

проводилось методом случайной выборки. В контрольную группу вошли больные хронической гонореей (80 мужчин и 57 женщин), опытную группу составили 80 мужчин и 60 женщин с хроническим течением процесса, ранее безуспешно лечившиеся по поводу данного заболевания. Диагноз был подтвержден культуральными исследованиями, во всех случаях был выделен гонококк, продуцирующий β -лактамазу. Одновременно проводилось определение чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибиотикам. В контрольной группе была проведена традиционная терапия согласно имеющимся методическим рекомендациям, в опытной группе в комплексе с этиотропной терапией для местного лечения применялся раствор тинростима. Местное лечение проводилось ежедневно в течение 10 дней, время процедуры – 10 мин. Мужчины получали инстилляции в уретру, женщины – инстилляции в уретру, влагалищные ванночки, микроклизмы. Пациенты отмечали хорошую переносимость процедуры, побочных эффектов и осложнений не выявлено. В контрольной группе больным для местного лечения по той же схеме применялись

2%-ные растворы протаргола и колларгола. По окончании курса проводились два контроля излеченности: через 10 дней и через 1 месяц. Неудачи лечения в группе пациентов, получавших традиционную терапию, отмечены в 11% и рецидивы – в 9% случаев. В опытной группе больных микробиологическая излеченность была достигнута у 96% пациентов, неудач лечения и рецидивов заболевания не зарегистрировано. Таким образом, результаты клинико-лабораторного исследования эффективности испытуемого препарата позволяют сделать вывод, что тинростим следует рекомендовать для внедрения в широкую венерологическую практику в качестве препарата выбора для местного лечения больных хронической гонореей.

Литература

1. Гажа А.К. Иммуноактивный пептид из оптических ганглиев кальмара: Дисс... канд. мед. наук. – Владивосток, 1994.

2. Гомберг М.А., Соловьев А.М.// Инфекции, передаваемые половым путем. – 2000. – № 2. – С. 36q38.
3. Дмитриев Г.А., Кискачи А.Ю., Брагина Е.Е. и др.// Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 2. – С. 51q53.
4. Кунцевич Л.Д., Никулин Н.К., Мишанов В.Р.// Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1998. – № 6. – С. 51q53.
5. Меликянц И.Г., Волков В.М.// Русский медицинский журнал. – 1999. – № 3. – С. 123q127.
6. Сингур Л.Г., Максименко Н.В., Прохоренко Г.Г. и др.// Актуальные вопросы дерматологии и косметологии. – Владивосток: Агентство «Время ЛТД», 1999. – С. 67q68.
7. Сингур Л.Г. Микрофлора вагины и местный иммунитет при гонорее у женщин разных изогеографических групп: Дисс... канд. мед. наук. – Владивосток, 1986.
8. Сингур Л.Г., Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М. Изобретение «Способ лечения гонореей».
9. Филатова Е.Н., Аковбян В.А., Дмитриев Г.А., Тихонова Л.И.// Инфекции, передаваемые половым путем. – 2001. – № 2. – С. 20q25.

Поступила в редакцию 01.10.02.

TOPICAL ADMINISTRATION OF TINROSTIM UNDER CHRONIC GONORRHEA

O.A. Singur, G.I. Turkutyukova

Vladivostok State Medical University, FGU CG SEN at water and air transport in the Far Eastern Region (Vladivostok)

Summary – This article describes the present-day situation when against the background of ubiquitous upsurge in the gonorrhea sickness rate there are both progressive upgrowth of gonococcus strains, which generate beta-lactamase, and decrease in antibiotic susceptibility of microorganisms. On carrying out the analysis of the gonorrhea sickness rate among Vladivostok residents during long-term observations (1991–2001), the authors have studied the prevalence of *N. gonorrhoeae* strains generating beta-lactamase and their antibiotic susceptibility. So as to enhance the efficiency of etiotropic therapy applied to the patients suffering from chronic gonorrhea the physicians have locally used Tinrostim, the medication developed in TINRO Center, which stimulates phagocytosis.

Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 55q57.

