

Прогнозирование эффективности лечения урогенитального хламидиоза: значение показателей иммунного статуса и цитокинов

А.А. Кишкун, В.П. Миколаускас, О.Л. Кольченко
«Лаборатория XXI век», Москва

Введение

Урогенитальный хламидиоз (УГХ) является серьезной проблемой здравоохранения вследствие своего широкого распространения и влияния на уровень здоровья и воспроизводство населения. В странах Европы УГХ является самой распространенной инфекцией, передаваемой половым путем, как у мужчин, так и у женщин. Наиболее высокая распространенность, часто превышающая 20%, отмечается в популяции сексуально активных подростков [16, 17].

Заболевание вызывается *S. trachomatis* (серовары D-K). Инфицирование хламидиями происходит при сексуальных контактах (как генитальных, так и экстрагенитальных). Хламидии являются облигатными внутриклеточными бактериями, имеют две формы жизни: элементарные тельца (ЭТ), адаптированные к внеклеточному существованию и ретикулярные тельца (РТ) — к внутриклеточному [18].

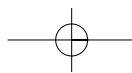
Не смотря на то, что уже с 70-х годов прошлого столетия разрабатываются новые антибиотики и схемы лечения УГХ, общепринятые методы антибактериальной терапии нередко оказываются безуспешными, часто отмечаются рецидивы заболевания. Эффективность лечения хронического рецидивирующего урогенитального хламидиоза, без применения иммунокорригирующей терапии редко превышает 50% [2, 8].

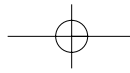
Иммунной системе отводится ведущая роль в патогенезе хламидийной инфекции, ее состояние во многом определяет особенности клинического течения заболевания и эффективность проводимого лечения. Основную роль в защите от хламидийной инфекции играет клеточный иммунитет, основанный на актива-

ции Т-хелперов 1 типа (Th1) и продукции интерферона — гамма (IFN- γ), моноцитов, макрофаги и нейтрофильные лейкоциты. В начале заболевания в местах внедрения возбудителя защита от инфекта осуществляется нейтрофильными лейкоцитами. Однако при ее недостаточности возбудитель распространяется и накапливается в эпителиальных клетках. Уничтожение инфицированных клеток и находящихся в них возбудителей осуществляется в основном циркулирующими и тканевыми макрофагами. При несостоятельности макрофагальной системы хламидии размножаются в фагоцитах и это приводит к развитию хронического инфекционного процесса [4, 9, 11, 15].

В обеспечении защиты организма от инфекции участвуют и специфические антитела, синтезируемые на такие антигены хламидий, как липополисахарид наружной мембраны, основной белок наружной мембраны и белок теплового шока. Роль антител в защите от хламидийной инфекции до конца не изучена, однако в ряде работ отмечалось, что наличие высоких титров противохламидийных антител в крови, в особенности к белку теплового шока, ассоциируется с неблагоприятными исходами заболевания [12, 13, 14].

Под влиянием различных факторов (в том числе и неадекватного лечения) цикл развития хламидий может приостанавливаться на стадии РТ, при этом блокируется переход РТ в ЭТ, образуются, так называемые, «аберрантные» РТ, приводящие к персистирующей инфекции, с сохранением способности к реактивации. Наличие персистирующих форм хламидий в моноцитах и макрофагах объясняет развитие генерализованных ранних осложнений, внезапных рециди-





вов воспалительных заболеваний органов малого таза и синдрома Рейтера [10, 19, 20].

Этот факт определяет необходимость использования различных схем лечения хронического УГХ, в том числе включающих и иммунокорректирующую терапию, так как при неадекватном лечении больных с продуктивной инфекцией возможно формирование персистирующей инфекции. Однако применение препаратов, влияющих на иммунную систему, обосновано только после анализа результатов исследования иммунного статуса больного [5, 7, 17]. Вместе с тем, до настоящего времени перечень иммунологических тестов для диагностики нарушений иммунного ответа не определен, не установлены иммунологические критерии нарушения иммунного ответа и прогнозирования эффективности лечения больных УГХ.

Таким образом, вопросы диагностики нарушений иммунного ответа и прогнозирования эффективности лечения для разработки индивидуальной схемы лечения больных с хронической формой продуктивной инфекции с целью снижения риска развития персистирующей инфекции при УГХ, актуальны и во многом не решены. Их изучению и посвящено настоящее исследование.

