



ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН

И.В. ЛАХНО

к. мед. н., доцент
кафедры акушерства,
перинатологии и гинекологии,
Харьковская медицинская
академия последипломного
образования

ВВЕДЕНИЕ

Сохранение репродуктивного потенциала женского населения является одним из основных направлений современного здравоохранения. При этом ряд заболеваний половых органов имеют неоправданно высокий уровень распространенности и неудовлетворительную частоту осложнений [14, 15, 23, 26, 27]. Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) во многом зависит от своевременности и эффективности диагностики и этиотропной терапии. Фактор времени приобретает особое значение, определяя выраженность воспалительного ответа и деструктивных процессов в тканях. Цель лечебных мероприятий состоит не только в эрадикации патогенов, но и сохранении репродуктивной функции. Тем не менее, полноценность репаративной регенерации определяется завершением инфекционного воспаления. Это дает возможность кооперации эндокринной и иммунной систем в ликвидации последствий ВЗОМТ без «латентного патологического следа» [27].

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Хламидийная инфекция – одна из самых распространенных и хорошо изученных среди прочих, играющих роль в возникновении ВЗОМТ. Ежегодно в мире, по данным ВОЗ, регистрируется более 90 млн случаев уrogenитального хламидиоза. Его клинические про-

явления общеизвестны: цервицит, бесплодие трубно-перитонеального генеза и хроническая тазовая боль. За последние годы было установлено, что хламидии вызывают хроническое пролиферативное воспаление. При этом у 90,0% женщин с идентифицированным хламидиозом заболевание протекает бессимптомно [3, 5, 9]. Поэтому существует мнение, что терапию следует начинать на основании положительных лабораторных анализов. Это имеет превентивное значение и способствует сохранению репродуктивного здоровья [10].

Ch. trachomatis оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивный процесс даже в случаях латентного течения. Распознавание инфекционного агента на поверхности трофобласта происходит благодаря недавно открытым цитоплазматическим Nod-подобным рецепторам, что в последствии инициирует цепь событий, связанных с воспалительной реакцией. Известно, что белок теплового шока хламидий (HSP-60) стимулирует апоптоз в клетках трофобласта. Это может нарушать развитие плодного яйца уже на ранних стадиях беременности [2, 11]. Хламидийное инфицирование приводит к продуктивному воспалению трофобласта, которое сопровождается значительным увеличением уровня HSP-60. На этом фоне уменьшается содержание холестерина и угнетается синтез эстрогенов и прогестерона, несмотря на повышенную экспрессию ароматаз. Также

снижается продукция хорионического гонадотропина [4]. Было установлено, что элементарные тельца *Ch. trachomatis* способны модулировать продукцию клетками трофобласта цитокинов и хемокинов. Прежде всего отмечено повышение уровня провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ) 1 β , что нарушало иммунный ответ и микроэкологию на поверхности плодово-плацентарного барьера [8]. Патологическое течение беременности в виде невынашивания, синдрома задержки роста плода и преэклампсии связано с синдромом системного воспалительного ответа, провоцирующего атероз маточно-плацентарных сосудов, тромбофилию, оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию [19, 20, 24, 25]. Указанные патогенетические звенья преэклампсии ассоциированы с активацией функции стресс-реализующих систем и шоком различной этиологии. В основе всегда лежит недостаточная инвазия вневорсинчатого трофобласта в стенку спиральных сосудов матки. Отсутствие зоны пониженной резистентности в области плацентарной площадки приводит к развитию генерализованного сосудистого спазма на фоне гиперсимпатикотонии. Высокая степень гомологии между микробными и человеческими белками теплового шока приводит к появлению аутоиммунных процессов в результате хламидийной инфекции как результат молекулярной мимикрии [8, 10]. Достоверно, что большинство известных факторов атерогенеза (инфекция, гипертензия, оксидативный стресс) повышают уровень экспрессии и высвобождения из сосудистой стенки белков теплового шока. Этому способствует наличие перекрестной реактивности антител к белкам теплового шока и Т-лимфоцитам [22]. Дополнительная сенситизация к человеческому HSP-60, являющаяся следствием хламидийной инфекции, может быть причиной неблагоприятного исхода беременности. Наличие анти-HSP-60 и анти-HSP-70 иммунных комплексов в плаценте ассоциировано с преждевременными родами [11]. Недавно установлено, что повышенный уровень анти-HSP-70 в 16 недель беременности является предиктором различных перинатальных поражений плода [25]. При этом повышенный уровень циркулирующих антител к белкам теплового шока не всегда связан с увеличенной концентрацией самих белков теплового шока в крови беременной и наоборот. Появлению аутоантител способствует также общий полиморфизм генов IL-6 [11, 22]. Тем не менее, появление липидных везикул в стенке маточно-плацентарных сосудов может быть прямым следствием атерогенных реакций в ответ на аутоиммунный процесс, ассоциированный с белками теплового шока.