УДК 616.8'053.31:616.972:618.3](571.63)

Я.А. Юцковская, Е.В. Маркелова, А.Д. Юцковский

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ УРЕАПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: иммунологические показатели, урогенитальная уреаплазменная инфекция.

Анализ литературы свидетельствует о противоречивости результатов исследований иммунологических

показателей при микоплазменной инфекции у больных с различными заболеваниями мочеполовой системы [2, 4, 7, 15]. Лишь очень немногие ученые обнаружили измеримый специфический иммунный ответ при инфекции, вызванной уреаплазмами [3, 9, 10]. Изменчивость антигенных структур уреаплазм позволяет им успешно противостоять иммунной системе. Эти микроорганизмы живут и размножаются как на мембранах, так и внутри клеток хозяина, что препятствует фагоцитозу [4, 5]. Они обладают цитотоксическим действием, подавляя пролиферацию лимфоцитов и активацию Т-киллеров [1]. Поэтому нарушения в иммунной системе могут быть основой массивной колонизации уреаплазмами и усугубляться в ходе инфекционного процесса.

Целью нашего исследования явился анализ особенностей клеточных показателей иммунного статуса при

разных клинических формах урогенитальной уреаплазменной инфекции. Под наблюдением находилось 275 больных урогенитальной уреаплазменной инфекцией (130 мужчин и 145 женщин). Сравнивались наблюдения с уреаплазмозом (1'я группа, 89 чел.), с уреаплазмозом в сочетании с кандидозом (2'я группа, 94 чел.) и с уреаплазмозом в сочетании с хламидиозом (3'я группа, 92 чел.). Контролем служили 50 практически здоровых доноров. Каждому пациенту проводили комплексное лабораторное обследование, включавшее идентификацию наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Были определены популяции Т-лимфоцитов (CD3), субпопуляции лимфоцитов (CD4, CD8), NK-клетки (CD16), К-клетки (CD56). Одновременно проводилась оценка активационных маркеров иммунокомпетентных клеток (CD25, HLA'DR, CD38, CD95) [6]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica 5.

При исследовании показателей клеточного иммунитета установлено достоверное снижение относительно го и абсолютного количества Т-лимфоцитов в периферической крови по сравнению с контролем. Как оказалось, снижение их пула происходило за счет уменьшения числа Т-хелперов (CD4) и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8). Уровень соотношения иммунорегуляторных клеток (CD4/CD8) при этом не нарушился. Не выявлено и существенных различий в степени выраженности недостаточности Т-лимфоцитов и их субпопуляций у лиц разного пола.

При сравнительном изучении поверхностных лимфоцитарных антигенов у больных с уреаплазмозом и с сочетанием инфекций, установлено, что наибольшее нарушение в Т-клеточном звене иммунитета регистрировалось при микст-формах. Максимальный дефект обнаружен при хламидийно-уреаплазменной ассоциации: у пациентов 3'й группы недостаточность клеточного иммунитета определялась в 100% случаев.

При этом были резко снижены как относительный показатель, так и абсолютное число Т-лимфоцитов и клеток с хелперной функцией. Степень снижения уровня цитотоксических Т-лимфоцитов была несколько меньшей, что приводило к более выраженному нарушению соотношения иммунокомпетентных клеток (табл. 1).

CD4/CD8 здесь было достоверно ниже, чем в 1'й и 2'й группах. Как известно, снижение коэффициента CD4/CD8 не только отражает соотношение субпопуляций Т-клеток, но и свидетельствует о более выраженном дисбалансе регуляторных механизмов клеточного иммунитета. Одновременно с этим определено достоверное увеличение числа В-лимфоцитов (CD22), NK-клеток (CD16), К-клеток (CD56) в периферической крови, что, вероятнее всего, носило компен-

саторный характер. Общий уровень В-лимфоцитов (CD22) в периферической крови был в 1,5 раза выше, чем у здоровых людей. При этом у мужчин относительный уровень В-лимфоцитов существенно превышал аналогичные показатели женщин ($24,18 \pm 1,77$ против $21,63 \pm 1,05\%$), однако их абсолютное количество у лиц разных полов различалось мало: $0,59 \pm 0,07$ и $0,57 \pm 0,08$ Г/л. Не выявлено существенных различий и в относительных показателях В-лимфоцитов в различных клинических группах (табл. 1).

