

УДК 618.2/.3+618.39+618.5+579.882+616.9

@ Колектив авторів, 2012.

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ВАГІТНИХ З ХЛАМІДІЙНО-ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Н. М. Кінаш, Н. І. Генік, Л. В. Гінчицька, С. С. Стоцький, О. М. Ласитчук

Кафедра акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового (зав. – професор Н. І. Генік), Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ.

CYTOKINE PROFILE IN PREGNANT WOMEN WITH CHLAMYDIAL-VIRUS INFECTION
N. M. Kinash, N. I. Henyk, L. V. Hinchytska, S. S. Stotsky, O. M. Lasytchuk

SUMMARY

Urogenital chlamydia and viral infection are actual medical and social problems. That is why the most promising reserves to reduce reproductive losses, maternal and perinatal morbidity are deep study of clinical, immunological, microbiological and endocrinological aspects of this problem among pregnant women, as well as developing and implementing of health care programs. Moreover, such studies have significant scientific interest and great practical value.

While studying the mechanisms of pregnancy complications, the most interesting are the study of the functional state of MMS cells (by determining the level of proinflammatory cytokines IL-1 β TNF- α), and T-lymphocytes (by determining the level of proinflammatory cytokines IL-2, IFN- γ and anti-inflammatory cytokines IL-4, IL-10).

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БЕРЕМЕННЫХ С ХЛАМИДИЙНО-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
Н. М. Кинаш, Н. И. Генік, Л. В. Гинчицкая, С. С. Стоцкий, О. М. Ласитчук

РЕЗЮМЕ

Урогенитальный хламидиоз и вирусная инфекция – это актуальная медико-социальная проблема, поэтому углубленные исследования клинических, иммунологических и эндокринологических аспектов этой проблемы у беременных, разработка и внедрение лечебно-профилактических программ является одним из перспективных резервов снижения репродуктивных потерь, материнской и перинатальной заболеваемости. Вместе с этим, такие исследования составляют значительный научный интерес и большую практическую ценность.

При изучении механизмов осложнений беременности большой интерес вызывают исследования функционального состояния клеток ММС (путем определения уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α), а также Т-лимфоцитов (путем определения провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИФН- γ и провоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10).

Ключові слова: вагітність, цитокінний статус, хламідійно-вірусна інфекція, імунodefіцит.

Особливе місце серед різних причин перинатальної патології відводиться інфекціям репродуктивної системи жінки, частота яких серед вагітних, за даними різних авторів, коливається від 34 до 50% [7, 9, 11, 12]. У світлі затвердженої на урядовому рівні державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на 2006–2015 роки» особливого значення набувають наукові дослідження, присвячені діагностиці та лікуванню інфекцій репродуктивної системи, антенатальній охороні плоду, підвищенню ефективності профілактичних та лікувальних заходів, спрямованих на зниження материнської і перинатальної захворюваності інфекційного генезу, та розробка програм, які забезпечують народження здорової дитини у жінок із запальними процесами урогенітального тракту [2, 4, 5, 10, 14].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети і задач нами було проведено клініко-параклінічне обстеження та розродження 250 вагітних жінок, що були розподілені на такі групи:

I група – 100 жінок із хламідійною інфекцією (XI),

яким проводилось антибактеріальне лікування хламідіозу та загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи акушерських ускладнень. Дані пацієнтки були розділені на дві підгрупи: Ia – 50 вагітних із хламідійною моноінфекцією; Ib – 50 жінок із хламідіозом в поєднанні з вірусами простого герпесу та цитомегаловірусами в неактивній формі. Випадки гострої або рецидивування хронічної вірусної інфекції були виключені зі спостереження через специфічність їх впливу;

II група – 100 вагітних із хламідійною інфекцією, що одержували запропоновану нами методику профілактики, лікування та реабілітації, які також були розділені на дві аналогічні підгрупи: IIa – 50 жінок із хламідійною моноінфекцією; IIb – 50 жінок із поєднаною хламідійно-вірусною інфекцією у вигляді мікст-форм.