Скрининг беременных на *Ch. trachomatis* подразумевает проведение иммуноферментного анализа. Учитывая наличие перекрестной реактивности иммуноглобулинов (Ig) класса G к *Ch. trachomatis* и *Ch. pneumoniae*, вызывают интерес результаты исследований, демонстрирующих значительную роль респираторных хламидий в патогенезе преэклампсии. За последние два десятилетия доказано участие *Ch. pneumoniae* в развитии атеросклероза и острого коронарного синдрома [20]. Преэклампсия патогенетически во многом напоминает это системное заболевание. На сегодняшний день известно, что хламидийная инфекция снижает инвазивные свойства вневорсинчатого трофобласта. У многих беременных с преэклампсией обнаруживаются антихламидийные антитела (Ig G) [10, 21]. У детей, рожденных от данной категории матерей, часто обнаруживается серопозитивность по хламидийной инфекции, рано развивается атеросклероз венечных артерий и коронарная болезнь [28]. Приведенные данные доказывают, что лечение хламидиоза необходимо начинать, не дожидаясь клинической манифестации в виде бесплодия и осложнений беременности. Вызывает интерес возможность патогенетической коррекции хламидийных поражений женских половых органов.

Патогенез поражения *Ch. trachomatis* репродуктивной системы можно представить следующим образом. Попадая внутрь эпителиальной клетки, хламидии иницируют цепь воспалительных событий благодаря активации иммунных рецепторов. Ключевым звеном реакции на хламидийную инфекцию являются CD4 Th1-IFN(интерферон)- γ -продуцирующие клетки. Синтез интерферона представляет собой основной механизм защиты [3, 16]. Интраэпителиальная инвазия *Ch. trachomatis* приводит к выработке провоспалительных цитокинов, которые играют роль хемоаттрактанта. Лизис клеток эпителия, способствующий высвобождению ИЛ-1 α , дополнительно стимулирует синтез провоспалительных цитокинов и усиливает воспалительную реакцию тканей [3]. По данным Richard S. Stephens, в основе «клеточной парадигмы патогенеза хламидийной инфекции лежат воспалительные процессы, осуществляемые инфицированными клетками хозяина, и необходимые для поддержания хронического воспаления, клеточной пролиферации, ремоделирования тканей и формирования рубцов – причины осложнений болезни» [27]. Образованию фиброзных изменений тканей способствует также повышенный уровень ИЛ-6 [16]. Хламидийная инфекция приводит к экстернализации фосфатидилсерина на поверхности эпителиальных и эндотелиальных клеток, лейкоцитов, способствуя фагоцитозу и гемокоагуляции [27].



Тилорон можно использовать как антифибротический агент с целью профилактики образования рубцовых изменений маточных труб и перитубарных адгезий

Помимо этого установлено, что клетки человеческого организма, инфицированные *Ch. trachomatis*, продуцируют в значительных количествах эпидермальный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста α (TGF- α), прокоагулянтные факторы, ингибиторы апоптоза. Эти вещества способствуют повреждению и гибели эпителия, а также замещению его соединительной тканью с образованием рубцов [23, 27]. Формированию перитубарных адгезий способствует повышенная продукция TGF- β посредством воздействия на ингибитор активатора плазминогена типа 1 [6]. Таким образом, основой для разработки и внедрения современных иммунных подходов к лечению генитального хламидиоза может стать использование фармакологических средств, препятствующих пролиферации соединительной ткани с образованием очагов фиброза. Безусловно, подавление избыточного синтеза коллагенов будет способствовать профилактике спаечного процесса в малом тазу.

Обширное семейство TGF- β состоит из 33 полипептидных факторов роста. Среди них выделяют две основные группы: активины-TGF- β и BMP (морфогенетический протеин костной ткани) – факторы роста и дифференцировки. Эти сигнальные молекулы принимают значительное участие в развитии, дифференцировке и гомеостазе соединительной ткани [7]. Нарушения функции TGF- β , сопровождающиеся мутациями лигандов, рецепторов или сигнальных белков, приводят к расстройствам функционирования эпителиальной, эндотелиальной, нервной и кровеносной тканей [6, 7]. Эти патологические изменения способствуют развитию сердечно-сосудистых, фиброзирующих, воспалительных, легочных, костных и мышечных заболеваний, в том числе и злокачественных. Антифибротическим эффектом обладает белковое вещество гремлин (англ. gremlin), которое является антагонистом BMP [7]. На модели идиопатического легочного фиброза было показано, что для нормализации биологических функций TGF- β и обмена коллагенов полностью обоснованным является использование такого синтетического низкомолекулярного соединения с противови-

русными свойствами, как тилорон. В исследованиях на мышцах с идиопатическим фиброзом легких установлено, что применение тилорона повышало уровень гремлина и снижало содержание в легочной ткани гидроксипролина и экспрессию генов коллагена Col1A1 и Col3A1. У мышей, получавших тилорон, отмечена положительная динамика гистологических изменений [18]. Это позволило сделать вывод, что тилорон является перспективным препаратом для профилактики и лечения фиброза тканей, в том числе и спаечных процессов.

