

Особливості взаємодії лейкоцитів з ендотелієм судинної стінки при урогенітальному хламідіозі

М.Р. Анфілова

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Згідно з результатами досліджень низки авторів особливістю хламідійної інфекції є здатність спричиняти патологію серцево-судинної системи. Електронно-мікроскопічним дослідженням при всіх варіантах зараження встановлено наявність тропізму хламідій до ендотелію капілярів. Причому, було виявлено, що не тільки *S. pneumoniae*, але і *S. trachomatis*, можуть інфікувати людські ендотеліальні клітини. Індуковане хламідіями руйнування ендотелію призводить до вивільнення тканинних факторів прокоагулянтної активності, адгезії тромбоцитів, тромбозу, проліферації гладком'язової тканини, зумовлюючи розвиток захворювань серцево-судинної системи.

Тому метою дослідження було визначення ризику розвитку патології серцево-судинної системи шляхом дослідження ранніх маркерів дисфункції судинного ендотелію у хворих на хламідійну інфекцію сечостатевого тракту.

Матеріали та методи. Під наглядом знаходились 69 хворих чоловіків із хламідійною інфекцією віком від 20 до 54 років. Дисфункцію судинного ендотелію оцінювали за концентрацією розчинних молекул клітинної адгезії (sICAM-1 і sVCAM-1) в сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням стандартних тест-систем фірми Bender MedSystems GmbH (Австрія).

Результати. Концентрація розчинних молекул клітинної адгезії sICAM-1 була підвищена в 6,5 разу, а sVCAM-1 – в 3,9 разу порівняно з показниками контрольної групи.

Висновки. У результаті проведеного дослідження було виявлено, що у пацієнтів з хламідійною інфекцією нижніх і верхніх відділів сечостатевого тракту спостерігається істотне підвищення експресії молекул міжклітинної адгезії, яке відноситься до ранніх маркерів дисфункції ендотелію та є істотним чинником розвитку атеросклерозу. Після проведеної антибактеріальної терапії концентрація розчинних молекул клітинної адгезії у сироватці крові хворих на урогенітальний хламідіоз суттєво не змінилася, що диктує необхідність розроблення відповідної комплексної медикаментозної терапії.

Ключові слова: *урогенітальний хламідіоз, інфекційний васкуліт, дисфункція судинного ендотелію, sICAM-1, sVCAM-1.*

S. trachomatis – один з найбільш поширених збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПСПШ). Щорічно у світі реєструють понад 90 млн. нових випадків хламідійної інфекції. За даними МОЗ за останні 8 років захворюваність на хламідіоз в Україні зросла в 2 рази. Наведені показники лише частково відображають справжні масштаби поширення хламідійної інфекції, оскільки у більшості випадків вона перебігає латентно, пацієнти недостатньо інформовані про ПСПШ, відсутня надійна система реєстрації та виникають складнощі у проведенні лабораторної діагностики [6].

Відомо, що окрім уражень урогенітального тракту, хламідії призводять до розвитку серйозних захворювань екстрагенітальної локалізації, таких, як синдром Рейтера, офтальмохламідіоз, перигепатит, холецистит, тазовий перитоніт. Виникає питання про шляхи поширення хламідій в організмі. Раніше вважалося, що основним шляхом поширення інфекції є каналікулярний. Гематогенне та лімфогенне поширення було продемонстроване

лише для *S. trachomatis* серовару LGV – збудника лімфовенеричної гранульоми. Випадки екстрагенітальної локалізації хламідіозу і внутрішньоутробне зараження плода важко пояснити тільки каналікулярним шляхом поширення *S. trachomatis* урогенітальних сероваріантів [1]. Г.І. Мавров розглядає екстрагенітальну патологію і внутрішньоутробне інфікування плода *S. trachomatis* як наслідок гематогенної дисемінації патогену [5]. Гіпотеза циркуляції *S. trachomatis* у крові зводиться до наступного: зі слизової оболонки урогенітального тракту внаслідок порушення проникності ендотелію судин *S. trachomatis* потрапляє у кров і там захоплюється моноцитами. Однак патоген не елімінується клітинами імунної системи, а переходить в персистивний стан і завершує свій життєвий цикл з формуванням атипичних елементарних тілець (ЕТ) і виходом їх у сироватку крові. Циркуляція інфекційних форм *S. trachomatis* у крові є умовою генералізації інфекції і дисемінації патогену в органи і тканини, віддалені від первинного вогнища інфекції [8].

