

І.Т. Кишакевич

## ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ ЖІНОК З ФОНОВИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ УРОГЕНІТАЛЬНОГО ІНФІКУВАННЯ

Івано-Франківська державна медична академія

*Обстежено 81 жінку з фоновими захворюваннями шийки матки, в яких були діагностовані інфекції, що передаються статевим шляхом: хламідіоз, міко-уреаплазмоз, герпесвірусна та папіломавірусна інфекції. Вивчили цитокіновий профіль шляхом дослідження рівнів ІЛ-4, ІЛ-6, ІФН- $\gamma$  у сироватці крові та цервіко-вагінальному вмісті. Відмічено зниження активності Т-хелперів I типу на фоні підвищеної активності хелперних Т-лімфоцитів II типу.*

Інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), на сьогодні є важливою медичною та соціальною проблемою. Інфекційні ураження уrogenітального каналу часто реалізуються фоновими захворюваннями шийки матки (цервіцит, ектопія, посттравматичний ектропіон, поліп), патологією матки і придатків, неплідністю, розвитком онкологічних процесів.

В останні роки відмічається тенденція до зростання випадків уrogenітального хламідіозу серед жінок; близько двох третин випадків захворювань припадає на жінок репродуктивного віку [1, 2].

Вірус простого герпесу (ВПГ) II типу здатний активувати латентний перебіг ВІЛ-інфекції, тим самим сприяючи прогресуванню СНІДу [3]. У жінок згаданий вірус спричиняє розвиток уретроциститів (17,5-34,3 %), вульвовагінітів (44,0-82,0 %), псевдоерозій шийки матки (49,8 %), лейкоплакії (16,1 %), грануляційного кольпіту (5,4 %), ендометріозу (23,9 %), хронічного сальпінгоофориту (40,6 %), невиношування вагітності (12,0 %), вторинної неплідності (18,7 %) [4].

Пік папіломавірусного інфікування у жінок припадає на репродуктивний період життя. Вірус папіломи людини (ВПЛ) (серотипів 16 та 18) виявляється у 50-90 % жінок з інтраепітеліальною неоплазією та у 100 % жінок з карциномою шийки матки [5]. Онкогенний потенціал ВПЛ є особливо висо-

ким в імуноскомпрометованих осіб, до яких належать вагітні, породіллі, жінки, що курять, особи з низьким соціально-економічним статусом, з безладним статевим життям, хворі на інші ІПСШ [6].

Віруси мають здатність персистувати в організмі, спричиняючи порушення з боку імунної системи як на рівні неспецифічної резистентності, так і адаптивного імунітету. Важливу роль у кооперації імунокомпетентних клітин у процесі імунної відповіді та у міжсистемних взаємодіях поряд з молекулами адгезії відіграють цитокіни.

З імунологічної точки зору, цитокіни – це білки чи глікопротеїни із середньою молекулярною масою (15-60 кД), що виробляються переважно активованими клітинами імунної системи, без специфічності щодо антигенів і є медіаторами міжклітинних взаємозв'язків при імунній відповіді, гемопоезі, запаленні, а також міжсистемних взаємодіях [6].

В останні роки в імунології широко застосовується термін «система цитокінів», яка включає в себе гени та їх репресори, самі цитокіни, клітини-продуценти, клітини-мішені та рецептори до цитокінів [6]. Характерним принципом роботи цитокінової системи є залежність вироблення цитокінів від стимулюючих впливів, що детерміновано на генному рівні – індукцибельність. Індукуючими сигналами для продукції цитокінів *in vivo* може служити ендогенна інфекція, власні змінені клітини та тканини, а також будь-які сторонні речовини, які надходять в організм через дихальні шляхи та травний канал, що мають антигенні властивості [6].

Залежно від провідного напрямку дії цитокіни умовно поділяють на прозапальні (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-11b, ІЛ-12, ФНП, ГМ-КСФ, ІФН- $\alpha$ , ІФН- $\gamma$ ), проти-запальні (ІЛ-4, ІЛ-10), антипухлинні (ІЛ-2, ІЛ-12, ІЛ-15, ФНП), пропухлинні (ІЛ-6, ІЛ-10), дія яких залежить від гістіотипу новоутворення [6].

Існують численні публікації стосовно ролі згаданих медіаторів імунної відповіді у формуванні пер-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

системності урогенітальної інфекції, проте залишається недостатньо вивченим питання цитокинового профілю у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки на тлі урогенітального інфікування.

Метою дослідження було вивчення рівнів ряду цитокинів у сироватці крові та у цервіко-вагінальному вмісті жінок з фоновими захворюваннями шийки матки на тлі урогенітального хламідіозу, міко-уреаплазмозу, герпесвірусної, папіломавірусної інфекцій.