В эксперименте доказана тропность тилорона к основным коллаген-продуцирующим клеткам – фибробластам [12]. При этом тилорон в культуре фибробластов способствовал накоплению в лизосомах сульфатированных гликозаминогликанов. Поскольку лизосомальные ферменты утилизируют структурные вещества соединительной ткани, то установленную закономерность можно считать механизмом участия тилорона в метаболизме гликозаминогликанов [12, 13]. Было установлено, что при экспериментальном полиартрите использование тилорона сопровождалось уменьшением активности реакций замедленного типа к коллагену типа II и повышением уровня антиколлагеновых антител Ig G [17]. Тилорон (лавомакс) – давно и хорошо изученный иммуностимулирующий препарат. Известно, что влияние тилорона на иммунный ответ Т-хелперов 1-го типа обуславливает антипролиферативные свойства. Эти особенности нашли подтверждение в успешном лечении лавомаксом папилломатоза гортани и остроконечных кондилом [1].

ВЫВОД

Борьба с хламидийной инфекцией – сложная и ответственная задача, релевантная в практическом отношении рождению здорового потомства. Проведенный анализ литературы позволяет считать, что использование тилорона (лавомакса) позволит предотвратить гибель клеток эпителия маточных труб и замещения фиброзной тканью, а также формирование перитубарных адгезий. Впереди накопление практического опыта для создания обширной доказательной базы.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Касихина Е.И.

Рецидивирующие бородавки и латентная генитальная папилломавирусная инфекция у женщин: факторы риска, клиника и лечение // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – № 1. – С. 49–54.

Kasihina, E.I.

«Recurrent genital warts and latent HPV infection in women: risk factors, clinical features and treatment.» Clinical Dermatology and Venereology,1(2011):49-54.

2. Abrahams, V.M.

«The role of the Nod-like receptor family in trophoblast innate immune responses.» J Reprod Immunol,88(2)(2011):112-117.

3. Agrawal, T. Gupta, R. Dutta, R. et al.

«Protective or pathogenic immune response to genital chlamydial infection in women – a possible role of cytokine secretion profile of cervical mucosal cells.» Clin Immunol,130(2009):347-354.

4. Azenabor, A.A., Kennedy, P. Balistreri, S.

«Chlamydia trachomatis infection of human trophoblast alters estrogen and progesterone biosynthesis: an insight into role of infection in pregnancy sequelae.» Int J Med Sci,64(4)(2007):223-231.

5. Biendo, M. Lefebvre, J.F. Fuentes, V. Orfila, J.

«The prevalence of anti-Chlamydia trachomatis and anti-Chlamydia pneumoniae antibodies in Brazzaville.» Bull Soc Pathol Exot,87(2)(1994):85-88.

6. Chegini, N.

«TGF-beta system: the principal profibrotic mediator of peritoneal adhesion formation.» Semin Reprod Med,26(4)(2008):298-312.

7. Costello, C.M. Cahill, E. Martin, F. et al.

«Role of gremlin in the lung: Development and disease.» Am J Respir Cell Mol Biol,42(2010):517-523.

8. de la Torre, E. Mulla, M.J. Yu, A.G. et al.

«Chlamydia trachomatis infection modulates trophoblast cytokine/chemokine production.» J Immunol,182(6)(2009):3735-3745.

9. Dietrich, W. Rath, M. Stanek, G. et al.

«Multiple site sampling does not increase the sensitivity of Chlamydia trachomatis detection in infertility patients.» Fertil Steril,93(1)(2010):68-71.

10. El-Shourbagy, M.A., El-Refaie, T.A. Sayed, K.K. et al.

«Impact of seroconversion and antichlamydial treatment on the rate of pre-eclampsia among Egyptian primigravidae.» Int J Gynaecol Obstet,113(2)(2011):137-140.

11. Equils, O. Lu, D. Gatter, M. et al.

«Chlamydia heat shock protein 60 induces trophoblast apoptosis through TLR 4.» J Immunol,177(2)(2006):1257-1263.

12. Fischer, J.

«Tilorone-induced lysosomal storage of glycosaminoglycans in cultured corneal fibroblasts: biochemical and physicochemical investigations.» Biochem. J,312(1995):215-222.