Особливістю хламідійної інфекції (ХІ) є здатність спричинити патологію серцево-судинної системи у вигляді міокардитів і ураження коронарних судин, порушення ритму і провідності серця у дорослих внаслідок посиленого розмноження мікроорганізмів, що призводять до активації туморнекротизуючого фактора, що зумовлює пошкодження міоцитів шляхом некрозу або апоптозу. За даними літератури, на перших етапах розвитку ХІ відбувається вивільнення протеїназ, зростання концентрації продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та вільних жирних кислот, наростання гіпоксії. В умовах впливу інфекційного агента в мембранах збільшується вміст холестерину, змінюється структура фосфоліпідного шару, у зв'язку з цим розрідження мембран змінюється на їхню ригідність [2]. Відомо, що *S. trachomatis* як внутрішньоклітинний паразит діє на систему окисного фосфорилування мітохондрій та призводить до зменшення продукції енергії. Дефіцит енергії активує неефективний анаеробний гліколіз, що спричинює гіпоксію міокарда. При цьому змінюється здатність мембран транспортувати Ca²⁺, що є причиною порушення біоелектричної активності міокарда. Збудники хламідіозу зумовлюють зниження активності Na⁺, K⁺ – АТФ-ази, що призводить до втрати K⁺ та накопичення Na⁺ у кардіоміоциті, подальше зростання частки натрію і хлору (Cl⁻) веде до розширення ендоплазматичної мережі і тубулярної системи та порушує процеси збудження і скорочення в міокарді [11].

Електронно-мікроскопічним дослідженням при всіх варіантах зараження встановлено наявність тропізму хламідій до ендотелію капілярів. Причому, було виявлено, що не тільки *S. pneumoniae*, але і *S. trachomatis* тип Н, *S. trachomatis* L2/434/BU можуть інфікувати людські ендотеліальні клітини. Інвазивність хламідій пов'язують з будовою вуглеводної частини головного ліпополісахариду їхньої зовнішньої мембрани [3]. М.М. Одинак зі співавторами виявили, що ЕТ хламідій присутні як у просвіті судини, так і в ендотеліоцитах. При морфологічному дослідженні в цитоплазмі ендотеліоцитів визначали ознаки функціонального напруження у вигляді вакуолізації мітохондрій, наявності лізосом різної щільності і розмірів. Ядра деяких ендотеліоцитів були змінені за типом апоптозу. Базаль-

на пластинка судини була або ущільненою та високоосмофільною, або мала гливку будову, і в обох випадках в ній зустрічалися розриви. Периваскулярний простір капілярів був набряклий, ендотелій капілярів – різко вакуолізований за типом блеббінгу і мав численні нарости на поверхні, спрямовані в просвіт судини. У деяких судинах спостерігався некроз ендотеліоцитів. У просвіті капілярів, цитоплазмі ендотеліоцитів і в периваскулярному просторі знаходили ЕТ хламідій [7].

Слід зазначити, що останнім часом хламідіоз розглядають як одну з основних причин атеросклеротичного ураження судин. Дана патологія може бути результатом прямої колонізації стінок судин в процесі інфекції, але може виникати опосередковано при активації аутоімунних процесів [9].

Клінічні дані останніх 10 років дозволили сформулювати гіпотезу, згідно з якою розвиток атеросклерозу пов'язаний з реакцією на пошкодження і виникнення ендотеліальної дисфункції. При цьому пошкодження ендотеліального шару може бути настільки незначним і слабким, що в результаті порушується тільки проникність ендотелію без явних морфологічних змін. На цій стадії виникають перші компенсаторні реакції, які в свою чергу порушують гомеостатичні властивості ендотелію. При цьому відбувається збільшення адгезивних властивостей ендотелію по відношенню до лейкоцитів і тромбоцитів, зростає проникність ендотелію [10].