Цель исследования: изучить значение показателей иммунного статуса и цитокинов и разработать технологическую схему комплексной лабораторной диагностики нарушений иммунного ответа и прогнозирования эффективности лечения больных урогенитальным хламидиозом.

Материалы и методы исследования

По направлению гинеколога были обследованы 7461 женщина на наличие возбудителей урогенитальных инфекций. В результате исследований у 1030 пациенток (13,8%) был диагностирован урогенитальный хламидиоз. Моноинфекция была выявлена у 270 больных, из них была отобрана группа 92 женщин в возрасте от 21 до 46 лет с хронической формой хламидиоза нижних отделов мочеполовой системы до лечения, без клинических признаков иммунодефицита и не имевших других заболеваний.

Диагноз УГХ был поставлен на основании клинических данных и данных исследования соскобов из уретры и цервикального канала культуральным методом и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для культурального метода использовали перевиваемые клетки McCoy. Выявление хламидий в культуре клеток проводили через 48 ч методом пря-

мой иммунофлуоресценции (ПИФ) при использовании наборов «ХлаМоноСкрин» фирмы «Ниармедик» (Россия). ПЦР-исследования были проведены двумя разными тест-системами: «АмплиСенс-200 Chlamydia trachomatis – 330/700» ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ (Россия) и «Amplicor Chlamydia Trachomatis Test» фирмы «ROCHE» (Швейцария).

В качестве контрольной группы были отобраны 25 практически здоровых женщин в возрасте от 23 до 45 лет. Контрольная группа и больные УГХ не различались по возрасту ($p > 0,05$).

Общеклиническое исследование крови проводили на гематологическом анализаторе «GEN-S» фирмы «Beckman-Coulter» (США), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли методом Вестергрена, лейкоцитарную формулу подсчитывали методом микроскопии в окрашенной мазке.

Субпопуляции лимфоцитов исследовали методом проточной цитометрии наборами моноклональных антител с двойной меткой [флуоресцеинизотиоционат (FITC) и фикоэритрин (PE)] фирмы «Beckman-Coulter» (США). Абсолютное количество клеток субпопуляций лимфоцитов рассчитывали по данным гематологического анализа.

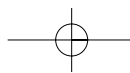
Для оценки регуляции антиген-специфического иммунного ответа определяли концентрацию IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-10 иммуноферментным методом наборами фирмы «Biosource International» (Бельгия), концентрации провоспалительных цитокинов - IL-1 β , IL-8, фактора некроза опухолей – альфа (TNF- α) и растворимых рецепторов к IL-2 (sIL-2R) определяли твердофазным хемилюминесцентным иммунометрическим методом наборами производства фирмы «DPC» (США).

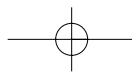
Определение концентрации иммуноглобулинов (Ig) IgM, IgA, IgG, C3 и C4 компонентов компонента в сыворотке крови проводили иммунотурбидиметрическим методом, IgE иммуноферментным методом наборами фирмы «ROCHE» (Швейцария).

Антитела классов IgA и IgG к *S. trachomatis* определяли иммуноферментным методом наборами «Savyon Diagnostics Ltd.» (Израиль).

Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке проводили методом осаждения раствором полиэтиленгликоля, активности системы компонента по 50% гемолизу [6].

Фагоцитарную активность нейтрофилов (фагоцитарный показатель) исследовали методом проточной цитометрии, наборами реактивов «PHAGOTEST» фирмы «Orpegen Pharma» (Германия). Количество ак-





тивных фагоцитов рассчитывали по данным гематологического анализа. Для оценки степени антигенной стимуляции неактивированных *in vitro* нейтрофилов исследовали показатели бурсттеста спонтанного, для оценки функционального резерва кислородзависимого механизма бактерицидности нейтрофилов показатели бурсттеста активированного *E. coli* и ФМА (форбол 12 миристат 13-ацетат) методом проточной цитометрии наборами «BURSTTEST (PHAGOBURST)» фирмы «Oregeen Pharma» (Германия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на основе методов вариационной статистики с использованием стандартных программ (Microsoft Excel 97) и методом дискриминантного анализа [3], программный пакет SPSS, версия 11.0. Для каждой группы наблюдений рассчитывали среднее значение (\bar{X} ср.), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал, парный двухсторонний t-тест. Все доверительные интервалы даны для уровня значимости $p < 0,05$. В таблицах результаты представлены в виде \bar{X} ср. \pm SD.

