

**Міністерство охорони здоров'я України  
Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського**

**ГАЙДУЧОК ІГОР ГРИГОРОВИЧ**

УДК 616-092.19-008.61:(612.13/.16-018.74+616.155.33)

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ХЛАМІДІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ  
ТА ІМУНОДЕФІЦИТУ: ІМУНОПАТОГЕНЕЗ  
ТА ІМУНОДІАГНОСТИКА**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Тернопіль–2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького  
МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Чоп'як Валентина Володимирівна**,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
МОЗ України, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Мисула Ігор Романович**, Тернопільський державний медичний  
університет імені І. Я. Горбачевського, завідувач кафедри медичної реабілітації та спортивної  
медицини

доктор медичних наук **Нещерет Олександр Павлович**, Інститут ендокринології та обміну  
речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, провідний науковий співробітник лабораторії  
епідеміології і цукрового діабету

Захист відбудеться 17 січня 2008 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради  
Д 58.601.01 у Тернопільському державному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського  
МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського державного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових  
Стрільців, 8)

Автореферат розісланий 16 грудня 2007 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради  
доктор медичних наук, професор

Я.Я. Боднар

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Патогенез хронічної хламідійної інфекції дотепер є предметом різнобічного вивчення (Мавров Г.І., 2006, Tejde, 2004). Механізми, які сприяють хронічній персистенції хламідійної інфекції, тісно пов'язані з формуванням порушеного природного та набутого імунного нагляду над нею (Дранник Г.М., 2006). Особливо небезпечна хронічна хламідійна інфекція з частими реактиваціями, які можуть зумовлювати розвиток постхламідійних ускладнень – уrogenітальних, офтальмологічних, суглобових, респіраторних, кардіологічних, неврологічних тощо (Дріянська В.Е., 2004; Ward M. 2006 ).

Активацію цієї інфекції, а особливо формування її ускладнень, супроводжує гіперімунокомплексний синдром, вивчення якого залишається актуальним питання в патофізіології (Holland S et al. 2001). Відомо, що гіперімунокомплексний синдром є провідною ланкою ряду інфекційних захворювань, а також автоімунних, пухлинних тощо (Чоп'як В.В., 1998). Механізми розвитку цього синдрому звикли трактувати як гіперсенситивний прояв імунної відповіді, але останніми роками він оцінюється як ознака імунної недостатності, яка пов'язана з послабленням функцій системи фагоцитів (Лебедев К.А., 2003). Цей синдром може супроводжуватись також продукцією структурно-неповноцінних антитіл, зниженою активністю “осліплених” імунними комплексами лімфоцитів. При тривалій персистенції хламідій спостерігається розвиток хронічного гіперімунокомплексного синдрому, а також автоімунних ускладнень цієї інфекції, пов'язаних із формуванням хвороби Рейтера, вторинних постхламідійних системних васкулітів, увеїтів, набутих неревматичних вад серця, бронхіальної астми тощо (Hunter Y., 1998).

Відомо, що потужним резервуаром хламідій в організмі є циркулюючі та фіксовані фагоцити. Активність цих клітин тісно пов'язана з формуванням гіперімунокомплексемії (Гомберг М.А., 2001). Недостатньо вивченим є метаболізм оксиду азоту – імуноопосередкованого вазоактивного фактору, який значною мірою продукуються фагоцитами (Сосунов А. А., 2000). Він може визначати предикторні фактори перебудови природної і адаптивної імунної відповіді та впливати на розвиток імунодефіцитних проявів, а також автоімунних запальних ускладнень (Нещерет О.П., 2006, Mantovani B., 2003). Зміни обміну L-аргініну в фагоцитах, особливо його NO-синтазного шляху активації, можуть зумовлювати зниження захисних механізмів організму (Kitamoto S. et al., 2005) з розвитком метаболічно-імунної дизадаптації (Мисула І.Р., 2005)

У зв'язку з тим виникає необхідність глибшого розуміння патогенезу хронічної хламідійної інфекції з синдромом гіперімунокомплексемії, перебудови імунної відповіді в хворих на хламідіоз з проявами імунодефіциту та автоімунними ускладненнями (Михайленко О. О., Покровський В. І., 2002). Такий напрямок досліджень надалі може створити перспективу та дозволити впливати на зменшення кількості неплідних шлюбів, спричинених хламідійною інфекцією, суглобових та офтальмологічних ускладнень із розвитком швидкої інвалідизації молодих людей, формування в

них раннього атеросклерозу, хронічних обструктивних захворювань легень, активізацію розробок патогенетичних методів лікування та профілактики хвороб, зумовлених хламідійною інфекцією (Каграмонова Ж.А., 2005).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової міжкафедральної науково-дослідної роботи на тему “Імуно-ендотеліально-епітеліальнозалежні механізми в розвитку гіперімунокомплексного синдрому в експерименті і клініці”, яка виконувалась на кафедрах клінічної імунології та алергології, патологічної фізіології та ендоскопії і малоінвазивної хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (№ держреєстрації 0101U009233). У виконанні цієї роботи дисертант приймав участь у моделюванні хронічного гіперімунокомплексного синдрому та виявленні хворих на хламідіоз із супутнім гіперімунокомплексним синдромом та проявами імунодефіциту. Тема дисертаційної роботи затверджена проблемною комісією МОЗ та АМН України “Клінічна імунологія та алергологія” 20 квітня 2004 р. ( протокол №3 ).

**Мета дослідження.** Встановити особливості функціонально-структурних змін фагоцитів за умов гіперімунокомплексного синдрому в експерименті та його роль в розвитку хронічної хламідійної інфекції в хворих з проявами імунодефіциту.

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити фагоцитарну, окисно-відновну, NO-залежну активність фагоцитів крові щурів за умов хронічного гіперімунокомплексного синдрому.
2. Охарактеризувати електронно-мікроскопічні особливості змін фагоцитів крові та ендотеліоцитів аорти щурів за умов хронічної гіперімунокомплексного синдрому.
3. Виявити особливості стану фагоцитарної ланки імунної системи хворих на хламідійну інфекцію з гіперімунокомплексним синдромом та за умов імунодефіцитних проявів.
4. Проаналізувати адаптивну імунну відповідь – лімфоцитарну та антитілозалежну в хворих на хламідіоз, а також у поєднанні з гіперімунокомплексним синдромом та імунодефіцитом.
5. Оцінити цитокіновий регуляторний баланс у хворих на хламідійну інфекцію з супутнім гіперімунокомплексним синдромом та проявами імунодефіциту.
6. Охарактеризувати імунологічні маркери імунодефіциту та автоімунних ускладнень у хворих на хламідійну інфекцію.

*Об'єкт дослідження* – хронічний гіперімунокомплексний синдром та хронічна хламідійна інфекція із супутнім гіперімунокомплексним синдромом та проявами імунодефіциту.