13. Fischer, J. Hein, L. Lu, R. et al.

«Tilorone-induced lysosomal lesions: the bisbasic character of the drug is essential for its high potency to cause storage of sulphated glycosaminoglycans.» Biochem. J,315(1996):369-375.

14. Judlin, P.

«Current concepts in managing pelvic inflammatory disease.» Curr Opin Infect Dis.,23(1)(2010):83-87.

15. Joan, M.Ch. Mi-Suk, K. Michael, C.S. Gail, B.

«Assessment of the Association of Chlamydia trachomatis Infection and Adverse Perinatal Outcomes with the Use of Population-Based Chlamydia Case Report Registries and Birth Records.» Public Health Rep,124(Suppl 2)(2009):24-30.

16. Hvid, M. Baczynska, A. Deleuran, B. et al.

«Interleukin-1 is the initiator of fallopian tube destruction during Chlamydia trachomatis infection.» Cell Microbiol,9(2007):2795-2803.

17. Kaibara, N. Takagishi, K. Hotokebuchi, T. et al.

«Enhancing effects of tilorone on collagen arthritis and humoral immune response to type II collagen.» Clin Immunol Immunopathol,42(3)(1987):311-318.

18. Lepparanta, O. Tikkanen, J.M. Bernal, M.M. et al.

«Bone Morphogenetic Protein-Inducer Tilorone Identified by High-Throughput Screening Is Antifibrotic In Vivo.» American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology,48(4)(2013):448-455.

19. Lopez-Jaramillo, P. Herrera, J.A. Arenas-Mantilla, M. et al.

«Subclinical infection as a cause of inflammation in preeclampsia.» Am. J. Ther.,15(4)(2008):373-376.

20. Luis, M.G., Parry, S.

«Trophoblast infection with Chlamydia pneumoniae and adverse pregnancy outcomes associated with placental dysfunction.» Am J Obstet Gynecol,200(5)(2009):526.e1-526.e7.

21. Martin, D.C., Khare, V.K., Miller, B.E., Batzer, F.R.

«Association of positive Chlamydia trachomatis and Chlamydia pneumoniae immunoglobulin-gamma titers with increasing age.» J Am Assoc Gynecol Laparosc.,4(5)(1997):583-586.

22. Molvarec, A., Derzsy, Z., Kocsis, J.

«Circulating anti-heat-shock-protein antibodies in normal pregnancy and preeclampsia.» Cell Stress Chaperones,14(5)(2009):491-498.

23. Mylonas, I.

«Female genital Chlamydia trachomatis infection: where are we heading?» Arch Gynecol Obstet,285(5)(2012):1271-1285.

24. Redman, C.W. Sargent, I.L.

«The pathogenesis of preeclampsia.» Gynecol. Obstet. Fertil,29(7-8)(2001):518-522.

25. Rours, I. Duijts, L. Moll, H.

«Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study.» Eur J Epidemiol,26(2011):493-502.

26. Simms, I. Eastick, K. Mallinson, H. et al.

«Associations between Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, and pelvic inflammatory disease.» Sex Transm Infect,79(2003):154-156.

27. Stephens, R.S.

«The cellular paradigm of chlamydial pathogenesis.» Trends Microbiol,11(2003):44-51.

28. Xie, F. Hu, Y. Magee, L.A. Money, D.M.

«Chlamydia pneumoniae infection in preeclampsia.» Hypertens Pregnancy,29(4)(2010):468-477.

ІМУНОПАТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ ХЛАМІДІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ЖІНОК

І.В. Лахно, к. мед. н., доцент кафедри акушерства, перинатології та гінекології, Харківська медична академія післядипломної освіти

У статті наведено аналіз патогенетичних особливостей впливу хламідійної інфекції на репродуктивну систему жінки. Зроблено акцент на внутрішньоклітинних ураженнях, ініційованих появою «господаря», з подальшою загибеллю епітеліоцитів маткових труб і заміщенням сполучною тканиною. Показано можливість використання тилорону як антифібротичного агента з метою профілактики утворення рубцевих змін маткових труб і перитубарних адгезій.

Ключові слова: хламідіоз, ускладнення, профілактика фіброзу, тилорон.

IMMUNOLOGICAL FEATURES AND PROSPECTIVES IN THE TREATMENT OF CHLAMYDIAL INFECTION IN WOMEN

I.V. Lakhno, I.V. Lakhno, PhD, assistant professor of obstetrics, gynecology and perinatology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

The article analyzes the pathogenetic peculiarities of chlamydial infection influence the reproductive female system. It was performed the emphasis on intracellular lesions initiated by the advent of the «master» followed by the death of epithelial cells of the fallopian tubes and replacement of connective tissue. It was shown the possibility of using tilorone as an antifibrotic agent to prevent formation of scarring of the fallopian tubes and peritubal adhesions.

Key words: chlamydia, complications, prevention of fibrosis, tilorone.