Адгезія лейкоцитів на ендотеліальних клітинах та їхне трансендотеліальне переміщення відбуваються за допомогою молекул адгезії, серед них найбільш важливу роль виконують специфічні білки: селектини і молекули адгезії імуноглобулінового суперсімейства. Серед перших найбільше значення мають sE-, sL- і sP-селектини. Серед других слід виділити молекули міжклітинної адгезії (ICAM) та молекули адгезії судинних клітин (VCAM-1 – vascular cellular adhesion molecule -1, CD 106). Роль групи молекул ICAM найбільш істотна при міграції лейкоцитів у вогнище запалення. VCAM-1 експресується на клітинах ендотелію внаслідок впливу цитокінів і їхнього шкідливого чинника, беручи участь у взаємодії ендотелію і моноцитів. Цей білок експресується в судинному епітелії при деяких запальних процесах і є одним із засобів мобілізації лейкоцитів з крові в тканину. Основним регулятором процесу адгезії лейкоцитів є сам ендотелій. Адгезія лейкоцитів проходить у дві стадії: стадія ролінгу (прокатування лейкоцитів вздовж ендотелію) і стадія щільної адгезії (зупинки лейкоцитів). Ці стадії пов'язані з різними адгезивними молекулами, оскільки послідовність і час експресії молекул адгезії є різними. Підвищення адгезивності ендотелію має велике значення в патогенезі дисфункції ендотелію при запаленні, атеросклерозі, септичному шоці і інших патологічних процесах [12].

Пошкоджувальні фактори, серед яких поряд з традиційними факторами ризику серцево-судинних захворювань все частіше розглядають інфекційні агенти, такі, як Chlamydia pneumoniae, Virus herpes simplex, Helicobacter pylori, посилюють прокоагулянтні властивості ендотелію і сприяють появі вазоактивних молекул, цитокінів, факторів росту. Якщо в результаті розвитку запальної реакції наслідки пошкодження не усуваються або не нейтралізуються, запалення може стати хронічним. А хронічна запальна реакція в свою чергу стимулює міграцію і проліферацію гладком'язових клітин, що призводить до подальшого прогресування атеросклерозу [4].

Роботи, присвячені питанню впливу інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом, на розвиток ендотеліальної дисфункції зустрічаються дуже рідко, тому уточнення характеру судинних порушень та визначення їхньої ролі у органічній патології при різних інфекційних захворюваннях є маловивченим, але дуже актуальним завданням.

Мета дослідження: оцінювання впливу хламідійної інфекції на стан ендотелію судин.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами були обстежені 69 пацієнтів чоловічої статі із встановленою методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) хламідійною інфекцією, які проходили лікування у Вінницькому обласному клінічному шкірно-венерологічному диспансері. Вік обстежених хворих був в діапазоні від 20 до 54 років. Серед пацієнтів, хворих на уrogenітальний хламідіоз, скарги пред'являли всього 19% чоловіків. Найбільш частою скаргою у чоловіків були: неприємні відчуття невизначеного характеру в сечовивідному каналі – у 21%, періодичний свербіж у сечівнику – у 15%, незначні слизові виділення із сечовивідного каналу – у 14%, часте сечовипускання – у 12%, неприємні відчуття у ділянці промежини – у 2%. Діагноз хламідійної інфекції нижнього відділу сечостатевого тракту (A56.0) та інфекції тазових та інших сечостатевих органів, спричиненої хламідіями (A56.1), встановлювали на основі даних анамнезу, клінічного обстеження та лабораторно-інструментальних досліджень (С. trachomatis виявляли методом ПЛР). Групу контролю склали 30 чоловіків відповідного віку, із відсутністю факторів ризику захворювань серцево-судинної системи, у яких ПЛР-тест на С. trachomatis був негативним. У якості ранніх маркерів активації судинного ендотелію при уrogenітальному хламідіозі були використані молекули адгезії sVCAM-1 та sICAM-1. Визначення розчинних молекул клітинної адгезії (sICAM-1 і sVCAM-1) у сироватці крові здійснювали за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням стандартних тест-систем фірми Bender MedSystems GmbH (Австрія).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження було виявлено, що концентрація розчинних молекул клітинної адгезії (sICAM-1 і sVCAM-1) в сироватці крові хворих на уrogenітальний хламідіоз суттєво збільшена у порівнянні з показниками контрольної групи. Концентрація sVCAM-1 складала $1440,1 \pm 157,2$ нг/мл і була підвищена в 3,9 разу у порівнянні з показником контрольної групи – $389,4 \pm 21,6$ нг/мл ($p < 0,05$). Концентрація sICAM-1 була підвищена в 6,5 разу у порівнянні з показниками норми ($1313 \pm 128,6$ нг/мл та $202 \pm 17,3$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$)).