*Предмет дослідження* – показники захоплювальної, окисно-відновної, NO-залежної активності фагоцитів крові, їх ультраструктура в контрольних та дослідних тварин за умов експериментального хронічного гіперімунокомплексного синдрому, а також показники поглинальної та ферментативної активності циркулюючих мікро- та макрофагоцитів, популяцій та

субпопуляцій лімфоцитів, їх функціональної активності, специфічної антитілопродукції, регуляторних цитокінів та маркерів хламідійної інфекції в хворих на хламідіоз.

*Методи дослідження:* з метою вивчення особливостей функціонально-структурних змін фагоцитів за умов гіперімунокомплексного синдрому в експерименті та їх ролі в розвитку хламідійної інфекції з формуванням імунодефіциту були застосовані такі методи: цитологічні (“ранній” і “пізній“ фагоцитарний показник), цитохімічні (спонтанний та стимульований НСТ-тести), імуофлюоресцентні (лімфограма та активізаційні маркери лімфоцитів), нефелометричні (циркулюючі імунні комплекси), імуоферментні (специфічні IgM, IgG, IgA до *C. trachomatis*, IL-2, IL-4, IL-10, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , HSP60, MOMP), біохімічні (загальна комплементарна активність сироватки крові за 50% гемолізом, cNOS та iNOS, NO<sup>2-</sup> -, NO<sup>3-</sup> – аніони), електронно-мікроскопічні та статистичні.

#### **Наукова новизна одержаних результатів:**

- Уперше з'ясовано особливості змін NO-залежної активності нейтрофілів та моноцитів крові щурів на формування у них фагоцитарного імунодефіциту з проявами глибоких структурних змін цих клітин за умов хронічного гіперімунокомплексного синдрому в експерименті;
- уперше оцінено поєднання гіперімунокомплексного синдрому хворих на хламідійну інфекцію з проявами імунодефіциту за кількісним та функціональним фагоцитарним типом;
- уперше оцінено прояви імунодефіциту в хворих на хламідійну інфекцію на основі адаптаційної гуморальної імунної відповіді, пов'язаної з інтенсивністю синтезу специфічних антитіл і їх авідністю;
- уперше охарактеризовано внутрішньоклітинні цитокіно-регуляторні механізми Т-хелперів 1 та 2 типів у хворих на хламідійну інфекцію в поєднанні з гіперімунокомплексним синдромом та імунодефіцитом.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати проведених досліджень дозволять:

- визначити вікові та статеві особливості хворих на хламідійну інфекцію, а також умови розвитку в них імунодефіциту;
- оцінити імунологічні критерії формування імунодефіциту на тлі хламідійної інфекції в хворих;
- діагностувати патогенетичні типи імунодефіциту (фагоцитарний, лімфоцитарний, антитілозалежний) та його клінічні форми (інфекційна, інфекційно-автоімунна) в хворих на хламідійну інфекцію;
- рекомендувати ранні діагностичні маркери автоімунних ускладнень хламідійної інфекції;
- диференційовано підійти до призначення патогенетичної імуотропної терапії в хворих на хронічний хламідіоз із проявами імунодефіциту.

Теоретичні та практичні узагальнення роботи викладені в інформаційному листі “Гіперімунокомплексний синдром в клініці та експерименті: діагностичні підходи“ (№227-2004) та актах впровадження, які використовуються в навчальному процесі кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри загальної і клінічної патофізіології Одеського державного медичного університету, кафедрах патологічної фізіології, внутрішньої медицини з клінічною імунологією та алергологією Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, на кафедрах патофізіології та ендокринології, клінічної імунології, алергології Донецького державного медичного університету ім. М. Горького, кафедрі клінічної імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. На основі проведеного інформаційного пошуку та літературного огляду автором спільно з науковим керівником сформульовано мету і завдання дослідження та обрано адекватну модель і методики. Під час виконання експериментальної частини здобувач брав участь у проведенні біохімічних, імунологічних та морфологічних досліджень. Автором самостійно були проконсультовані та відібрані хворі на хламідіоз, сформовані групи хворих. Імунологічні обстеження хворих проводились в імунологічних лабораторіях кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та Львівського регіонального медичного центру клінічної імунології та алергології, біохімічні дослідження – в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, морфологічні – у лабораторії електронної мікроскопії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Автор самостійно провів статистичну обробку результатів дослідження, проаналізував і узагальнив отримані результати, написав усі розділи дисертації. Висновки та практичні рекомендації сформульовано спільно з науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднені на пленумі Наукового товариства патофізіологів України (Одеса, 2002), науково-практичному семінарі з міжнародною участю “Клінічна імунологія та алергологія: погляд у майбутнє” (Львів; Трускавець, 2004), IV національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю (Чернівці, 2004), науково-практичній конференції “Стан і перспективи розвитку медичної генетики, алергології та клінічної імунології” (Трускавець, 2005), VII науково-практичній конференції Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації “Діагностика, та лікування TORCH-інфекцій та хламідіозу” (Київ, 2006), II Національному конгресі з клінічної імунології та алергології “Сучасні здобутки клінічної імунології та алергології” (Миргород, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 робіт, із них 5 статей у фахових наукових журналах рекомендованих ВАК України, 3 тези в матеріалах наукових з’їздів,

конференцій та конгресів.

**Структура дисертації.** Дисертація викладена на 167 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, розділів результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел та додатків. Текст дисертації проілюстрований 32 таблицями та 12 рисунками. Перелік використаних джерел містить 295 посилань, з яких 202 вітчизняні і 93 – зарубіжні. Бібліографічний опис літературних джерел, ілюстрації та додатки викладені на 41 сторінці.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи досліджень.** Експериментальні дослідження виконані на 42 статевозрілих білих щурах-самцях масою 200-250 г. Позаяк показники імунної системи змінюються залежно від пори року, дослідження проводили в осінньо-зимовий період. Експериментальні втручання та евтаназія тварин проводилась із дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних наукових досліджень (Страсбург, 1985), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2000). Комісією з питань біоетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол від 15.12.2004 р. № 8) порушень до вимог не виявлено.

Модель хронічного гіперімунокомплексного синдрому створювали за допомогою класичної моделі Cochrane C. та Kofler D. у модифікації Williams. R. Усі експериментальні тварини були розділені на 2 серії: I серія – інтактні тварини, яким у хвостову вену кожні 7 днів упродовж 12 тижнів вводили фізіологічний розчин ( 20 тварин); II серія – тварини з викликаним хронічним гіперімунокомплексним синдромом, яким у хвостову вену кожні 7 днів упродовж 12 тижнів вводили бичачий сироватковий альбумін із розрахунку 100 мг/кг ( 22 тварини).

Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації. Кров для виділення нейтрофільних гранулоцитів забирали на гепарині (50 од. мл). Отримання клітин нейтрофілів, моноцитів проводили із застосуванням розчинів фікол-урографіну з густиною 1,077 г/мл та 1,095 г/мл. Виділені клітини використовували для проведення відповідних досліджень.

Для отримання сироватки крові периферичну кров витримували впродовж однієї год. в термостаті при температурі 37<sup>0</sup>С та однієї год. при температурі +4<sup>0</sup>С. Сироватку крові відбирали після центрифугування крові при 1500 об/хв. через 10 хв.