Результаты исследования и их обсуждение

При общеклиническом исследовании крови у больных УГХ статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой выявлено не было, что характерно для урогенитального хламидиоза нижних отделов мочеполовой системы [1, 16]. При анализе результатов исследования клеточного, гуморального иммунитета, фагоцитарной функции нейтрофилов и системы комплемента было установлено, что у одних больных отмечалось повышение активированных Т-лимфоцитов ($CD3^+CD25^+$), Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$), концентрации IgM, активности комплемента и концентрации С3 компонента комплемента, у других данные показатели были снижены и нарушена фагоцитарная функция нейтрофилов. Однако изменения иммунологических показателей были, как правило, неочетливы. Полученные результаты не позволяли выделить группу больных с Th1 - зависимым клеточным иммунным ответом на инфекцию и группу с нарушением иммунного ответа.

Учитывая ведущую роль цитокинов в регуляции иммунного ответа, нами были проведены дополнительные исследования концентрации IFN- γ , IL-4, IL-5 и IL-10 в сыворотке крови. Согласно данным литературы, IFN- γ участвует в регуляции Th1 - зависимого клеточного иммунного ответа, а IL-4, IL-5 и IL-10 – Th2 - зависимого гуморального иммунного ответа. IFN- γ и IL-4 яв-

ляются ключевыми факторами, определяющими тип иммунитета, а IL-10 подавляет клеточный иммунный ответ [4, 9, 12, 14]. Исходя из выше сказанного, учитывая, что ведущую роль в защите от хламидийной инфекции играет Th1-зависимый клеточный иммунный ответ, после анализа результатов исследования, была построена точечная диаграмма взаимосвязи концентрации IFN- γ и концентрации IL-4, IL-10 в пробе (рис. 1).

Математически точечная диаграмма отражает взаимосвязь двух признаков одного объекта, в данном случае IFN- γ с IL-4 и IFN- γ с IL-10 в пробе одного пациента. Только после построения диаграммы были выявлены 2 независимые группы больных УГХ, критерием разделения которых является концентрация IFN- γ в сыворотке крови, равная 2 пг/мл.

34 больных УГХ с концентрацией IFN- γ > 2,0 пг/мл, были определены в группу 1 (предположительно Th1-зависимый клеточный иммунный ответ). Остальные 58 больных с концентрацией IFN- γ < 2,0 пг/мл составили группу 2 (предположительно нарушение иммунного ответа).

В дальнейшем результаты исследования контрольной группы и 2 групп больных УГХ статистически обрабатывались отдельно.

При исследовании клеточного иммунитета у больных УГХ группы 1 отмечалось повышение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов ($CD3^+$), активированных Т-лимфоцитов ($CD3^+CD25^+$), Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) и соотношения ($CD3^+CD4^+$)/($CD3^+CD8^+$) клеток по сравнению с контрольной группой.

У больных группы 2 имело место снижение относительного и абсолютного количества Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$), соотношения ($CD3^+CD4^+$)/ ($CD3^+CD8^+$)

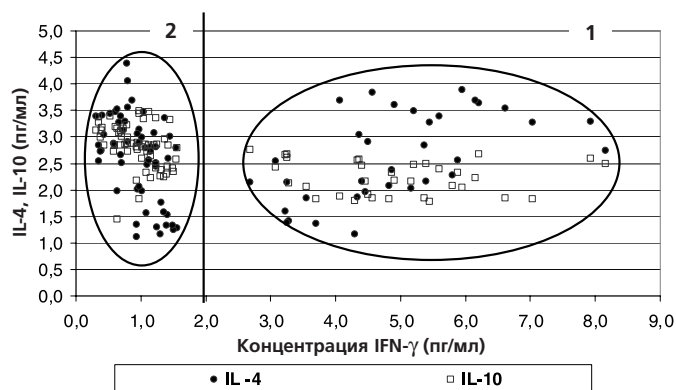
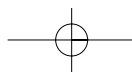
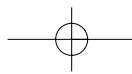


Рис. 1. Диаграмма взаимосвязи концентрации IFN- γ и IL-4, IL-10 в пробе.




ПРОБЛЕМЫ ПАТОЛОГИИ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

клеток, повышение относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁺).

Для оценки функционального состояния иммунной системы проводилось исследование концентрации цитокинов в сыворотке крови. В результате исследований у больных УГХ группы 1 было выявлено повышение концентрации IFN- γ , провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, TNF- α) и sIL-2R по сравнению с контрольной группой. У больных группы 2 отмечается достоверное снижение концентрации IFN- γ , а концентрация провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, TNF- α) статистически не отличалась от показателей контрольной группы.