### Матеріали і методи

Обстежено 81 жінку репродуктивного віку з фоновими захворюваннями шийки матки. Залежно від діагностованої ІПСШ усі обстежені були поділені на три групи. До 1-ї групи (30 осіб) увійшли жінки з вірусним інфікуванням (наявність ВПГ та ВПЛ); до 2-ї (31) – інфіковані ВПГ, ВПЛ у поєднанні з хламідійною та міко-уреаплазмозом інфекціями. Третю групу (20 осіб) склали жінки, в яких діагностоване хламідійно-міко-уреаплазмозове ураження. Діагностику здійснювали методами імуноферментного аналізу (ІФА), непрямі імунофлюоресценції, полімеразно-ланцюгової реакції (визначення ДНК вірусу).

Контрольну групу склали 20 здорових жінок без гінекологічної патології.

Рівні цитокинів – ІЛ-4, ІЛ-6, ІФН- $\gamma$  – у сироватці крові та цервіко-вагінальному вмісті визначали методом ІФА на аналізаторі «StatFax 303 Plus» (США) з використанням наборів «Procon» (АО «Протеиновый контур», Росія).

Отримані дані обробляли статистично стандартними пакетами програми «Statistika 5».

### Результати досліджень та їх обговорення

Отримані результати свідчать про підвищений рівень ІЛ-4 та ІЛ-6 у хворих з фоновими захворюваннями шийки матки на тлі урогенітальної інфекції та знижену концентрацію у сироватці крові ІФН- $\gamma$ .

Так, рівень ІЛ-4 у сироватці крові жінок становив: (33,38 $\pm$ 4,95) пг/мл – у 1-й групі; (34,88 $\pm$ 4,17) – у 2-й; (31,03 $\pm$ 2,79) – у 3-й групі проти (21,30 $\pm$ 1,12) пг/мл – у групі контролю ( $P < 0,05$ ). Показники ІЛ-6 відповідно дорівнювали (125,11 $\pm$ 12,04) пг/мл – у жінок 1-ї групи, (232,30 $\pm$ 15,97) – 2-ї, (170,96 $\pm$ 7,35) пг/мл – 3-ї групи проти (25,90 $\pm$ 2,13) пг/мл – у групі контролю ( $P < 0,05$ ). Найвищі рівні цих цитокинів спостерігались у жінок з поєднаним вірусно-хламідійно-міко-уреаплазмозом інфікуванням.

Рівні сироваткового ІФН- $\gamma$  були найнижчими у жінок, в яких виявляли хламідійно-міко-уреаплаз-

мову асоціацію в поєднанні з вірусними інфекціями (2-а група) – (187,60 $\pm$ 13,70) пг/мл ( $P < 0,01$ ); дещо вищими вони були у 1-й та 3-й групах – відповідно (208,49 $\pm$ 18,80) та (233,66 $\pm$ 14,17) пг/мл ( $P < 0,05$ ), у контролі – (320,18 $\pm$ 25,40) пг/мл.

Подібну ситуацію (надлишок ІЛ-4, ІЛ-6 на тлі дефіциту ІФН- $\gamma$ ) відзначали й у цервіко-вагінальному вмісті пацієнток. Так, рівні ІЛ-4 в обстежених становили: (24,43 $\pm$ 1,08) пг/мл (1-а група); (26,93 $\pm$ 3,38) (2-а); (16,86 $\pm$ 2,59) (3-я); (12,72 $\pm$ 1,29) пг/мл (контроль;  $P < 0,05$ ). Відповідно, вміст ІЛ-6 у цервіко-вагінальному вмісті становив (117,52 $\pm$ 12,04), (144,77 $\pm$ 13,51) і (82,40 $\pm$ 7,14) пг/мл проти (26,03 $\pm$ 1,26) пг/мл у групі контролю ( $P < 0,05$ ). Водночас, титри ІФН- $\gamma$  становили (235,50 $\pm$ 18,31) пг/мл (1-а група), (209,30 $\pm$ 18,58) (2-а), (280,05 $\pm$ 27,81) (3-я група) проти (426,14 $\pm$ 29,52) пг/мл у групі контролю ( $P < 0,01$ ).

Відомо, що провідну роль у боротьбі організму людини з вірусами та бактеріями, що персистують внутрішньоклітинно, відіграє клітинна ланка адаптивного імунітету. Отримані результати свідчать про супресію хелперних Т-лімфоцитів I типу, і, як наслідок – пригнічення активності цитотоксичних Т-лімфоцитів. Водночас, в обстеженій когорті жінок відмічається активація хелперних Т-лімфоцитів II типу, які відповідають за «запуск» гуморальної ланки імунної відповіді (активація В-лімфоцитів). Причому згадані зміни найзначніші при хламідійно-міко-уреаплазмозовій асоціації з інфікуванням ВПГ і ВПЛ. Ряд досліджень вітчизняних учених показали факт залежності маніфестації урогенітальних інфекцій і наступної хронізації від зниження функціональної активності Т-хелперів I типу на тлі активації гуморальної ланки імунітету із синтезом антитіл, які не володіють цитотоксичними властивостями [7].