Клінічні дослідження були проведені у 2002–2007 роках у Львівському регіональному медичному центрі клінічної імунології та алергології, а також у Львівській обласній клінічній лікарні на базі ревматологічного відділення: було обстежено 150 хворих на хламідійну інфекцію у віці 18–50 років. Діагноз хламідійної інфекції встановлювали на основі діагностичних критеріїв

урогенітальних та офтальмологічних хламідіозів, реактивних артритів хламідійного генезу, хламідійних бронхітів, бронхіальної астми, неревматичних вад серця та хвороби Рейтера хламідійного генезу (Джус М.Б., 1999). Серед них 39 хворих мали прояви імунодефіцитів згідно з протоколом експертів ВООЗ (1998).

У досліджуваній роботі були виділені такі групи хворих на хламідійну інфекцію: жінки – 82 хворих та чоловіки – 68 хворих; хворі віком до 35-ти років – 57 хворих, 35 і більше років – 93 хворі, з гіперімунокомплексним синдромом – 55 хворих, без цього синдрому 95 – хворих, з проявами імунодефіциту – 39 хворих, серед них 19 жінок і 20 чоловіків, у віці до 35-ти років – 22 хворих, 35 і більше років – 17 хворих, з хворобою Рейтера 11 – хворих.

До контрольної групи увійшли 31 практично здорова особа в віці від 18-ти до 40-ка років, з них 16 жінок і 15 чоловіків.

Розвиток гіперімунокомплексного синдрому оцінювали за рівнем циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові та її загальною комплементарною активністю, а також на основі структуральних змін клітин-мішеней – ендотеліоцитів. Для оцінки фагоцитарної ланки імунної системи проводили визначення їх фагоцитарної активності, а також окисно-відновних ферментативних процесів. Метаболізм оксиду азоту в нейтрофілах, моноцитах та сироватці крові щурів досліджували: за рівнем активності ферментів індукцбельної і конститутивної NO-синтаз та за вмістом його кінцевих метаболітів – нітрит- і нітрат-аніонів. Морфологічний стан і резервні можливості поліморфноядерних лейкоцитів та мононуклеарних фагоцитів оцінювали за допомогою методу електронної мікроскопії.

Дослідження активності ферментів NO-синтаз, вмісту нітрит- і нітрат-аніонів виконував в Інституті біохімії ім. О. В. Палладіна під керівництвом к.б.н, ст.н.сп. Коцюруби А. В., за що висловлюю йому щире подяку. Електронно-мікроскопічні дослідження проведено в лабораторії електронної мікроскопії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького під керівництвом к.б.н. Ковалишина В.І., за що висловлюю йому щире подяку. Імунологічні дослідження виконані на базі імунологічних лабораторій кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та лабораторно-діагностичного відділу Львівського регіонального медичного центру клінічної імунології та алергології, за що висловлюю щире вдячність завідуючим – к. м. н. Вальчук І.В. та Вільховій Т.К.

### **Основні результати досліджень та їх обговорення.**

Підтвердженням коректної моделі хронічного імунокомплексного синдрому було стійке збільшення рівня патогенних ЦІК у сироватці крові в 46% дослідних тварин та виражені структуральні зміни мішеневих клітин – ендотеліоцитів аорти, які характеризувалися значним пошкодженням мембран цих клітин, накопиченням у цитоплазмі білкових депозитів та ядерною



деструкцією.

Встановлено, що при експериментальному хронічному гіперімунокомплексному синдромі абсолютний ( $P < 0,001$ ) та відносний ( $P < 0,01$ ) показники спонтанного НСТ-тесту, індекс його стимуляції ( $P < 0,001$ ), а також рівень циркулюючих імунних комплексів ( $P < 0,01$ ) були підвищеними в групі дослідних тварин. Водночас, “пізні” фагоцитарне число ( $P < 0,01$ ), активність загального комплементу сироватки крові ( $P < 0,05$ ) в цих тварин були зниженими. Такі зміни фагоцитарної ланки імунної відповіді всіх експериментальних тварин за умов хронічного гіперімунокомплексного синдрому можуть свідчити про активне персистування патогенних комплементзалежних імунних комплексів, із посиленням окисно-відновних процесів у цих клітинах і виснаженням кількісної захоплювальної активності фагоцитів у пізній фазі.

У дослідних тварин із верифікованою гіперімунокомплексемією поглиблювалося порушення “пізньої” захоплювальної здатності фагоцитів, що характеризувалася зниженням відповідного фагоцитарного показника ( $P < 0,02$ ) та фагоцитарного числа ( $P < 0,001$ ). У цій групі також була слабша окисно-відновна активність стимульованого НСТ-тесту ( $P < 0,05$ ) і, відповідно, нижчий індекс стимуляції ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з тваринами без гіперімунокомплексемії. Важливо зазначити, що у тварин із хронічною гіперімунокомплексемією було наявне вираженіше зниження загальної комплементарної активності сироватки ( $P < 0,01$ ), що може свідчити про посилену агресивність таких комплементфіксованих ЦІК з ризиком розвитку аутоімунних ускладнень надалі.

Особливо цікавими виявились результати показників синтезу оксиду азоту в нейтрофілах, моноцитах та сироватці крові щурів з хронічним гіперімунокомплексним синдромом. У всіх дослідних тварин спостерігалось вірогідне зниження рівня конституційної NO-синтази в цих клітинах ( $P < 0,01$ ) водночас із зростанням рівня індукцибельної NO-синтази в нейтрофілах ( $P < 0,05$ ) та в сироватці крові ( $P < 0,01$ ).

Рис. 1. Активність сумарної конститутивної та індукцибельної NO-синтази в нейтрофілах, моноцитах та сироватці крові щурів у нормі при хронічному гіперімунокомплексному синдромі

За умов серологічної гіперімунокомплексемії в дослідних тварин спостерігалось значне зниження конститутивної NO- синтази в нейтрофілах ( $P < 0,01$ ) та моноцитах ( $P < 0,001$ ), на тлі збільшення індукцибельної NO- синтази в нейтрофілах ( $P < 0,01$ ) та моноцитах ( $P < 0,05$ ), а особливо в сироватці крові ( $P < 0,001$ ), порівняно з тваринами без підвищення рівня ЦІК у крові (рис. 1).

Зміни рівня метаболітів синтезу NO теж мали свої особливості. Так, рівень  $\text{NO}_2^-$ -аніонів знижується в нейтрофілах ( $P < 0,01$ ) і моноцитах ( $P < 0,01$ ) зі зростанням їх рівня в сироватці крові

( $P < 0,05$ ). Аналогічні тенденції змін рівня  $\text{NO}_2^-$ -аніонів у фагоцитах та сироватці крові спостерігалися в тварин з серологічно позитивними ЦІК, порівняно з тваринами без підвищених ЦІК у крові. Але вірогідним було тільки підвищення рівня  $\text{NO}_2^-$ -аніону в сироватці крові ( $P < 0,05$ ) тварин з гіперімунокомплексемією (рис. 2).