Учитывая ведущую роль IFN- γ в регуляции клеточного иммунного ответа, а IL-4, IL-5 и IL-10 – гуморального иммунного ответа, нами дополнительно для оценки состояния иммунной системы были рассчитаны показатели соотношений цитокинов IFN- γ /IL-4, IFN- γ /IL-5 и IFN- γ /IL-10. Вероятно, повышение названных показателей может свидетельствовать об активации клеточного иммунного ответа у больных хроническим УГХ, снижение же – о нарушении клеточного иммунного ответа на инфекцию [11, 19]. У больных УГХ группы 1 показатели соотношений цитокинов были повышены, а у больных группы 2 – снижены.

При исследовании гуморального иммунитета и системы комплемента у больных УГХ выявлено незначительное повышение концентрации IgM у больных группы 1 и повышение активности комплемента и концентрации С3 компонента комплемента в обеих группах.

При исследовании антител к *S. trachomatis* в сыворотке крови повышение титра антител классов IgA и IgG было выявлено у 82% больных группы 1 и 36% больных группы 2. Повышение титра антител только класса IgG было выявлено у 18% больных группы 1 и у 74% больных группы 2. Результаты исследования специфических антител, отсутствие клинических симптомов и незначительные проявления заболевания при объективном обследовании больных врачом-гинекологом (гиперемия, небольшая отечность цервикального канала у части больных) свидетельствовали о хроническом течении УГХ у обследованных больных.

При исследовании фагоцитарной функции нейтрофилов у больных группы 1 по сравнению с контрольной группой выявлено только повышение показателей бурсттеста спонтанного, что свидетельствует о повышении воспалительной активности при ненарушенной фагоцитарной функции нейтрофилов. В группе 2 при повышении показателей бурсттеста спонтанного

отмечено снижение фагоцитарного показателя, количества активных фагоцитов и снижение показателей бурсттеста активированного *E.coli* и бурсттеста активированного ФМА, что свидетельствует о нарушении фагоцитарной функции нейтрофилов.

В целом по результатам исследования иммунного статуса у больных УГХ (рис. 2) было установлено, что у 34 (37,0%) пациенток (группа 1) на фоне повышения воспалительной активности (повышение IgM, активности комплемента, С3 компонента комплемента, бурсттеста спонтанного и концентрации провоспалительных цитокинов) повышена концентрация IFN- γ , активировано Т-клеточное звено иммунитета и не нарушена функциональная активность нейтрофилов. Следовательно, у этих больных можно констатировать развитие Th1-зависимого иммунного ответа по клеточному типу на инфекцию. У 58 (63,0%) больных (группа 2) на фоне не резко выраженной воспалительной активности (повышение активности комплемента, С3 компонента комплемента, бурсттеста спонтанного) отмечается снижение концентрации IFN- γ , супрессия Т-клеточного звена иммунитета, снижение фагоцитарной активности и функционального резерва кислородзависимого механизма бактерицидности нейтрофилов, что свидетельствует о нарушении иммунного ответа на инфекцию.

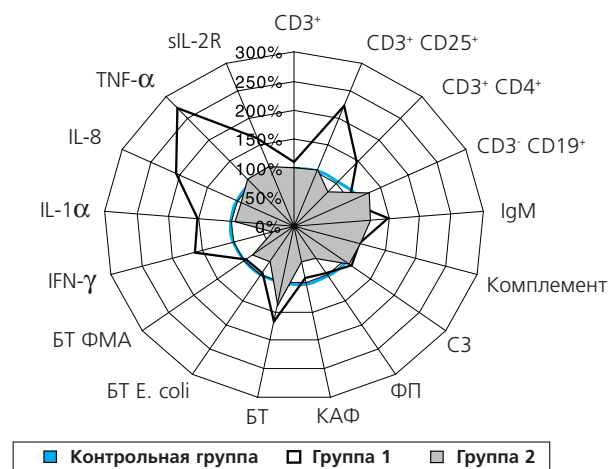
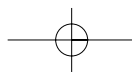
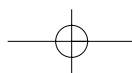


Рис. 2. Основные иммунологические нарушения у больных УГХ.

Комплемент – активность комплемента, С3 – концентрация С3 компонента комплемента, ФП – фагоцитарный показатель, КАФ – количество активных фагоцитов, БТ – бурсттест спонтанный, БТ *E. coli* – бурсттест активированный *E. coli*, БТ ФМА – бурсттест активированный ФМА.