Згідно з Європейськими рекомендаціями з лікування негонококових уретритів (IUSTI 2009) призначали антибіотик доксицикліну моногідрат по 100 мг двічі на день. Тривалість лікування варіювала від 10 до 20 днів залежно від локалізації ураження відділів сечостатевого тракту.

Контроль вилікованості проводили через 4 тиж після закінчення лікування протягом 3 міс. Ерадикація збудника С. trachomatis була досягнута у 97% пацієнтів. Але концентрація розчинних молекул клітинної адгезії (sICAM-1 і sVCAM-1) в сироватці крові хворих на уrogenітальний хламідіоз суттєво не змінилась, незважаючи на проведення лікування. Концентрація sVCAM-1 зменшилась в 1,1 разу і складала $1309,2 \pm 128,4$ нг/мл ($p < 0,05$), а концентрація sICAM-1 зменшилась в 1,2 разу і складала $1094 \pm 101,2$ нг/мл ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів, інфікованих С. trachomatis, було виявлено суттєве підвищення експресії молекул міжклітинної адгезії, що відноситься до ранніх маркерів судинних порушень при дисфункціях ендотелію і представляється істотним фактором розвитку атеросклерозу.

2. Після проведеної антибактеріальної терапії концентрація розчинних молекул клітинної адгезії (sICAM-1 і sVCAM-1) в сироватці крові хворих на уrogenітальний хламідіоз суттєво не змінилась, що свідчить про необхідність розроблення відповідної комплексної медикаментозної терапії.

Перспективи подальших розроблень. Аналіз ефективності медикаментозної терапії дисфункції судинного ендотелію у хворих із хламідійною інфекцією сечостатевого тракту.

Особенности взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудистой стенки при урогенитальном хламидиозе
М.Р. Анфилова

Согласно результатам исследований ряда авторов особенностью хламидийной инфекции является способность вызывать патологию сердечно-сосудистой системы. Электронно-микроскопическим исследованием при всех вариантах заражения установлено наличие тропизма хламидий к эндотелию капилляров. Причем, было обнаружено, что не только *C. pneumoniae*, но и *C. trachomatis*, могут инфицировать человеческие эндотелиальные клетки. Индуцированное хламидиями разрушение эндотелия приводит к высвобождению тканевых факторов прокоагулянтной активности, адгезии тромбоцитов, тромбозу, пролиферации гладкомышечной ткани, вызывая развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Поэтому целью исследования была оценка степени риска развития патологии сердечно-сосудистой системы путем определения ранних маркеров дисфункции сосудистого эндотелия у больных хламидийной инфекцией мочевого тракта.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 69 больных мужчин с хламидийной инфекцией в возрасте от 20 до 54 лет. Дисфункцию сосудистого эндотелия оценивали по концентрации растворимых молекул клеточной адгезии (sICAM-1 и sVCAM-1) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем фирмы Bender MedSystems GmbH (Австрия).

Результаты. Концентрация растворимых молекул клеточной адгезии sICAM-1 была повышена в 6,5 раза, а sVCAM-1 – в 3,9 раза по сравнению с показателями контрольной группы.

Выводы. В результате проведенного исследования было выявлено, что у пациентов с хламидийной инфекцией нижних и верхних отделов мочевого тракта наблюдается существенное повышение экспрессии молекул межклеточной адгезии, которое относится к ранним маркерам дисфункции эндотелия и является существенным фактором развития атеросклероза. После проведенной антибактериальной терапии концентрация растворимых молекул клеточной адгезии в сыворотке крови больных урогенитальным хламидиозом существенно не изменилась, что диктует необходимость разработки соответствующей комплексной медикаментозной терапии.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, инфекционный васкулит, дисфункция сосудистого эндотелия, sICAM-1, sVCAM-1.