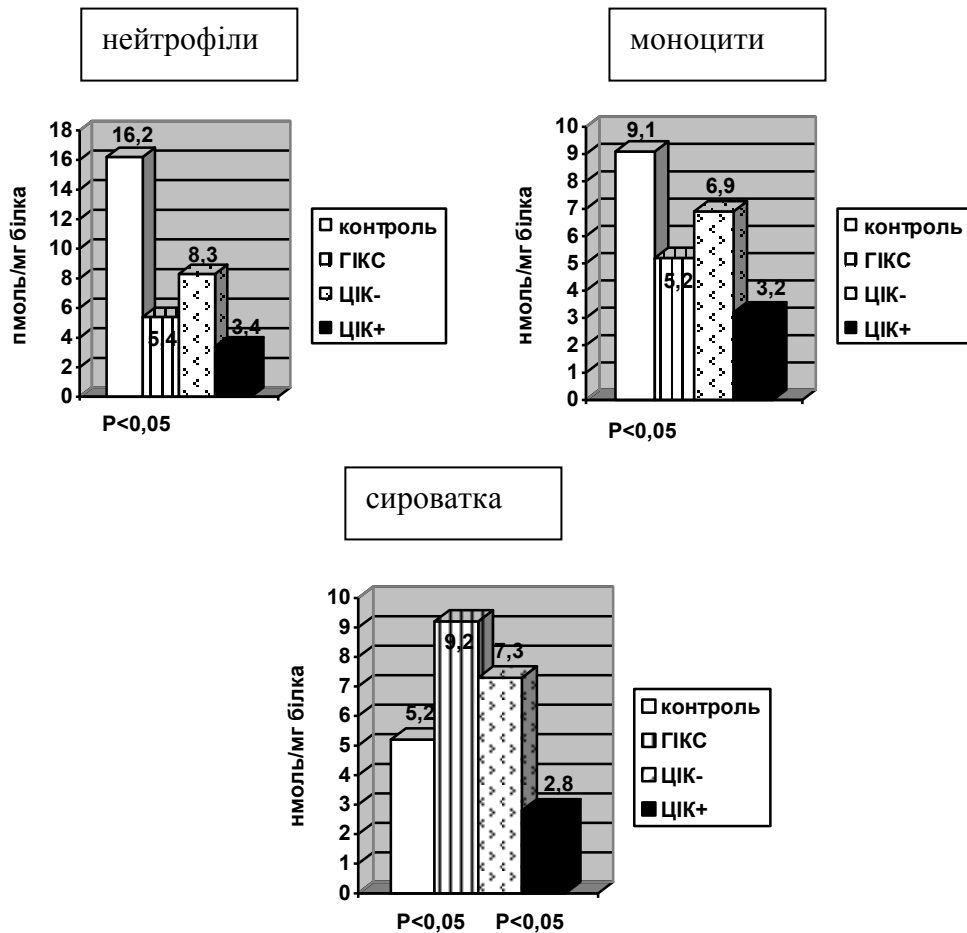


Рис. 2. Рівень  $\text{NO}_2^-$ -аніонів у нейтрофілах, моноцитах та сироватці крові щурів у нормі, при хронічному гіперімунокомплексному синдромі

Рівень  $\text{NO}_3^-$ -аніонів також вірогідно знижувався в нейтрофілах ( $P < 0,05$ ), моноцитах ( $P < 0,05$ ) дослідних тварин, але в сироватці крові без вірогідної різниці (рис. 3). За умов серологічно верифікованої гіперімунокомплексемії тенденції у змінах рівнів  $\text{NO}_3^-$ -аніонів зберігались в нейтрофілах та моноцитах, та ось у сироватці крові зниження рівня  $\text{NO}_3^-$ -аніону в цієї групи тварин стало вірогідним ( $P < 0,05$ ), що видно з рисунку 3.

Вказані особливості обміну оксиду азоту в клітинах фагоцитарної системи можуть свідчити про значний імунозапальний потенціал у нейтрофілах та сироватці крові щурів із хронічним гіперімунокомплексним синдромом. За умов серологічно підтвердженої гіперімунокомплексемії метаболізм цієї сполуки характеризується вираженішим збільшенням рівнів індукційної  $\text{NO}$ -

синтази та зниженням потенціалу конститутивної NO-синтази, в нейтрофілах, а також в моноцитах, з особливим наростанням рівня індукцйбельної NO-синтази в сироватці крові цієї групи тварин. Водночас, рівень “агресивного” метаболіту оксиду азоту  $\text{NO}_2^-$  також збільшувався, хоч менш значуще, а “захисного” метаболіту  $\text{NO}_3^-$  – зменшувався, ймовірно, створюючи умови для NO-залежного і оксидазного стресу, особливо в ЦІК-позитивних тварин.

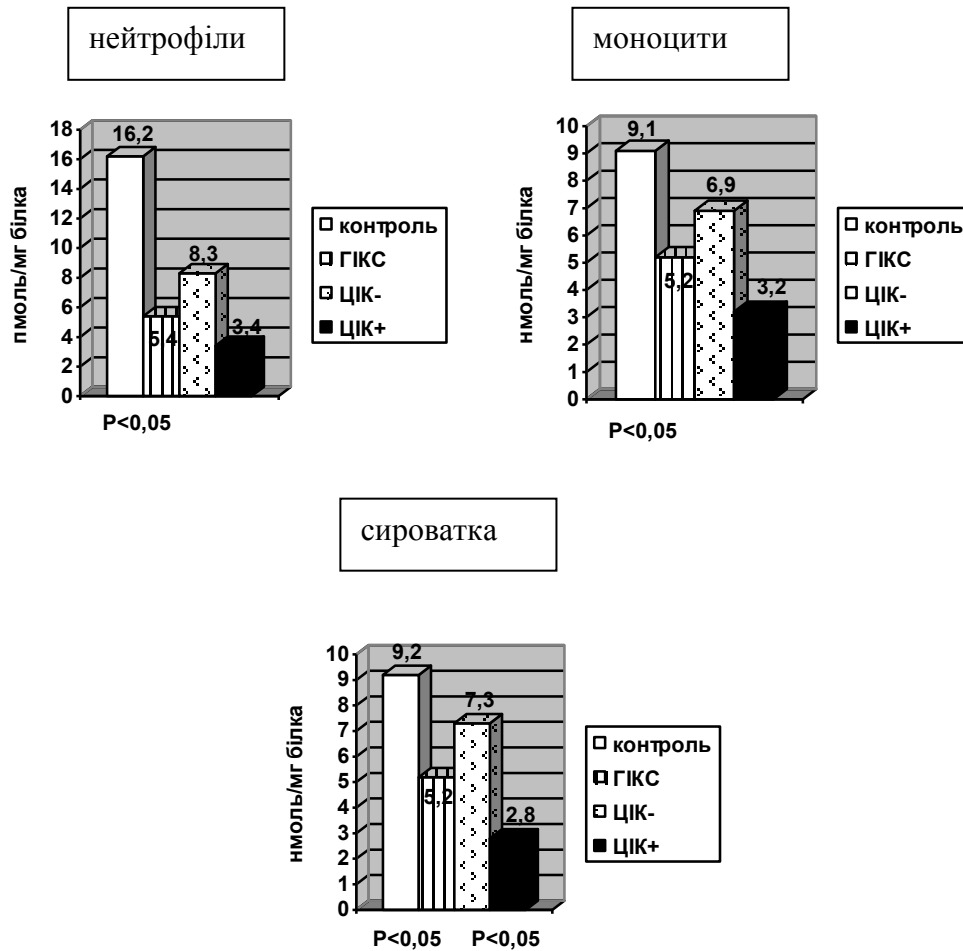


Рис. 3. Рівень  $\text{NO}_3^-$ -аніонів у нейтрофілах, моноцитах та сироватці крові щурів у нормі, при хронічному гіперімунокомплексному синдромі