**Таблица 1.** Перечень тестов для диагностики нарушений иммунного ответа у больных УГХ

Исследование клеточного звена иммунитета	
1.	Общее количество лейкоцитов
2.	Лейкоцитарная формула
3.	Исследование субпопуляций лимфоцитов: Т-лимфоцитов (CD3 ⁺), активированных Т-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD25 ⁺), Т-хелперов (CD3 ⁺ CD4 ⁺), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD8 ⁺), В-лимфоцитов (CD3 ⁻ CD19 ⁺), NK-клеток (CD3 ⁻ CD56 ⁺)
4.	Соотношение CD3 ⁺ CD4 ⁺ / CD3 ⁺ CD8 ⁺ клеток
Исследование концентрации цитокинов в сыворотке крови	
5.	Концентрация IFN- γ в сыворотке крови
6.	Концентрация IL-4 в сыворотке крови
7.	Концентрация IL-10 в сыворотке крови
8.	Концентрация IL-5 в сыворотке крови
9.	Показатели IFN- γ /IL-4, IFN- γ /IL-5, IFN- γ /IL-10
Исследование фагоцитарной функции нейтрофилов	
10.	Фагоцитарный показатель
11.	Количество активных фагоцитов
12.	Бактерицидная активность нейтрофилов спонтанная и при воздействии стимуляторов

На основании результатов исследования был разработан перечень лабораторных тестов для диагностики нарушений иммунного ответа у больных УГХ (табл. 1).

Исходя из важности Т-клеточного звена иммунитета и фагоцитоза при УГХ, в перечень тестов для диагностики нарушений иммунного ответа у больных УГХ были включены тесты для исследования клеточного звена иммунитета и фагоцитарной функции нейтрофилов. Кроме того, для оценки функционального состояния иммунной системы важно определять концентрацию цитокинов — регуляторов антигенспецифического иммунного ответа (IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-10) и показатели соотношений цитокинов (IFN- γ /IL-4, IFN- γ /IL-5, IFN- γ /IL-10). Исследование гуморального иммунитета и системы комплемента для диагностики нарушений иммунного ответа у больных УГХ проводить нецелесообразно, так как выявленные нами изменения характерны для любого хронического инфекционного заболевания.

Для облегчения оценки результатов исследований нами были определены иммунологические критерии нарушения иммунного ответа у больных УГХ (табл. 2). В качестве критериев были выбраны минимальные значения 95% доверительного интервала показателей соотношений цитокинов и концентрации IFN- γ больных УГХ с Th1-зависимым иммунным ответом. При выборе данных критериев мы исходили из того, что данные показатели характеризуют функ-

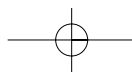
циональное состояние иммунной системы и направленность развития иммунного ответа (клеточный или гуморальный) на инфекцию.

В нашем исследовании лечение 92 больных проводилось по стандартной доксициклиновой схеме [8]. Контроль эффективности лечения проводили через 5–6 недель после окончания курса антибактериальной терапии методом ПЦР.

Согласно Европейскому руководству по ведению больных с хламидийной инфекцией эффективность лечения больных при правильно подобранной схеме лечения должна быть не ниже 95% [17]. Общая эффективность лечения больных УГХ в нашем исследовании составила 80,4%. Эффективность лечения 34 больных (группа 1), у которых данных за нарушение иммунного ответа не было (показатели соотношений цитокинов IFN- γ /IL-4 \geq 0,80; IFN- γ /IL-5 \geq 0,33;

Таблица 2. Иммунологические критерии нарушения иммунного ответа.

Наименование показателя	Th1-зависимый иммунный ответ	Нарушение иммунного ответа
1. IFN- γ , пг/мл	\geq 2,0	< 2,0
2. IFN- γ /IL-4	\geq 0,80	< 0,80
3. IFN- γ /IL-5	\geq 0,33	< 0,33
4. IFN- γ /IL-10	\geq 0,61	< 0,61



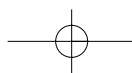


Таблица 3. Итоговые данные дискриминантного анализа

Больные УГХ	Число больных	IFN- γ /IL-4	IFN- γ /IL-5	IFN- γ /IL-10
Подгруппа 2а	25	0,69 \pm 0,07	0,24 \pm 0,08	0,54 \pm 0,05
Подгруппа 2б	33	0,31 \pm 0,18	0,12 \pm 0,03	0,27 \pm 0,10
Все больные	58	0,47 \pm 0,23	0,18 \pm 0,08	0,39 \pm 0,16
Достоверность различий подгрупп, p		< 0,01	< 0,01	< 0,01

IFN- γ /IL-10 \geq 0,61) составила 100%. Эффективность лечения 58 больных (группа 2) с нарушением иммунного ответа (показатели IFN- γ /IL-4 < 0,80; IFN- γ /IL-5 < 0,33; IFN- γ /IL-10 < 0,61) - 69,0%.