Контрольну групу склали 50 вагітних без акушерської і соматичної патології, які розроджені через природні пологові шляхи. При обстеженні цих вагітних не було виявлено жодного із патогенних збудників урогенітальних інфекцій.

Широко розповсюдженим та інформативним

засобом ідентифікації субпопуляцій імуніцитів є виявлення клітин моноклональними антитілами, спрямованими проти окремих молекулярних структур поверхневих мембран лімфоцитів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані, що характеризують вміст названих цитокінів у сироватці крові обстежуваних жінок, представленні в таблиці 1.

Таблиця 1

Концентрація цитокінів у сироватці крові обстежених вагітних (M±m)

Показники концентрації цитокінів (пг/мл)	Групи жінок		
	Контрольна (n=50)	I група	
		Ia (n=50)	Iб (n=50)
ІЛ-1β	21,64±2,93	58,99±2,76*	86,26±3,16**
ІЛ-2	61,20±6,94	85,32±4,17	96,02±5,62
ІЛ-4	13,56±0,87	5,14±0,32**	2,23±0,18**
ІЛ-10	10,89±1,44	7,89±1,85*	5,21±1,57**
ФНП- α	9,84±1,21	15,48±2,20*	81,47±9,10***
ІФН-γ	0,24±0,03	0,12±0,01	0,08±0,02*

Примітки: * – вірогідність показника <0,05 порівняно з такими в контрольній групі; ** – вірогідність показника <0,01 порівняно з такими в контрольній групі; *** – вірогідність показника <0,001 порівняно з такими в контрольній групі.

Як видно із даної таблиці, у периферійній крові вагітних із хламідійною інфекцією виявлено підвищення концентрації ІЛ-1β (до 58,99±2,76 пг/мл; p<0,05), зниження вмісту ІЛ-4 (до 5,14±0,32; p<0,01) та ІЛ-10 (до 7,89±1,85; p<0,05), що опосередковано вказувало на активацію функції Th1-субпопуляції CD-4+ Т-лімфоцитів. Нами не було виявлено достовірної зміни рівня спонтанної продукції ІЛ-2 та ФНП-α. Даний факт був розцінений нами як відсутність системної реакції у зв'язку із низькою антигенністю мікроорганізмів, що вказувало на несприятливий перебіг захворювання. Разом із тим відсутність активації функції Th1-субпопуляції лімфоцитів, що несуть маркер Т-хелперів, веде до зниження контролю й активації механізмів місцевого протиінфекційного захисту.

Інші результати були отримані при дослідженні цитокінів у сироватці вагітних із поєданою ХІ. Рівні досліджуваних цитокінів ІЛ-1β, ФНП-α вірогідно перевищували показники у здорових вагітних, а концентрація протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) була зниженою. Спонтанна продукція ІЛ-1β та ФНП-α мононуклеарами периферійної крові жінок Іб групи у 8 раз (p<0,01) перевищувала таку у вагітних групи контролю.

Отже, у жінок Іб групи ми спостерігали непрямі імуніологічні ознаки переключення імунної відповіді на реакції, пов'язані із активацією функції Th2-субпопуляції CD-4+ лімфоцитів. Такий шлях перебудови розглядається як прогностично несприятливий, що вказує на нездатність організму локалізувати вогнище і веде до формування системного бар'єру для поширення збудника захворювання. При цьому Th2-субпопуляція CD-4+ лімфоцитів викликає зниження функції Th1-субпопуляції клітин, які несуть маркер CD4+, а це веде до зниження контролю над реакціями захисту, які протікають локально. Підтвердженням неспроможності місцевої імуніологічної відповіді на проникнення мікроорганізму є профіль прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1β, ІЛ-2 та ФНП-α) у півховому секреті вагітних Іб групи (табл. 2). Дефіцит ІЛ-1β веде до неспроможності плацентарного бар'єру, а надмірна продукція моноцитами ФНП-α (102,11±13,64 пг/мл проти 8,45±2,23 пг/мл, p<0,001) сприяє утворенню Th1-субпопуляції CD4+ Т-лімфоцитів, що через міжклітинні контакти та цитокіни викликають підгострі та хронічні запальні процеси, які локально протікають, у тому числі реакцію відторгнення ембріона та реакції пошкодження органів і тканин при поєднаній ХІ.