Ці фактори засвідчують про сприятливі умови для стійкої активації прозапальних цитокінів, розвитку аутоімуноагресії та подальшого підтримання гіперімунокомплексемії. За цих умов особливо страждає кілінгова функція фагоцитів, сприяючи накопиченню ЦІК на клітинах-мішенях, а також їх преципітації в судинному мікроциркуляторному руслі (Malinski T., 2004). За таких умов поглиблюються прояви фагоцитарного імунодефіцитів та формується сприятливе тло для млявого аутоімунного запального ушкодження (Mentovani B., 2006).

Верифікуванням цих тверджень були морфо-функціональні зміни головних ефektorних

клітин хронічного гіперімунокомплексного синдрому – нейтрофілів і моноцитів крові дослідних щурів при електронно-мікроскопічних дослідженнях. Полінуклеарні клітини характеризувалися тотальним набряком цитоплазми, структурованістю хроматину, збільшенням кількості первинних та вторинних лізосом, піноцитозних везикул. Моноцити дослідних тварин мали прояви пошкодження мембрани, розриву та набухання ядерної оболонки та мітохондрій.

Таким чином, можна стверджувати, що тривала персистенція ЦК у сироватці крові дослідних тварин є результатом порушення захоплювальної ферментативної, окисно-відновної та метаболічної NO-залежної активності нейтрофілів та моноцитів крові з формуванням фагоцитарного типу імунодефіциту за патогенезом.

Механізми розвитку експериментального гіперімунокомплексного синдрому та кількісно-функціонального фагоцитарного дефіциту можуть переплітатися з перебудовою імунної відповіді в хворих на хронічний хламідіоз, особливо за умов клінічно сформованого імунодефіциту.

Екстраполювати отримані експериментальні результати на хворих з хронічним хламідіозом, які зверталися на консультацію в регіональний медичний центр клінічної імунології і алергології та лікувалися в ревматологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні виявилось досить аргументованим кроком, бо частина з них мали клініко-імунологічні ознаки гіперімунокомплексного синдрому, імунодефіциту та автоімунних ускладнень.

Проведений детальний анамнестично-клінічний аналіз всіх хворих на хронічний урогенітальний хламідіоз, а також на реактивні артрити, кератокон'юнктивіти, хронічні бронхіти, бронхіальну астму, неревматичні вади серця, хворобу Рейтера хламідійного генезу. На основі мікробіологічних молекулярно-генетичних, імунофлюоресцентних, імуноферментних досліджень був верифікований діагноз хламідіозу. На основі ДНК-діагностики методом полімеразно-ланцюгової реакції встановлена присутність ДНК-копій *S. trachomatis* у крові 46,1% хворих, в зішкрябах – 71,5% хворих (урогенітальні, офтальмологічні, суглобові прояви), а *S. pneumoniae* в крові – 72,9% хворих, в зішкрябах – 82,7% хворих (респіраторні та кардіологічні прояви).

Проведені порівняння у хворих на хламідійну інфекцію, викликану різними хламідіями: *S. trachomatis* та *S. pneumoniae*, за всіма досліджуваними показниками, показали, що вірогідних змін між цими групами хворих не встановлено, незважаючи на різну клінічну картину цих хламідійних захворювань (урогенітальні, реактивні артрити, хронічні атипові бронхіти, пневмонії, бронхіальна астма, неревматичні вади серця).

У хворих на хламідіоз при проведенні імунологічних досліджень встановлено гіперімунокомплексемію в 33,6 % обстежених. Клінічні прояви імунодефіциту були виявлені в 26% хворих, які характеризувались частими рецидивами хронічної інфекції (більше 4 разів у рік), атиповим перебігом, нечутливістю до етіотропної терапії, навіть комбінованими та супресивними схемами, тривалим субфібрилітетом, синдромом хронічної втоми, стійкими функціональними

розладами органів-мішеней, мікозами, піодерміями. Клініко-лабораторні прояви аутоімунних ускладнень з розвитком хвороби Рейтера були діагностовані у 9,3 % хворих.

Важливим виявився аналіз асоціацій гіперімунокомплексного синдрому та імунодефіциту в хворих на хламідіоз і їх вікові та статеві особливості, визначення патогенетичного типу імунодефіциту, його клінічного виду при проведенні імунологічних обстежень цих хворих.

Був проведений аналіз зміни первинної ланки природженого клітинного імунного нагляду в хворих на хламідіоз, а саме оцінка стану фагоцитарної системи. Як показали проведені дослідження, в хворих на хламідійну інфекцію встановлено зниження фагоцитарного показника ( $P < 0,05$ ), індексу стимуляції НСТ-тесту ( $P < 0,05$ ) на тлі гіперімунокомплексного синдрому ( $P < 0,01$ ), який був більш виражений у чоловіків ( $P < 0,05$ ). Серологічно позитивний синдром гіперімунокомплексемії в хворих поглиблював зниження захоплювальної та окисно-відновної активності фагоцитів. У хворих на хламідійну інфекцію з проявами імунодефіциту система фагоцитозу зазнавала вірогідної депресії в поглинальній активності ( $P < 0,01$ ), резервній здатності до окисно-відновних процесів ( $P < 0,05$ ) на тлі наростання гіперімунокомплексного синдрому ( $P < 0,02$ ) та споживання комплементу ( $P < 0,05$ ). У чоловіків хворих на хламідійну інфекцію з проявами імунодефіциту, спостерігався вірогідно нижчий фагоцитарний показник ( $P < 0,05$ ) та вищий рівень ЦІК ( $P < 0,001$ ), особливо у хворих віком більше 35 років та в хворих на хворобу Рейтера.

Вказані особливості фагоцитарної системи в хворих на хламідійну інфекцію характеризувалися послабленням захоплювальної та спонтанної клінінгової активності цих клітин. У обстежених хворих із гіперімунокомплексним синдромом долучалась знижена потенціальна активність окисно-відновних процесів у фагоцитах. У хворих на хламідійну інфекцію з імунодефіцитом ці процеси поглиблювались з виснаженням резервної здатності моно- і полінуклеарів крові. Хвороба Рейтера характеризувалася більш вираженішим зниженням фагоцитарного показника, депресією індексу стимуляції НСТ-тесту, наростанням гіперімунокомплексемії.