При сравнительном анализе эффективности лечения и показателей соотношений цитокинов (IFN- γ /IL-4, IFN- γ /IL-5, IFN- γ /IL-10) у 58 больных с нарушением иммунного ответа (группа 2) было установлено, что данную группу по этим показателям можно разделить на две независимые подгруппы. В качестве значений дискриминантной функции были выбраны минимальные значения 95% доверительного интервала показателей IFN- γ /IL-4, IFN- γ /IL-5, IFN- γ /IL-10, рассчитанного по данным контрольной группы.

В подгруппу 2а вошли 25 больных с показателями соотношений цитокинов IFN- γ /IL-4 < 0,80; IFN- γ /IL-5 < 0,33; IFN- γ /IL-10 < 0,61. В данной подгруппе показатели соотношений цитокинов были ниже показателей группы 1, но укладывались в референтный интервал.

Подгруппу 2б составили 33 больных с показателями IFN- γ /IL-4 < 0,63; IFN- γ /IL-5 < 0,15; IFN- γ /IL-10 < 0,46. В этой подгруппе данные показатели были ниже референтных значений.

Для подтверждения данной гипотезы был проведен дискриминантный анализ. Итоговые данные анализа представлены в таблице 3.

Данные таблицы указывают на хорошую дискриминацию подгрупп. Следует отметить, что критерием их разделения служит показатель межгрупповой изменчивости ($p < 0,01$). Таким образом, данную выборку можно разделить на две независимые подгруппы.

В подгруппу 2а вошли 25 больных УГХ, подгруппу 2б составили 33 пациентки.

По результатам исследования иммунного статуса у больных подгрупп 2а и 2б установлено, что у больных подгруппы 2б отмечаются более выраженные изменения иммунного статуса, что выражается снижением Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), повышением В-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁺), снижением фагоцитарной функции нейтрофилов. Кроме того, у этих больных на фоне более выраженного снижения концентрации IFN- γ отмечается некоторое повышение концентрации IL-4, IL-5, IL-10, что может свидетельствовать о неблагоприятном течении заболевания у больных данной подгруппы.

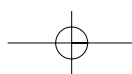
При анализе эффективности лечения больных в этих подгруппах, было установлено, что в подгруппе 2а эффективность лечения составила 84,0%, а в подгруппе 2б – только 57,6%.

По результатам проведенного лечения можно сделать вывод, что лечение больных УГХ с нарушением иммунного ответа по стандартной схеме было мало эффективно, и таким больным схема лечения должна разрабатываться индивидуально на основании данных иммунологического обследования.

Анализ результатов иммунологического обследования и эффективности лечения показал, что снижение показателей соотношений цитокинов (IFN- γ /IL-4, IFN- γ /IL-5, IFN- γ /IL-10) свидетельствует о плохом прогнозе заболевания. В связи с этим показатели соотношений цитокинов были выбраны нами в качестве иммунологических критериев для

Таблица 4. Иммунологические критерии прогнозирования эффективности лечения больных УГХ по стандартным схемам

Прогнозируемая эффективность лечения	Значение показателя		
	IFN- γ /IL-4	IFN- γ /IL-5	IFN- γ /IL-10
Более 95%	\geq 0,80	\geq 0,33	\geq 0,61
Менее 85%	< 0,80	< 0,33	< 0,61
Менее 60%	< 0,63	< 0,15	< 0,46



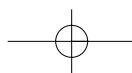


Таблица 5. Результаты лечения больных УГХ по разработанным на основании лабораторных данных индивидуальным схемам

Больные УГХ	Стандартная схема		Индивидуальная схема	
	Число больных	Эффективность лечения, %	Число больных	Эффективность лечения, %
Th1-зависимый иммунный ответ	34	100,0	34	97,1
Нарушение иммунного ответа:				
- менее выраженное	25	33	84,0	57,6
- более выраженное	23	31	95,7	90,3
Всего	92	80,4	88	94,3

прогноза эффективности лечения (табл. 4). Кроме того, эти показатели позволяют оценить направленность развития иммунного ответа, так как повышение данных показателей свидетельствует об активации клеточного иммунитета.