С нашей точки зрения, количественный анализ основных иммунных параметров при урогенитальной уреаплазменной инфекции не полностью отражает механизм их вовлечения в патологический процесс. Для анализа В-клеточной активации мы оценивали экспрессию CD38-антигенов. Эти клетки считаются предшественниками плазмочитов [6, 8]. Нами установлено достоверное увеличение относительного содержания CD38-лимфоцитов, тогда как их абсолютное содержание изменялось мало. Не установлено различия в уровне CD38-лимфоцитов в зависимости от сочетания патогенов. Однако абсолютное их количество было максимальным при моноуреаплазменной инфекции и самым низким при хламидийно-уреаплазменной инфекции (табл. 2).

Ранние (CD25) и поздние (HLA'DR) маркеры активации иммунокомпетентных клеток нашли широкое практическое применение в иммунодиагностике. CD25-маркер ранней активации или α -цепь рецептора интерлейкина 2 используются для оценки запуска процесса активации лимфоцитов [11]. Этот маркер ассоциирован с усиленной пролиферацией и дифференцировкой наивных Т-клеток в зрелые Т-лимфоциты [12, 13, 14]. При анализе содержания CD25-клеток установлено, что у больных с уреаплазменной инфекцией их количество было в 2,5 раза выше, чем в контроле. Не выявлено половых и возрастных различий в уровне

Таблица 1

Содержание основных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток у пациентов с уреаплазменной инфекцией, $M \pm m$

Исследуемый показатель	Контроль	1'я группа	2'я группа	3'я группа
CD3 %	$64,20 \pm 0,70$	$52,15 \pm 1,49^*$	$39,31 \pm 2,71^*$	$44,46 \pm 2,14^*$
Г/л	$1,37 \pm 0,16$	$1,50 \pm 0,15$	$1,42 \pm 0,21$	$0,80 \pm 0,02^*$
CD4 %	$38,50 \pm 0,90$	$36,46 \pm 3,21$	$33,08 \pm 1,53^*$	$26,38 \pm 2,57^*$
Г/л	$0,85 \pm 0,09$	$1,02 \pm 0,06$	$1,03 \pm 0,11$	$0,37 \pm 0,03^*$
CD8 %	$30,20 \pm 0,60$	$23,62 \pm 1,46^*$	$27,84 \pm 2,35$	$23,38 \pm 1,05^*$
Г/л	$0,65 \pm 0,08$	$0,96 \pm 0,09^*$	$0,66 \pm 0,04$	$0,41 \pm 0,02^*$
CD4/CD8	$1,50 \pm 0,05$	$1,41 \pm 0,05$	$1,46 \pm 0,10$	$1,12 \pm 0,14$
CD22 %	$13,40 \pm 0,50$	$21,07 \pm 1,71^*$	$21,69 \pm 1,12^*$	$22,07 \pm 0,90^*$
Г/л	$0,28 \pm 0,05$	$0,72 \pm 0,08^*$	$0,61 \pm 0,04^*$	$0,37 \pm 0,02$
CD16 %	$14,00 \pm 0,40$	$21,92 \pm 0,97^*$	$28,85 \pm 1,82^*$	$14,53 \pm 0,85$
Г/л	$0,30 \pm 0,03$	$0,61 \pm 0,09^*$	$0,81 \pm 0,07^*$	$0,19 \pm 0,02^*$
CD56 %	$12,00 \pm 0,20$	$21,92 \pm 1,26^*$	$18,00 \pm 1,30^*$	$17,84 \pm 1,62^*$
Г/л	$0,45 \pm 0,01$	$0,66 \pm 0,08^*$	$0,50 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,01^*$

* Здесь и далее: различие статистически достоверно по сравнению с контролем.