Таким чином, отримані дані свідчать, що фагоцитарна ланка імунної відповіді в хворих на хламідійну інфекцію є пошкодженою, а у хворих із імунодефіцитом її резервні можливості ще більше виснажені, що може сприяти хронічній персистенції патогенних ЦІК. Встановлені виражені взаємозв'язки гіперімунокомплексемії та імунодефіциту в 70,9% хворих, особливо в чоловіків і у хворих віком більше 35 років. Гіперімунокомплексний синдром може бути патогенетичною ланкою формування аутоімунних ускладнень хламідійної інфекції, зокрема, супроводжувати розвиток хвороби Рейтера у 20% хворих, а на тлі імунодефіциту – в 28,2% хворих.

У результаті аналізу лімфограм хворих на хламідійну інфекцію встановлено зниження

регуляторного індексу ( $P < 0,01$ ), підвищення кількості NK-клітин ( $P < 0,02$ ) та активованих IL-2 лімфоцитів. У чоловіків, хворих на хламідіоз, було вірогідно нижче число цитотоксичних лімфоцитів ( $P < 0,05$ ). Гіперімунокомплексний синдром у хворих на хламідійну інфекцію супроводжувався зниженням загальної кількості T-лімфоцитів ( $P < 0,05$ ), особливо цитотоксичних T-лімфоцитів ( $P < 0,001$ ), та збільшенням регуляторного індексу ( $P < 0,02$ ). За умов імунодефіциту в хворих на хламідійну інфекцію встановлено вірогідне зниження загальної кількості T-лімфоцитів ( $P < 0,001$ ), T-хелперів ( $P < 0,001$ ), NK-клітин ( $P < 0,01$ ) ранньоактивованих ( $P < 0,01$ ) та пізньоактивованих ( $P < 0,05$ ) лімфоцитів. Абсолютна кількість регуляторних лімфоцитів зростала в чоловіків цієї групи ( $P < 0,05$ ), а також у хворих вікової групи 35 і більше років ( $P < 0,01$ ). Індекс кореляції між кількістю імунорегуляторних лімфоцитів у хворих на хламідіоз та з проявами імунодефіциту становить  $r = +0,6$ . У хворих на хворобу Рейтера спостерігалось наростання імунорегуляторного індексу лімфоцитів ( $P < 0,001$ ) і значне зниження кількості  $CD4^+/25^+$ -субпопуляції T-лімфоцитів ( $P < 0,001$ ).

Такі зміни в кількісному складі лімфоцитів та їх субпопуляцій, особливо у хворих на хламідіоз із проявами імунодефіцитів та гіперімунокомплексним синдромом, свідчать про розвиток кількісно-функціонального лімфоцитарного імунодефіциту. За таких умов пошкоджується забезпечення протиінфекційного імунного захисту від внутрішньоклітинних збудників і стає можливою хронізація процесу. Послаблення лімфоцитарних гальмівних механізмів у хворих вказаних груп, особливо чоловіків, створює передумови для розвитку автоімунних ускладнень, зокрема хвороби Рейтера.

Цитокиновий баланс як функціональна характеристика стану природженого та набутого клітинного імунного нагляду в хворих досліджуваних груп теж мав свої особливості. Так, у хворих на хламідійну інфекцію спостерігалось зростання рівня тумор-некротичного фактору- $\alpha$  ( $P < 0,001$ ) та імунорегуляторного індексу T-хелперів першого типу –  $INF\gamma/IL2$  ( $P < 0,05$ ), що супроводжувалося вірогідним зростанням рівня IL-2 ( $P < 0,05$ ), особливо в жінок, і не залежало від віку хворих. У пацієнтів з гіперімунокомплексним синдромом ці тенденції змін цитокинової перебудови поглиблювалися, але без вірогідності. Встановлено взаємозв'язок між співвідношенням T-хелперів II типу (IL10/IL4) та кількістю регуляторних T-лімфоцитів ( $r = +0,71$ ), а також відсотком низькоавідних антитіл ( $r = +0,50$ ). Крім того, було встановлено, що рівень IL-2 обернено пропорційно корелював з кількістю регуляторних T-лімфоцитів ( $r = +0,51$ ) та рівнем IL-10 ( $r = +0,50$ ).

Імунодефіцит на тлі хламідійної інфекції супроводжувався в хворих зниженням рівня TNF $\alpha$  ( $P < 0,01$ ) та  $INF\gamma$  ( $P < 0,05$ ), а також індексу T-хелперів першого типу –  $INF\gamma/IL2$  ( $P < 0,001$ ) та збільшенням рівнів у сироватці крові IL-2 ( $P < 0,05$ ) та IL-10 ( $P < 0,02$ ), порівняно з хворими без проявів імунодефіциту. Наведені зміни цитокинів у даних хворих не залежали від віку та статі. У

хворих на хворобу Рейтера активізувався синтез IL-4 ( $P<0,02$ ) та знизився синтез IL-10 ( $P<0,01$ ) порівняно з хворими на хламідійну інфекцію з проявами імунодефіциту.

Таким чином, зміни цитокінового балансу в хворих на хламідійну інфекцію свідчили про активну гуморальну неспецифічну імунну відповідь зі стійкими запальними проявами, які поглиблювалися за умов імунодефіцитів і формували сприятливі умови для хронізації процесу і механізмів автоагресивних пошкоджень.

Аналіз проведених імунологічних досліджень адаптивної гуморальної ланки імунної системи в хворих на хламідійну інфекцію засвідчив, що специфічний антитілогенез у них активно підвищений за всіма класами імуноглобулінів, а особливо в жінок – за рівнем продукції IgA ( $P<0,05$ ). За умов проявів імунодефіциту в хворих на хламідійну інфекцію рівень синтезу специфічного IgG ( $P<0,001$ ) та його індекс ( $P<0,01$ ) були зниженими з наростанням відсотка низькоавідних антитіл ( $P<0,05$ ), у порівнянні з хворими без цих проявів. Також у цієї групи хворих встановлено підвищення рівня маркера автоімунної агресії – HSP 60 ( $P<0,01$ ), і особливо в осіб чоловічої статі ( $P<0,01$ ).

Таким чином, у хворих на хламідійну інфекцію синтез специфічних антитіл був активований, а у хворих із проявами імунодефіциту специфічна гуморальна імунна відповідь - зниженою за рахунок зменшення інтенсивності синтезу імуноглобуліну класу G, а можливо через структуральні зміни цього класу антитіл. Встановлено кореляцію низькоавідних антитіл із проявами імунодефіцитів. Гуморальний маркер хламідійної інфекції виявлено в усіх обстежених хворих, але вищий його рівень спостерігався у хворих з гіперімунокомплексним синдромом ( $P<0,05$ ). Неспецифічний предиктор автоімунного синдрому - HSP 60 був особливо підвищений у хворих на хворобу Рейтера ( $P<0,01$ ).

Підсумовуючи проведені дослідження, можна зазначити, що експериментальний хронічний гіперімунокомплексний синдром характеризувався морфофункціональним пошкодженням фагоцитів, особливо послабленням їх резервних ферментативних можливостей та наростанням NO-залежних індукцибельних механізмів у нейтрофілах та сироватці крові, що створювало умови для активації автоагресивних механізмів.