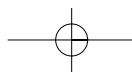
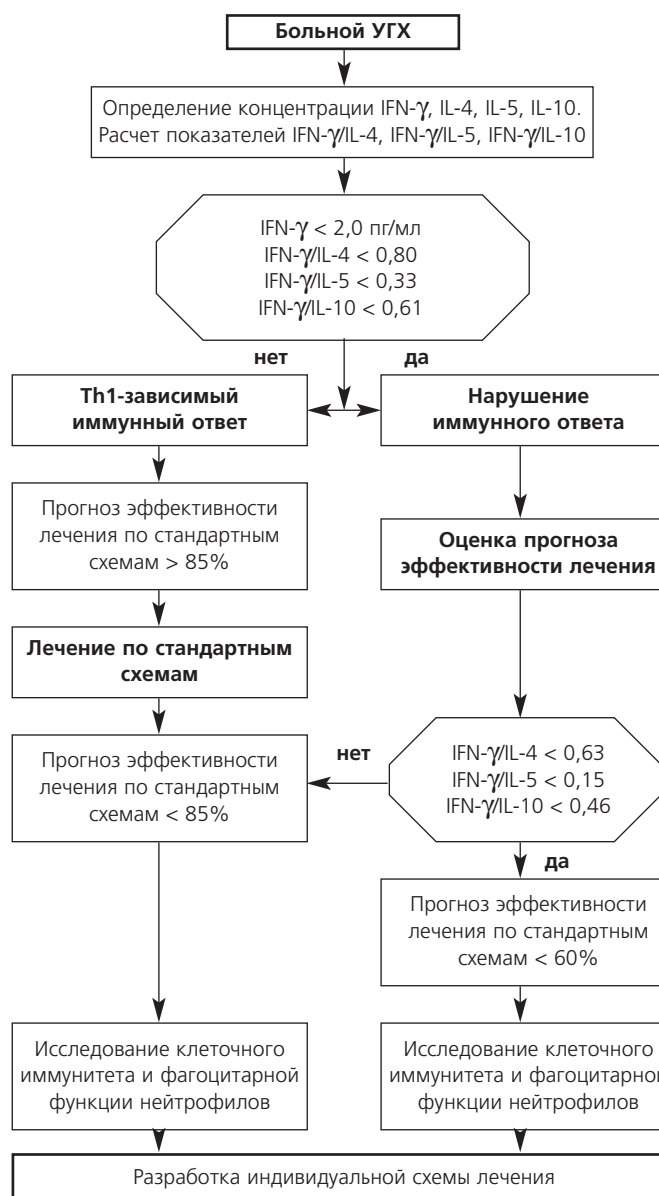
Иммунологические критерии прогнозирования эффективности лечения позволяют до начала лечения дать прогноз эффективности лечения конкретного больного по стандартным схемам. Значение прогностического показателя зависит от тяжести иммунологических нарушений, поэтому на основании данных прогноза врач-клиницист может определить, возможно ли лечение больного по стандартной схеме или ему необходимо разработать индивидуальную схему, включающую и иммунокорректирующую терапию.

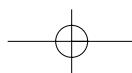
На основании проведенных исследований нами предложена технологическая схема комплексной лабораторной диагностики нарушений иммунного ответа и прогнозирования эффективности лечения больных УГХ (Рис. 3). Данная схема позволяет выявить нарушение иммунного ответа на инфекцию, установить тип иммунологического дефекта, оценить прогноз эффективности лечения больного по стандартным схемам и на основании данных иммунологического обследования разработать схему терапии.

Для оценки эффективности разработанной технологической схемы были обследованы 88 женщин в возрасте от 22 до 44 лет с хламидийной моноинфекцией нижних отделов мочеполовой системы. У 34 больных данных за нарушение иммунного ответа выявлено не было, прогноз эффективности лечения составил более 95%, поэтому дальнейшие исследования не проводились, а лечение осуществлялось по стандартным схемам.

54 больным с нарушениями иммунного ответа дополнительно проводили исследования клеточного иммунитета и фагоцитарной функции нейтрофилов.

Рис 3. Технологическая схема комплексной лабораторной диагностики нарушений иммунного ответа и прогнозирования эффективности лечения





У 23 больных прогноз эффективности лечения составил менее 85%, при дополнительных исследованиях было выявлено только нарушение фагоцитарной функции нейтрофилов. У 31 больной прогноз эффективности лечения был оценен как менее 60%, при исследовании иммунного статуса отмечалась супрессия Т-клеточного звена иммунитета и нарушение фагоцитарной функции нейтрофилов. Всем этим пациентам на основании лабораторных данных были разработаны индивидуальные схемы лечения, которые включали иммунокоррекцию, антибиотикотерапию, системную энзимотерапию, восстановительное и местное лечение.