лимфоцитов, экспрессирующих CD25'рецептор. При анализе лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней активации, в группах с моно- и микстинфекцией установлено существенные различия. Минимально выраженная активация была характерна для пациентов с уреаплазменно-хламидийной инфекцией. Наибольшая активация зарегистрирована при сочетании штаммов *C. albicans* и *U. urealyticum*. При моноуреаплазмозе увеличение клеток, экспрессирующих α цепь рецептора к интерлейкину 2, была средней (табл. 2).

Как известно, презентация бактериальных антигенов осуществляется совместно с молекулой MHCII (HLA'DR), для этого необходимо, чтобы антиген был предварительно фагоцитирован антигенпрезентирующей клеткой (макрофагом). Под действием лизосомальных ферментов происходит разрушение патогена и его молекул на пептиды, которые и загружаются на молекулу HLA'DR, после чего комплекс HLA'DR–пептид выставляется на мембрану макрофага. Именно в этой связи нам было важно оценить экспрессию на иммуннокомпетентных клетках HLA'DR антигена. Экспрессия HLA'DR рецептора предполагает, что включается процесс активации лимфоцитов [8].

При анализе уровня клеток, экспрессирующих этот рецептор, у больных урогенитальной уреоплазменной инфекцией зарегистрировано их 1,5'2'кратное увеличение по сравнению с группой контроля, половых и возрастных различий в уровне экспрессии HLA'DR'рецептора не установлено (табл. 2). Не было выявлено также существенных различий в относительном содержании клеток, несущих HLA'DR'рецепторы при разных формах уреоплазменной инфекции. Однако результаты анализа их абсолютного уровня были подобны полученным при оценке маркера ранней активации: максимально клетки были активированы при сочетании *C. albicans* и *U. urealyticum* и в меньшей степени в группе обследованных с уреоплазменно-хламидийной урогенитальной инфекцией.

Уровни CD95'клеточной экспрессии отражают готовность лимфоцитов к апоптозу и включение их в процесс запрограммированной клеточной смерти посредством Fas'зависимого механизма [6]. Рецептор CD95 экспрессируется на поверхности многих клеток, в том чис-

ле активированных Т' и В'лимфоцитах [11, 12]. Установлено, что количество лимфоцитов, экспрессирующих Fas'антиген, было в 2 раза выше у больных, по сравнению с донорами. При оценке маркеров Fas'зависимого апоптоза в разных клинических группах, нами установлено повышенное и практически идентичное включение этого механизма при моноуреаплазмозе и сочетании уреоплазмоза и кандидоза и меньшая его активация в группе обследованных с уреоплазменно-хламидийной микстинфекцией (табл. 2).

Для уточнения патогенетической роли выявленных функциональных изменений проведен анализ соотношения клеток, экспрессирующих рецепторы активации и гибели. С этой целью мы определили уровень соотношения CD25/CD95 и HLA'DR/CD95, а также CD38/CD95. Увеличение соотношений CD25/CD95 свидетельствует о предварительной активации лимфоцитов посредством их пролиферации в большей степени, чем готовность к Fas'опосредованному апоптозу. Увеличение соотношения HLA'DR/CD95 отмечает преобладание процессов клеточной пролиферации и дифференциации над гибелью. Снижение этих параметров, напротив, свидетельствует о преобладании апоптоза, который выключает иммунный ответ. Нарушение соотношения CD38/CD95 в сторону увеличения может говорить о В'клеточной активации, нарастании доли лимфоцитов, предшественников плазматических клеток. При оценке соотношения CD25/CD95 у больных урогенитальным уреоплазмозом зафиксировано преобладание процессов активации лимфоцитов над готовностью к Fas'опосредованному апоптозу (табл.3). Не было выявлено существенной разницы в соотношении CD25/CD95 в зависимости от пола и возраста. Однако в клинических группах найдены существенные различия, особенно при оценке абсолютных величин. При сочетании уреоплазмоза с хламидийной инфекцией регистрировалась тенденция к снижению показателя по сравнению с контролем и достоверное снижение (в 2'2,5 раза) по сравнению с другими клиническими группами, что свидетельствовало об активации апоптоза. Тогда как при инфицировании *U. urealyticum* и *C. albicans* соотношение CD25/CD95 нарастало максимально, что говорило о более выраженной активации лимфоцитов при данной инфекции.