У хворих із хронічною хламідійною інфекцією провідною ланкою патогенезу був саме гіперімунокомплексний синдром, який поглиблював зміни фагоцитарної ланки, зумовлював дисбаланс лімфоцитарного та цитокінових імунорегуляторних факторів, зміну активності специфічного антитілогенезу та сприяв формуванню різних типів імунодефіциту в хворих на хламідійну інфекцію. Перебіг хронічної хламідійної інфекції з імунодефіцитними проявами зумовлював розвиток стійких змін фагоцитарної та антитілозалежної імунної відповіді з формуванням гуморальних та лімфоцитарних механізмів автоагресії на тлі хламідіозу.

Проведені клініко-імунологічні дослідження хворих на хламідіоз можуть вивести наступні

взаємозв'язки між хронічною хламідійною інфекцією та імунодефіцитами. Так, було встановлено у 26 % хворих прояви імунодефіциту який супроводжувався гіперімунокомплексним синдромом у всіх обстежених та у 28,2 % спостерігався розвиток автоімунного ускладнення хламідійної інфекції - хвороби Рейтера.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені нові теоретичні узагальнення результатів дослідження і повному вирішене наукове завдання, що полягає у з'ясуванні механізмів фагоцитарних порушень і хронічної персистенції ЦК, яка супроводжує хронічну хламідійну інфекцію. Запропоновані нові підходи до оцінки імунопатогенезу хронічного хламідіозу та його взаємозв'язки з гіперімунокомплексним синдромом та імунодефіцитом.

1. Експериментальна хронічна персистенція ЦК у сироватці крові є результатом порушення захоплювальної, окисно-відновної активності нейтрофілів і моноцитів крові з проявами фагоцитарного імунодефіциту, який за умов серопозитивної гіперімунокомплексемії характеризувався поглибленим зниженням "пізнього" фагоцитозу та резервного потенціалу окисно-відновних процесів.

2. Метаболізм оксиду азоту в нейтрофілах та сироватці крові дослідних тварин характеризувався активацією індукцибельних процесів із послабленням гальмівних факторів NO-залежного стресу в фагоцитах, що підтверджувалося морфо-функціональними змінами ефекторних клітин – нейтрофілів та моноцитів, а також мішеневих клітин – ендотеліоцитів.

3. Особливості фагоцитарної системи в хворих на хламідійну інфекцію з імунодефіцитними проявами характеризуються послабленням "пізньої" захоплювальної та "потенціальної" кілінгової активності цих клітин, особливо в чоловіків та хворих віком 35 і більше років.

4. Фенотипування лімфоцитів та їх субпопуляцій за умов хронічної хламідійної інфекції з проявами імунодефіциту свідчило про послаблення гальмівних лімфоцитарних механізмів, що створювали умови автоімунних ускладнень.

5. Зміни цитокінового балансу свідчили про включення прозапальних факторів за умов хламідійної інфекції з гіперімунокомплексним синдромом, що створювало сприятливі умови для хронізації процесу, а дисрегуляція цитокінів Th-1 та Th-2 – для розвитку імуноавтоагресивних ускладнень.

6. У хворих на хронічну хламідійну інфекцію специфічний антитілогенез був посилений, особливо в жінок, за рахунок підвищеного рівня IgA, а у хворих із проявами імунодефіциту специфічна гуморальна імунна відповідь була послабленою зі зменшенням синтезу специфічно відповідних IgG та низькою авідністю цих антитіл.



7. Гуморальний предиктор ускладнення хламідійної інфекції – HSP 60 був підвищений у хворих на хворобу Рейтера, частіше в хворих чоловічої статі та в віковій групі 35 і більше років.

8. На основі клінічних та лабораторних імунологічних досліджень у 33,6 % був встановлений гіперімунокомплексний синдром, який супроводжував всі випадки стійких проявів імунодефіциту – в 26,0 % хворих, зокрема різних їх типів: фагоцитарною, лімфоцитарною, антитілозалежною, змішаною, а в 28,2 % серед цієї групи хворих було діагностовано автоімунне ускладнення – хвороба Рейтера

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Чоп'як В.В., Синенька М.Ю., Синенький О.В., Гайдучок І.Г. Лікування реактивних артритів хламідійного та герпетичного генезу // Мистецтво лікування. – 2005. – №3. – С. 100–104. (Здобувач виконав клінічний підбір хворих для обстеження, підготував публікацію до друку).

2. Федоров Ю.В., Чоп'як В.В., Гайдучок І.Г. Молекулярно-генетичні та серологічні дослідження ймовірної патогенетичної ролі *Chlamidia pneumoniae* і *Cytomegalovirus* при кальцинуючій хворобі клапанів серця // Серце і судини. – 2005. – №3. – С. 70–75. (Здобувач виконав клінічний підбір хворих для обстеження, статистичне опрацювання отриманих результатів).

3. Чоп'як В.В., Потьомкіна Г.О., Пукаляк Р.М., Ліщук-Якимович Х.О., Вальчук І.В., Гайдучок І.Г., Білянська Л.М., Білянський Ю.В. Клінічні форми перебігу вторинного імунодефіциту хламідійного генезу // Імунологія та алергологія. – 2006. – №4. – С. 115–116. (Здобувач виконав клінічний підбір хворих для обстеження, статистичне опрацювання отриманих результатів).

4. Чоп'як В.В., Вальчук І.В., Гайдучок І.Г., Садляк О.В., Качмарська М.О., Никитюк Г.П. Гіперімунокомплексний синдром в експерименті та клініці // Вісник наукових досліджень. – 2007. – №1. – С. 5–8. (Здобувач виконав клінічний підбір хворих для обстеження, провів пошук літератури в науковій бібліотеці та мережі Medline, підготував статтю до друку).

5. Садляк О.В., Чоп'як В.В., Вальчук І.В., Гайдучок І.Г. Хронічний гіперімунокомплексний синдром: коригуючий вплив корвітину на метаболізм L- аргініну в лімфоцитарно-ендотеліальних взаємодіях *in vitro* // Імунологія та алергологія. – 2007. – № 1. – С. 63–66. (Здобувач прийняв участь у виконанні досліджень, провів аналіз експериментальних даних).

6. Гайдучок І. Г. Особливості імунологічних показників у хворих на часторецидивуючий хронічний генітальний хламідіоз // Імунологія та алергологія. – 2007. – № 2. – С. 37-39. (Здобувач виконав клінічний підбір хворих для обстеження, статистичне опрацювання отриманих результатів, підготував статтю до друку).

7. Чоп'як В.В., Ліщук-Якимович Х.О., Пукаляк Р.М., Гайдучок І.Г. Діагностика інфекційних імунодефіцитів у Західноукраїнському медичному центрі клінічної імунології та алергології // Матеріали Х конгресу світової федерації українських лікарських товариств. (Чернівці – Київ – Чікаго) 2004. – С. 391. (Здобувач виконав клінічний підбір хворих для обстеження, статистичне опрацювання отриманих результатів, підготував статтю до друку).