Поряд з цитотоксичними Т-лімфоцитами важливу роль у протівірусному захисті організму та боротьбі з внутрішньоклітинними мікроорганізмами відіграє ІФН, дія якого реалізується через активацію ендонуклеази, протеїнкінази Р1 та Мх-протеїну [6].

Отримані результати свідчать про дефіцит ІФН- $\gamma$  в обстежених жінок, що вимагає відповідної медикаментозної корекції.

Слід відмітити той факт, що у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, особливо за наявності вірусної інфекції, є високий потенціал виникнення злоякісних пухлин, який значно зростає на тлі супресії цитотоксичних Т-лімфоцитів та дефіциту ІФН- $\gamma$  – головних антиканцерогенних імунних чинників.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Висновки

1. У жінок з фоновими захворюваннями шийки матки на тлі урогенітального інфікування спостерігається супресія Т-хелперів I типу при підвищеній активності Т-хелперів II типу, що свідчить про дисбаланс цитокинового профілю. Згадані зміни найзначніші за наявності вірусно-хламідійно-мікоуреаплазмозної інфекції. Дефіцит ІФН- $\gamma$  та пригнічення активності хелперних Т-лімфоцитів I типу може слугувати додатковим чинником у розвитку злоякісних новоутворень шийки матки.

2. Перспективними є наступні дослідження для встановлення взаємозв'язків між ІПСШ і новоутворами шийки матки, оцінки впливу медикаментозних середників на ефективність корекції виявлених змін.

### Література

1. Виноград Н.О., Ковальська О.Р. Сучасний стан проблеми хламідіозів // AML. – 2003. – № 1. – С. 110-114.
2. Kersschaever Van G., Heyden van der J., Sasse A. Scientific trends in gonorrhoea and chlamydia in 10 European networks // Abstr. STD Chang Europ. – Rotterdam, Netherlands, 2000.
3. Противовирусная и химиотерапия больных рецидивирующим генитальным герпесом: Пособие для врачей / Под ред. Кубанова А.А. – М., 1997 – 80 с.

4. Дубенский В.В. Генитальная герпетическая инфекция // Рос. журн. кожных и венер. болезней. – 2002. – № 3. – С. 53-57.

5. Падалко Л.І., Щепанкова Н.Ф., Циркунова І.А. та ін. Роль трихомонадної та папіломавірусної інфекцій у генезі передракових станів шийки матки // Клінічна фармація. – 2003. – Т. 7, № 3. – С. 160-164.

6. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства. – К.: Наукова думка, 1998. – 320 с.

7. Дряньська В.Є., Ващенко В.В., Кушко Л.Я. та ін. Стан імунітету та продукція інтерлейкіну 10 у хворих на урогенітальний хламідіоз // Галицький лікарський вісник. – 2000. – № 3. – С. 40-44.

### CYTOKINE PROFILE IN WOMEN WITH CERVIX UTERI DISEASES AGAINST THE BACKGROUND OF UROGENITAL INFECTION

I.T. Kyshakevych

*SUMMARY. 81 women with background cervix uteri diseases and urogenital sexually transmitted infections (chlamydiosis, mycoplasmosis, herpesviral, and papillomaviral infections) were observed. The levels of some cytokines (interleukin-4, -6 and interferon-gamma) in blood serum and cervico-vaginal secrets were investigated. The decrease of T-helpers of type I function and against a background of increased function of T-helpers of type II.*

© Литвиненко Л.М., 2004  
УДК 616.913-078

Л.М. Литвиненко

## СЕРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИФТЕРІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Горлівська міська санепідемстанція Донецької області

За роки епідемії та післяепідемічний період серологічно досліджено 130 хворих на дифтерію та 300 носіїв токсигенних коринебактерій. Абсолютно характерні серологічні ознаки мали тільки 65,3 % хворих та 62,6 % носіїв. Співвідношення проти дифтерійних і протиправцевих антитіл свідчить, що більшість хворих на дифтерію з низьким рівнем антитіл були не щепленими та щепленими поза схемою. Аналіз співвідношення клінічних, епідеміологічних, бактеріологічних показників із серологічними показав, що можливості гіпо- та гіпердіагностики

найбільші в період піку та спаду епідемії. Цей аналіз довів і необхідність дослідження протибактерійного імунітету проти дифтерії для об'єктивної діагностики дифтерійної інфекції.

Загальновідомо, що інфекція, збудником якої є дифтерійна паличка, існує в двох формах: дифтерії та бактеріоносійства. Закономірним вважалося співвідношення хворих і бактеріоносіїв 1:10 [1, 2], але за період останньої епідемії цей показник становив по Україні 1:1,2 [2]. Офіційно епіде-