Таблиця 2

Концентрація цитокінів у півховому вмісті обстежених вагітних (M±m)

Показники цитокінів (пг/мл)	Групи жінок		
	Контрольна (n=50)	I група	
		Ia (n=50)	Iб (n=50)
ІЛ-1β	3,28±0,47	8,92±1,30***	4,39±0,57
ІЛ-2	7,75±0,36	10,69±0,68*	11,58±0,86*
ІЛ-4	1,58±0,06	0,75±0,05*	0,35±0,02**
ІЛ-10	1,36±0,20	0,56±0,10*	0,20±0,07**
ФНП- α	1,41±0,37	6,02±1,10**	17,02±2,27***
ІФН-γ	0,040±0,003	0,020±0,001*	0,010±0,001*

Примітки: * – вірогідність показника <0,05 порівняно з такими в контрольній групі; ** – вірогідність показника <0,01 порівняно з такими в контрольній групі; *** – вірогідність показника <0,001 порівняно з такими в контрольній групі.

Зміни в продукції про- та протизапальних цитокінів при хламідійній моноінфекції у вагітних представлені у таблиці 2. Як видно, для вагітних Іа групи характерне підвищення рівня ІЛ-1 β у 2,7 рази ($p < 0,001$), ФНП- α – у 4,3 рази ($p < 0,001$) та ІЛ-2 – у 1,4 рази ($p < 0,05$). У порівнянні із вмістом зазначених цитокінів у периферійній крові в пацієнток відзначається більш виражена місцева реакція. Однак співвідношення прозапальних цитокінів ІЛ-1 β до ФНП- α знижено до 1,5 (при нормі 2/1 чи 3/1), що й обумовлює зниження показників місцевої протиінфекційної резистентності. Це знайшло підтвердження в зниженні продукції В-клітинами імуноглобулінів, і, зокрема, SIgA. Крім того, переважний викид моноцитами ФНП- α у відповідь на проникнення збудника веде до формування аберантних форм і внутрішньоклітинного паразитування, в тому числі й у моноцитах, через які вони досягають ембріона. На користь цього свідчить висока частота внутрішньоутробної інфекції у цих жінок. При хронічному хламідіозі в матері відзначається підвищена сенсibiliзація Т-лімфоцитів до мембранного білка стресової клітинної відповіді (БТШ-60), що в значній мірі виділяється хламідіями [1, 3].

Відомо, що ІЛ-1 β і ФНП- α здатні стимулювати продукцію ендотелінів 1 і 2 безпосередньо клітинами амніону [12, 6, 13]. Крім того, встановлено, що при підвищенні ІЛ-1 β і ФНП- α у системі мати-плід розвивається гіперкоагуляція, пов'язана із активацією прокоагулянтних і пригніченням антикоагулянтних властивостей судинного ендотелію [6, 8, 13]. Отже, підвищена концентрація прозапальних гормонів ІЛ-1 β і ФНП- α визначає порушення коагуляційного гомеостазу в матково-плацентарному басейні, що призводило до розвитку плацентарної недостатності серед вагітних із ХІ.

З наших досліджень зрозуміло, що вагітних із урогенітальним хламідіозом спостерігається депресія процесів інтерферогенезу, яка проявляється фоновими показниками ІФН- γ та різко вираженою здатністю лімфоцитів до його продукції. Такий стан системи інтерферонів називають інтерферонодефіцитним.

Неспроможність місцевої імунологічної відповіді, яка обумовлена, можливо, недостатністю функції імунної системи (а саме Th1-субпопуляції CD4+Т-лімфоцитів) чи високою патогенністю збудників, сприяє переключенню у вогнищі запалення відповіді на Th2-опосередкований імунітет, що призводить до вираженої генералізованої реакції у вагітних із поєднаною хламідійною інфекцією.