Таблица 2

Уровень лимфоцитов, экспрессирующих маркеры активации в периферической крови больных уреоплазменной инфекцией, М±m

Исследуемый показатель	Контроль	1'я группа	2'я группа	3'я группа
CD25 % Г/л	9,00±0,20 0,15±0,09	23,23±2,28* 0,59±0,06*	28,47±1,49* 0,80±0,07*	12,00±1,49* 0,24±0,01
CD38 % Г/л	24,10±0,80 0,86±0,10	27,69±0,91* 0,80±0,08	26,00±1,55 0,78±0,10	26,69±0,82 0,51±0,05*
HLA % Г/л	14,00±0,50 0,34±0,01	25,69±1,58* 0,53±0,06*	26,84±2,45* 0,86±0,06*	24,46±0,64* 0,44±0,02*
CD95 % Г/л	12,50±1,00 0,30±0,02	24,15±2,28* 0,64±0,04*	24,92±2,22* 0,62±0,10*	19,70±1,62* 0,43±0,09*

Анализ изменений в соотношении HLA/CD95 выявил тенденцию к его снижению у пациентов с урогенитальным уреоплазмозом. Наиболее низким этот показатель оказался в группе с моноуреоплазмозом и при сочетании *U. urealyticum* и *Ch. trachomatis*. Эти результаты позволяют предположить, что у больных этих групп существенно активируется Fas' активированный апоптоз лимфоцитов в стадии их дифференцировки. У больных с микстинфекцией *U. urealyticum* и *C. albicans*, напротив, отмечалось нарастание показателя соотношения HLA/CD95, что

Таблица 3

Показатели соотношения маркеров активации клеток у больных урогенитальным уреоплазмозом, М±т

Соотношение		Контроль	Все больные	Женщины	Мужчины	1'я группа	2'я группа	3'я группа
CD38/CD95	отн./отн.	1,92±0,07	1,24±0,07*	1,25±0,02*	1,29±0,07*	1,14±0,30*	1,04±0,13*	1,35±0,15*
	абс./абс.	2,06±0,05	1,25±0,01*	1,09±0,02*	1,32±0,01*	1,24±0,20*	1,26±0,01*	1,18±0,25*
CD25/CD95	отн./отн.	0,72±0,08	0,90±0,08*	0,95±0,01*	1,01±0,07*	0,96±0,01	1,14±0,17*	0,60±0,12
	абс./абс.	0,60±0,05	0,96±0,04	0,95±0,01*	1,01±0,04*	0,91±0,05*	1,29±0,07*	0,55±0,01*
HLA/CD95	отн./отн.	1,12±0,05	1,02±0,07	0,99±0,10	1,05±0,05	1,06±0,09	1,07±0,01	1,24±0,09
	абс./абс.	1,13±0,01	1,06±0,03	1,00±0,07	1,12±1,10	0,82±0,08*	1,38±0,30	0,92±0,02*

свидетельствовало об увеличении функциональной активности лимфоцитов (табл. 3).

Интересные результаты получены при оценке соотношения CD38/CD95. Установлено существенное снижение этого показателя, что свидетельствовало об активации апоптоза В-лимфоцитов у больных уреоплазменной инфекцией (табл.3). Это, вероятно, является механизмом, регулирующим функциональную активность В-лимфоцитов на фоне количественного роста, и может внести свой вклад в развитие дисфункций гуморального иммунитета.