Interaction of leukocytes with the endothelium of the vascular wall during urogenital chlamydiosis
M.R. Anfilova

According to studies of some authors, the feature of chlamydial infection is the ability to cause the pathology of the cardiovascular system. Electron microscopic examination in all cases of infection the presence of tropism of chlamydia to the capillary endothelium. Moreover, it was found that not only *C. pneumoniae*, and *C. trachomatis* can infect human endothelial cells. Induced by chlamydia, destruction of the endothelium leads to the release of tissue factors procoagulation activity, platelet adhesion, thrombosis, proliferation of the smooth muscle tissue, contributing to the development of cardiovascular diseases.

Therefore, the aim of our study was to determine the risk of development of pathology of the cardiovascular system by identifying early markers of dysfunction of the vascular endothelium in patients with chlamydial infection of the urogenital tract.

Materials and methods: we observed 69 patients with chlamydial infection men, aged 20 to 54 years. Dysfunction of the vascular endothelium was assessed by the concentration of soluble cell adhesion molecules (sICAM-1 and sVCAM-1) in serum by ELISA using standard test systems company Bender MedSystems GmbH (Austria).

Results: the Concentration of soluble cell adhesion molecules sICAM-1 was increased in 6,5 times, and sVCAM-1 in 3.9 times compared with the control group.

Conclusions: the results of the study revealed that patients with chlamydial infection of the lower and upper parts of the urogenital tract, there is a significant increase in the expression of intercellular adhesion molecules, which belongs to the early markers of endothelial dysfunction and is a significant factor in the development of atherosclerosis. After antibiotic therapy, the concentration of soluble cell adhesion molecules in the serum of patients with urogenital chlamydiosis have not changed significantly, which necessitates the development of appropriate multiple drug therapy.

Key words: urogenital chlamydiosis, infectious vasculitis, vascular endothelial dysfunction, sICAM-1, sVCAM-1.

Сведения об авторе

Анфилова Марина Родионовна – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (067) 285-56-67. E-mail: m_anfilova@rambler.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диденко Л.В. и соавт. Современные аспекты диагностики хронического хламидиоза, вызванного персистирующими формами хламидий // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. – 2009. – № 4. – С. 89–93.
2. Зайцева О.В., Щербак Ю.В., Самсыгина Г.А. «Новая» хламидийная инфекция // Medlinks.ru. – Декабрь. 2006 г. – Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php> (дата обращения 08.11.2008).
3. Кантемирова М.Г. Состояние сердечно-сосудистой системы и спектр гетерофильных антикардиальных антител у детей с соматическими заболеваниями на фоне хламидийной и микоплазменной инфекции // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 2. – С. 41–43.
4. Лагутчев В.В., Шулакова А.Н. Взаимосвязь sVCAM-1-антител к Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Virus herpes simplex и степени атеросклероза артерий нижних конечностей // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. – 2010. – № 4. – С. 12–18.
5. Мавров Г.И. Chlamydia trachomatis в просвете капилляров маточных труб: возможность гематогенного распространения инфекции // Журнал НАМН Украины. – 1996. – № 4. – С. 704–711.
6. Мавров Г.И., Щербак Ю.В., Чиннов Г.П. Лечение осложненного урогенитального хламидиоза с применением азитромицина в сочетании с патогенетической терапией // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2010. – № 3 (38). – С. 123–127.
7. Одинак М.М., и соавт. Патология нервной системы при экспериментальной хламидийной инфекции // Вестник Рос. военно-медицинской академии. – 2009. – № 1. – С. 42–48.
8. Пашко Ю.П. и соавт. Особенности распространения в организме Chlamydia trachomatis при хроническом течении урогенитального хламидиоза и детекция в сыворотке крови // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 7. – С. 50–57.
9. Попова Н.Г., Гевондян С.В. Влияние хламидийной инфекции на состояние сердечно-сосудистой системы новорожденных детей // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 44–47.
10. Скрипченко Н.В., Трофимова Т.Н., Егорова Е.С. Инфекционные васкулиты: их роль в органной патологии // Журнал Инфектологии. – 2010. – № 1, Т. 2. – С. 7–17.
11. Томов Л. Патогенез и электрофизиологические механизмы сердечных аритмий // Serdechno.ru. – 2008. – Режим доступа: <http://www.serdechno.ru/ritmov/patogen/> (дата обращения 11.10.2010).
12. Шаряков Д.Е., Семенов В.М. Значение молекул адгезии VCAM-1 при внегоспитальных пневмониях // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. – 2011. – № 4. – С. 89–93.

Статья поступила в редакцию 16.10.2015