Крім того, зміни в системному імунітеті на фоні недостатності місцевих факторів інфекційного захисту сприяють розвитку субклінічної внутрішньоутробної інфекції та через систему гомеостазу – розвитку плацентарної недостатності.

ВИСНОВКИ

1. Отже, саме система місцевого імунітету є «першою лінією» у захисті організму від різних збудників, у тому числі від хламідій та вірусів.

2. Зміни ж загального імунітету на рівні організму відбуваються повторно, тобто розвивається вторинний імунодефіцит (якщо його не супроводжує яке-небудь попереднє захворювання).

3. З іншого боку, порушення, передусім, у локальних протимікробних бар'єрах будуть сприяти виникненню, поширенню та хронізації інфекційного процесу із наступними частими рецидивами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барковський Д. С. Оцінка вмісту цитокінів у сироватці крові вагітних із хронічною фетоплацентарною недостатністю / Д. С. Барковський // Галицький лікарський вісник. – 2004. – № 2. – С. 17–19.

2. Боровкова В. И. Взаимодействие возбудителей инфекций с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода / В. И. Боровкова, И. С. Сидорова // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 2. – С. 20–24.

3. Виноград Н. О. Сучасний стан проблеми хламідіозів / Н. О. Виноград, О. Р. Ковальська // Львівський медичний часопис. – 2005. – Т. VI, № 1. – С. 110–114.

4. Герпес-вирусная инфекция и беременность / А. Н. Вареница, А. А. Герасимова, В. В. Демкин [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 5. – С. 8–11.

5. Грищенко О. В. Тактика профилактики внутриутробного инфицирования плода у беременных с урогенитальным хламидиозом / О. В. Грищенко, А. В. Сторчак, Т. А. Яковлева // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 4 (29). – С. 156–162.

6. Дубоссарская З. М. Герпетическая инфекция у женщин: сложности в решении проблемы / З. М. Дубоссарская, Ю. А. Дубоссарская // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 5. – С. 38–40.

7. Дудченко М. О. Урогенітальна хламідійна інфекція у вагітних жінок / М. О. Дудченко, К. В. Васильєва, Н. А. Дудченко // Дерматологія, косметологія, сексопатологія. – 2006. – № 2. – С. 203–204.

8. Мавров И. И. Герпесвирусная инфекция и беременность / И. И. Мавров // Doctor. – 2005. – № 1. – С. 30–32.

9. Мокрецов С. С. Порушення імунного статусу на урогенітальні інфекції та їх комплексна корекція : автореф. дис. ... мед. наук : 14.01.20 / Мокрецов С. С. ; Національний медичний університет імені О. О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України. – К., 2004. – 18 с.

10. Никоненко А. Г. Иммуномодулирующие эффекты антигомотоксических препаратов. Общие

механизмы действия / А. Г. Никоненко // Биологическая терапия. – 2006. – № 3. – С. 4–6.

11. Особенности течения беременности и возможности лечения хламидийной инфекции у женщин фертильного возраста / В. В. Подольский, В. Л. Дронова, Л. П. Гульчий [и др.] // Здоровье женщины. – 2004. – № 1. – С. 37–40.

12. Передгравідарна підготовка і ведення вагітності з цитомегаловірусною інфекцією / А. В. Бойчук, О. І. Хлібовська, В. І. Коптюх [та ін.]

// Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ, 2007. – С. 68–71.

13. Пухнер А. Ф. Скрытые формы генитального герпеса и урогенитального хламидиоза / А. Ф. Пухнер, В. И. Козлова. – М. : «Триада-Х», 2006. – 112 с.

14. Чинов Г. П. Клинико-эпидемиологическая характеристика генитального хламидиоза в Украине / Г. П. Чинов // Дерматология та венерология. – 2004. – № 1 (23). – С. 85–88.