Сравнительные результаты эффективности лечения 92 женщин больных урогенитальным хламидиозом, которые были обследованы до разработки новой технологии, и лечились по стандартной доксициклиновой схеме и 88 пациенток лечившихся по индивидуальным схемам, разработанным на основании данных иммунологического обследования (табл. 5) показывают, что эффективность лечения при использовании разработанной нами технологической схемы комплексной лабораторной диагностики нарушений иммунного ответа и прогнозирования эффективности лечения больных УГХ выше, чем при традиционном подходе.

Литература:

1. Базарный В.В., Левчик Н.К. Клиническая оценка фагоцитарных тестов при урогенитальном хламидиозе. Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. - № 2. – С. 21-24.
2. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Черноусов А.Д. Обоснование иммунотерапии при лечении рецидивирующего урогенитального хламидиоза. ИППП. – 2000. - № 2. – С. 30-36.
3. Каримов Р.Н. Обработка экспериментальной информации / Уч. пособие. Ч. 3. Многомерный анализ. СГТУ, Саратов, 2000. - 108 с.
4. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета. Иммунология. – 2002. - № 2. – С. 77-79.
5. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы. Иммунология. – 2002. - № 3. – С. 132-138.
6. Медицинские лабораторные технологии. Справочник. Том 2. Под ред. А.И. Карпищенко. Санкт-Петербург, Интермедика, 1999. - 656 с.
7. Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы. Издание 2-е. Под ред. Р.М. Хаитова. М., 2001. - 118 с.
8. Сидоренко С.В. Антибактериальная терапия инфекций, вызываемых *Chlamydia trachomatis*. Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46, № 2. – С. 3-9.
9. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции. Иммунология. – 2001. - № 5. – С. 4-7.
10. Beatty W.L., Belanger T., Desai A., et al. Chlamydial persistence: mechanism of induction and parallels to a stress-related response. *Infect. Immunol.* – 1994. – Vol. 62. – P. 3705-3711.
11. Gaston J.S.H. Immunological basis of chlamydia induced reactive arthritis. *Sex. Transm. Infect.* – 2000. – Vol. 76. – P. 156-161.
12. Ghaem-Maghamy S., Lewis D.J., Hay P.E. Characterization of immune responses to human genital chlamydial infections. *Proc. 3rd Meet. Eur. Soc. Chlam. Res.*, Sept. 11-14, 1996, Vienna, Austria. – Vienna, 1996. - P. 81.
13. La Verda D., Kalayoglu M.V., Byrne G.I. Chlamydial heat shock proteins and disease pathology: new paradigms for old problems? *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 7, N 1-2. – P. 64-71.
14. Mabey D.C.V. Immunology of chlamydial infections. *Pros. Meet. Eur. Soc. Chlam. Res.*, Aug. 20-23, 2000, Helsinki, Finland. – Helsinki, 2000. – P. 157-160.
15. Mavoungou E., Poaty Mavoungou V., Toure F.S. et al. Impairment of natural killer cell activity in *Chlamydia trachomatis* infected individuals. *Trop. Med. Int. Health.* – 1999 Nov. – Vol. 4, N 11. – P. 719-727.
16. Stamm W.E. Chlamydia trachomatis infections: progress and problems. *J. Infect. Dis.* - 1999 Mar. – Vol. 179, N 2. - P. 380-383.
17. Sary A. European Guideline for management of Chlamydial infection. *Int. J. STD & AIDS.* – 2001. – Vol. 12, N 3. – P. 31-33.
18. Stephens R.S. Chlamydia. *Intracellular Biology, Pathogenesis, and Immunity.* Washington: ASM Press. – 1999. – P. 143-146.
19. Ward M.E. An update on the immunology of chlamydial infection. *Proc. 3rd Meet. Eur. Soc. Chlam. Res.*, Sept. 11-14, 1996, Vienna, Austria. – Vienna, 1996. - P. 58-62.
20. Zhong G., Fan T., Liu L. Chlamydia inhibits interferon gamma inducible major histocompatibility complex class II expression by degradation of upstream stimulatory factor 1. (Canada). *J. Exp. Med.* - 1999 Jun. 21. – Vol. 189, N 12. – P. 1931-1938.

