14, после-2,98±0,31 (P<0,05)

При сравнительном анализе относительного содержания В-лимфоцитов у пациентов сравниваемых групп достоверное повышение после терапии выявлено лишь в основной группе (P<0,05). Со стороны иммуноглобулинового спектра наибольшую динамику мы обнаружили по уровню IgA при сочетанной урогенитальной патологии. Уровень IgA был достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем детей после проведения им терапии (до 1,19±0,07г/л и после 1.58±0,07г/л, P<0,05). Уровни иммуноглобулинов IgM сыворотки крови после проведенного лечения в наблюдаемых группах не имели достоверных отличий от таковых до начала лечения. Отмечена тенденция к улучшению показателей синтеза IgG среди девочек страдающих пиелонефритом и ВВ.

Результаты проведенного анализа динамики состояния факторов неспецифической резистентности организма у детей обследованных групп, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика показателей фагоцитарной активности нейтрофилов при использовании циклоферона и ликопада в комплексном лечении хронического пиелонефрита, ассоциированного с ХИ (M±m)

Показатель	Здоровые дети n=30	Хронический пиелонефрит на фоне ВВ n=32		Хронический пиелонефрит n=11		P
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
		1	2	3	4	
ФИ-30,%	66,8±1,04	79,4±3,1*	72,4±2,4	68,3±2,7	70,4±4,3	1-2<0,05
ФИ-90,%	67,4±2,34	83,2±3,77*	78,4±2,7	62,6±3,7	69,1±2,4	1-2<0,05
ФЧ-30.ед.	6,4±0,14	8,76±1,15*	7,96±0,98	7,95±1,9	7,01±1,3	-
ФЧ-90.ед.	6,01±0,28	10,8 ±1.59*	6,92±1,25	7,85±1,45	6,25±1,24	1-2<0,01 3-4<0,05
ИЗФ	1,22±0,03	0,81±0,08*	1,15±0,12	1,03±0,05	1,03±0,05	1-2<0,01 3-4<0,05
НСТ. %	10,42±2,14	8,56±0,97*	9,78±0,92	9,34±2,02	10,21±1,21	-

Примечание – \* P<0,05-достоверность различий показателей с аналогичными показателями здоровых детей

Данные, свидетельствуют, что у девочек основной группы после комплексного лечения с применением циклоферона и ликопада по сравнению с исходными цифрами достоверно улучшалась переваривающая способность нейтрофилов (ИЗФ:90 до лечения-0,81±0,08 после лечения-1,15±0,12 P<0,01). Сходный результат был получен и среди больных

изолированным пиелонефритом (ИЗФ:90 до лечения-1,03±0,05 после лечения-1,12±0,05 P<0,05).

Анализ результатов применения только циклоферона в группе девочек с ИМВП и ВВ, также выявил тенденцию к нормализации показателей иммунитета. Отмечена положительная динамика иммунорегуляторного индекса среди девочек с ИМВП: до лечения 2,14 ±0,14, после-2,82±0,31 (P<0,05), за счёт повышения содержания лимфоцитов с Т-хелперной активностью (до лечения 40,2±0,16%, после 47,2±0,34% (P<0,05). Выявлена тенденция к нормализации уровня IgA и IgG. Статистически значимых различий в динамике показателей фагоцитарной активности нейтрофилов в этих группах девочек не отмечено.

Выводы

1. Для ИМС, ассоциированной с ХИ характерна относительная активация Т-клеточного звена по цитотоксическому/супрессорному типу, супрессия по гуморальному звену.

2. У пациенток, подвергшихся воздействию ХИ, фагоцитарная активность нейтрофилов находится в состоянии дисбаланса: сниженная бактерицидная активность сочетается с компенсаторным увеличением числа фагоцитирующих клеток, что указывает на ограниченные возможности противoinфекционной защиты.

3. Применение в комплексном лечении ИМС, ассоциированной с ХИ, ликопида и циклоферона способствовало нормализации:-содержания субпопуляций Т-лимфоцитов;-иммунорегуляторного индекса;-переваривающей способности нейтрофилов.

4. Преимущества данных иммуномодуляторов заключаются в эффективности, экономической доступности, удобной форме приёма (1 раз в сутки, перорально), возможности широко использовать в амбулаторной практике.

Литература

1. Барабанов, Л.Г., Козодавенко, В.Б., Грибкова, Н.В., Полещук, Н.Н.//Здравоохранение.-1999.-№2.-С.5-8.

2. Запруднов, А.М., Мазанкова, Л.Н., Григорьев, К.И. и др/ Хламидиоз у детей.-М.:ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – С54-57 с.

3. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике.-Под редакцией И.Д.Столярова. – СПб.: Сотис, 2003.-176с.

4. Иммунокорректирующая терапия хламидийных пиелонефритов у детей/и.н. Лупан.-Тезисы доклада I конгресса детских нефрологов России. 1996.-С190.

5. Методы микробиологической диагностики и лечения урогенитальных хламидиозов. Полещук Н.Н., Метод.рекомендации МЗО РБ.-Минск, 1998-34с.

6. Можейко, Л.Ф. Становление репродуктивной системы у девочек-подросткови коррекция её нарушений/ Л.Ф. Можейко.-Минск: БГМУ, 2002.- С 191-193.

7. Малова, И.Г. Особенности течения и принципы лечения урогенитального хламидиоза у девочек // Вестник дерматологии и венерологии.-1998. №6.- С.44-47.
8. Ward, M.E. The immunobiol. and immunopathol. of chl. inf.//APMIS.-1995.- 103.-P.769-796.
9. Weber, J.T., Johnson, R.E. New treatment for Chlamydia trachomatis genital infection. //Clin.Infect Diseases.-1995.-Vol.20.-P.66-71. Tetra rez