8. Choryak V., Potomkina N., Lishchuk K., Pukalyak R., Zajchenko, Gajduchoc I., Du Buske I., Du Buske L. Complex therapy of IgE – dependent asthma //Allergy. – 2007. – Vol. 62, Supl. 83. – P. 208. (Здобувач виконав клінічний підбір хворих для обстеження, провів пошук літератури в науковій бібліотеці та мережі Medline, підготував статтю до друку).

## АНОТАЦІЯ

**Гайдучок І. Г. Взаємозв'язки хламідійної інфекції та імунодефіциту: імунопатогенез та імунодіагностика. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, 2008

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей функціонально-структурних змін фагоцитів за умов гіперімунокомплексного синдрому в експерименті та його ролі в розвитку хламідійної інфекції з формуванням імунодефіциту в клініці. За умов експериментального гіперімунокомплексного синдрому виявлено значні морфо-функціональні пошкодження фагоцитів, особливо резервних окисно-відновних можливостей зі зниженням індексу стимуляції НСТ-тесту та наростанням NO-залежних індукційних процесів, у послабленні гальмуючих: конституційної NO-синтази та NO<sup>3-</sup>-аніонів. У хворих на хламідійну інфекцію встановлено, власне, домінуючий взаємозв'язок гіперімунокомплексного синдрому, який поглиблював зміни фагоцитарної системи: імунорегуляторних факторів імунної відповіді зі зниженням потенціалу окисно-відновних процесів у них, власне, з формуванням різних типів імунодефіциту в хворих на хламідійну інфекцію та поглибленням хронізації процесу. Імунодефіцит ускладнював перебіг хронічної хламідійної інфекції, зумовлював стійкі зміни імунорегуляторних механізмів імунної відповіді та формування автоімуноагресії. Виявлені особливості діагностики імунодефіцитів за умов хронічної хламідійної інфекції, а також автоімуноних ускладнень у цих хворих.

**Ключові слова:** хронічна хламідійна інфекція, імунодефіцит, імуно-патогенез.

## АННОТАЦИЯ

**Гайдучок И.Г. Взаимосвязи хламидийной инфекции с иммунодефицитом: иммунопатогенез и иммунодиагностика.– Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04-патологическая физиология. - Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины. Тернополь, 2008.

Диссертационная работа посвящена изучению особенностей функционально-структурных изменений фагоцитов при гипериммунокомплексном синдроме в эксперименте и его роль в развитии хламидийной инфекции с формированием иммунодефицита в клинике. Длительная персистенция циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови животных сопровождалась формированием хронического гипериммунокомплексного синдрома с нарушением захватывающей активности нейтрофилов и моноцитов крови, которая характеризовалась снижением «позднего» фагоцитарного показателя, индекса стимуляции НСТ-теста и развитием фагоцитарного иммунодефицита.

Особенно значимым у подопытных животных была инициация активности окиси азота и послабление тормозящих механизмов NO-зависимого метаболического стресса: конституционной NO-синтазы и уровня  $\text{NO}^{3-}$ -анионов. Эти функциональные изменения подтверждались морфологическими повреждениями клеток-эффекторов фагоцитоза и клеток-мишеней эндотелиоцитов.

У больных с хронической хламидийной инфекцией обнаружено, именно, доминирующее проявление гипериммунокомплексного синдрома, который может определять прогрессирование проявлений этой инфекции. При этом фагоцитарное звено иммунного ответа у них было истощено, особенно в условиях иммунодефицита, чаще – у мужчин и у больных – после 35 лет. Изменения в количественном составе лимфоцитов и их субпопуляций свидетельствуют о развитии лимфоцитарного иммунодефицита, который предопределял нарушение противoinфекционной защиты к этой внутриклеточной инфекции, послабление клеточных тормозящих механизмов, и создавал предпосылки к развитию аутоиммунных осложнений у больных с хламидиозом. Было выявлено снижение количества цитотоксической субпопуляции Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и регулирующих Th3-лимфоцитов. Установленный цитокиновый дисбаланс свидетельствовал об активизации провоспалительного гуморального неспецифического иммунного ответа у обследованных больных: с повышением уровня  $\text{TNF}\alpha$ , IL-2, снижением уровня IL-10, и доминированием Th1 – иммунного ответа. При развитии иммунодефицита у этих

больных наблюдались аутоиммуноагрессивные осложнения с возможным повреждением репродуктивной сферы, суставов и клапанного аппарата сердца. У больных на хламидийную инфекцию, с проявлениями иммунодефицита специфический гуморальный иммунный ответ был снижен за счет уменьшения синтеза иммуноглобулина класса G и его индекса. Была установлена корреляция низкоавидных антител в группе больных с иммунодефицитом ( $r=+0,05$ ), что достоверно отличало эту группу от группы больных без проявлений иммунодефицита. Специфический гуморальный маркер хламидийной инфекции – основной мембранный протеин определяется практически у всех обследованных больных, но особо повышенный его уровень наблюдался при гипериммунокомплексном синдроме. Неспецифический предиктор – аутоиммунного синдрома – белок теплового шока (HSP60) был значительно повышен у больных с болезнью Рейтера.

У больных с хроническим хламидиозом при клинико-иммунологических обследованиях был диагностирован гипериммунокомплексный синдром – в 33,6% больных, который сопровождал все случаи стойких проявлений иммунодефицита – 26,0%, в частности их различные типы: фагоцитарный, лимфоцитарный, смешанный, а в 28,2% среди этих больных – аутоиммунное осложнение, которое проявлялось болезнью Рейтера.

Таким образом, были обнаружены особенности диагностики иммунодефицитов в условиях хронической хламидийной инфекции, а также аутоиммунных осложнений у этих больных.

**Ключевые слова:** хроническая хламидийная инфекция, иммунодефицит, иммунопатогенез, иммунодиагностика.

## SUMMARY

**Haiduchok I.H. Chlamydial infection and immunodeficiency: immunopathogenesis and immunodiagnosics. – Manuscript.**

The thesis for the Candidate of Medical Sciences Degree on speciality 14.03.04 – pathological physiology – I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University. – Ministry of Health of Ukraine. - Ternopil, 2008.

This thesis is devoted to the studying of the peculiarities of function-structural phagocyte changes due to the hyperimmunocomplex syndrome in the experiment of chlamydial infection with immunodeficiency formation in the course. In conditions of experimental hyperimmunocomplex syndrome there were revealed considerable morpho-functional phagocyte changes, particularly of their reserved possibilities and increase of NO-dependent inducible processes within. Patients with chlamydial infection revealed to have dominating hyperimmunocomplex syndrome that was deepening the phagocyte

system changes, immunoregulating factors of immune response and promoted the formation of different types of immunodeficiency in patients with chlamydial infection and deepening the chronicity of the process. Immunodeficiency complicated the course of the chronic chlamydial infection, caused steady changes of immunoresponse of immunoregulating mechanisms and formation of autoimmunoaggression. Immunodeficiency diagnostics peculiarities were detected in conditions of chronic chlamydial infection as well as autoimmune complications in these patients.

**Key words:** chronic chlamydial infection, immunodeficiency, immunopathogenesis, immunodiagnostics.