Таким образом, нами определено повышение функциональной активности лимфоцитов с повышением уровней низкоаффинного рецептора интерлейкина 2 (CD25) в 2,5 раза и рецептора HLA'DR на иммунотетных клетках в 1,52 раза. То есть на фоне снижения общего количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций регистрируется повышение функциональной активности этих клеток, что способствует поддержанию иммунного гомеостаза. Однако установлено и резкое увеличение лимфоцитов, несущих Fas'рецептор, опосредующий один из основных механизмов запрограммированной гибели клеток. Общее содержание CD95'клеток было в 2 раза выше у больных урогенитальной уреоплазменной инфекцией по сравнению с контролем. Установлен дисбаланс соотношений CD25/CD95 и HLA/CD95: уровень первого нарастал, а второго, напротив, имел тенденцию к снижению, достигающую достоверных величин при моноуреоплазмозе и микст-инфицировании уреоплазмой и хламидиями. Указанный факт, вероятно, объясняет завершение «порочного круга», приводящего к снижению общего количества Т-лимфоцитов у обследованных больных. Не исключено, что существенное увеличение CD95'рецептора, экспрессируемого не только лимфоцитами, но и моноцитами, может быть одной из причин недостаточности фагоцитарно-клеточной защиты у больных с уреоплазменной инфекцией.

Литература

- Борисенко К.К., Тоскин И.А., Кисина В.И.// *Инфекции, передаваемые половым путем.* – 1999. – № 3. – С. 28q31.
- Карагезян М.А., Мавров И.И., Чечула И.П.// *Материалы 6qго Всероссийского съезда дерматовенерологов.* – Челябинск, 1989. – С. 132q133.
- Мельникова В.Ф., Цинзерлинг А.В.// *Архив патологической анатомии.* – 1993. – № 5. – С. 22q28.
- Прозоровский С.В., Вульфвич Ю.В., Раковская И.В.// *Клиническая медицина.* – 1992. – № 9q10. – С. 14q19.
- Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфвич Ю.В. *Медицинская микоплазмология.* – М.: Медицина, 1995.
- Тотоян А.А., Фрейдлин И.С. *Клетки иммунной системы.* – СПб.: Наука, 2000.
- Хадсон М.М.Т., Талбот М.Д.// *Заболелания, передаваемые половым путем.* – 1998. – № 1. – С. 10q13.
- Хаитов Р.М. *Физиология иммунной системы.* – М., 2001.
- Хомасуридзе А.Г., Саканделидзе В.М.// *Int. J. on Immunorehabilitation.* – 1997. – № 6. – С. 132q134.
- Юцковский А.Д., Стефанович Я.А., Маркелова Е.В.// *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 1999. – № 3. – С. 56q59.
- Ярилин А.А. *Основы иммунологии: Учебник.* – М.: Медицина, 1999.
- Ярилин А.А.// *Мед. иммунология.* – 1999. – Т. 1, 31q2. – С.37q46.
- Cohen J.J.// *Adv. Immunol.* – 1991. – Vol. 50. – P. 55q85.
- Romagnani S.// *Immunol. Today.* – 1997. – Vol. 18, suppl. 6. – P. 263q266.
- TaylorqRobinson D.// *Int. J. STD AIDS.* – 1998. – Vol. 9, No. 2. – P. 123q124.

Поступила в редакцию 30.05.03.

INDICES OF CELL-MEDIATED IMMUNITY AT PATIENTS SUFFERING FROM UROGENITAL UREAPLASMIC INFECTION

Ya.A. Yutskovskaya, E.V. Markelova, A.D. Yutskovsky
Vladivostok State Medical University

Summary – The article describes the features of cellular indices of immune state under different forms of urogenital ureaplastic infection. As to monoureaplasmosis there was a decrease in abundance of CD3'lymphocytes and increase in level of B'lymphocytes (CD22). Reduction of index of the ratio HLA'DR/CD95 was the evidence of the apoptosis predominance over the processes of cellular proliferation and differentiation. Under mixed infection by U. urealyticum and Ch. trachomatis there was an immunodeficiency state of combined type characterized by decrease in CD3' and CD4'lymphocytes and CD56'(killer) cells, as well as by disturbances in the ratio of immunoregulation cells (CD4/CD8), and enhancement of Fas' mediated apoptosis, that was the evidence of apparent imbalance of regulatory mechanisms. Predominance of the activation processes with considerable increase of B'lymphocytes, as well as markers of early and late cell activation were registered when U. urealyticum was associated with C. albicans against the background of decrease in abundance of CD3' and CD4'lymphocytes.

Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 57q60.