

© Коллектив авторов, 2013  
УДК [616.97:615.37]-085:615.33

А. А. Хрянин<sup>1,2</sup>

О. В. Решетников<sup>3</sup>

И. Д. Сафронов<sup>1,4</sup>

Н. Б. Куликова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

<sup>2</sup> Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов, Новосибирск

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

<sup>4</sup> Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск

## Цитокиновая система при урогенитальных инфекциях: влияние терапии азитромицином

В исследование были включены 90 пациентов с хламидийной и микоплазменной урогенитальными инфекциями. Показано, что при обеих инфекциях отмечается дисбаланс продукции цитокинов, что проявляется в увеличении содержания *IL-1 $\beta$* , *IL-4*, *IL-6* и снижении уровня *IFN- $\gamma$*  в крови. Терапия азитромицином, помимо высокого уровня эрадикации, нормализует уровень цитокинов в организме больных, что характеризуется повышением содержания *IFN- $\gamma$*  и снижением *IL-1 $\beta$*  и *IL-6* в крови.

**Ключевые слова:** *C. trachomatis*, *M. genitalium*, цитокины, азитромицин

В настоящее время ведущими этиологическими агентами воспалительных заболеваний мужской и женской мочеполовой сферы (уретриты, простатиты, цервициты, эндометриты, сальпингоофориты и др.) часто являются моно- и микст-инфекции, включающие хламидии (*C. trachomatis*) и микоплазмы (*M. genitalium*) [1]. Например, у мужчин при уретритах *M. genitalium* выявляют в 26 %, а в ассоциации с *C. trachomatis* — в 21 % случаев; у женщин с сальпингитами *M. genitalium* определяют в 13 %, а *C. trachomatis* — в 27 % случаев. Урогенитальные заболевания, вызванные хламидиями и микоплазмами, часто имеют малосимптомную клиническую картину, сопровождающуюся хроническим течением. Лечение таких инфекций крайне затруднительно и поэтому должно включать этиотропные и патогенетические подходы.

Известно, что патогенез хламидийной и микоплазменной инфекций имеет общие черты [2]. Так, обнаружено, что еще до развития специфического иммунитета, характеризующегося появлением антител, в организме происходит активация молекулярных механизмов, приводящих к усилению внутриклеточной сигнализации, регулированию факторов иммунной защиты и развитию воспаления. В частности, при

взаимодействии липопротеиновых структур-лигандов микоплазм с *Toll*-подобными рецепторами (*TLR2* и *TLR6*) эпителия урогенитального тракта происходит активация ядерных (*NF- $\kappa$ B*, *p38 MAP-киназа*) сигнальных путей и экспрессии генов, усиливающих синтез цитокинов. Обнаружено, что экспрессия *TLR2* при хламидиозе приводит к росту продукции провоспалительных цитокинов [3]. Следует отметить, что изменение цитокинового профиля при инфицировании является отражением разных типов иммунных реакций. Так, увеличенное содержание интерлейкина-10 (*IL-10*) может быть связано с восприимчивостью макроорганизма к *C. trachomatis* и развитием гранулематозного воспаления, сопровождающегося фиброзом. Высокий уровень *IL-4* и *IL-5* может отражать развитие аллергических реакций замедленного типа, характеризующихся эозинофильной и нейтрофильной инфильтрацией. Имеются доказательства, что состояние защитных иммунных реакций при хламидиозе связано с продукцией интерферона- $\gamma$  (*IFN- $\gamma$* ). В то же время, повышенный уровень *IL-8* при микоплазмозе коррелирует с нарушением фертильной функции у мужчин. Наличие цитокинового дисбаланса при инфекционных заболеваниях у человека является характерной патогенетической чертой [4]. Поэтому несомненный интерес представляет проведение сравнительного анализа баланса цитокинов у больных с моно- и микст- (*C. trachomatis* и *M. genitalium*) инфекциями.

Алексей Алексеевич Хрянин  
e-mail: khryanin@mail.ru

В настоящее время при лечении хламидийной (*C. trachomatis*) инфекции и заболеваний, вызванных микоплазмами (*M. genitalium*), применяют макролидные антибиотики — эритромицин, азитромицин и другие, основу которых составляет макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. Механизм действия макролидов связан с их способностью ингибирования РНК-зависимого синтеза удлинения белковой молекулы у чувствительных прокариотов. Показано, что антибиотик обратимо связывается с 50S-субъединицей бактериальной рибосомы, блокируя процессы транспептидации и транслокации, в результате чего преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка и прекращается сборка белковой молекулы инфекционного возбудителя. Помимо антимикробного действия, макролидные антибиотики обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами, что проявляется в ингибировании синтеза провоспалительных цитокинов и усилении экспрессии противовоспалительных медиаторов. Взаимодействуя с лимфоцитами, макрофагами и другими клетками крови, макролиды способствуют увеличению выработки противовоспалительных цитокинов, таких как *IL-10*, а также стимулируют процессы хемотаксиса и фагоцитоза [5].

В связи с этим, возникает необходимость изучения патогенеза заболеваний, вызванных хламидиями и микоплазмами, с позиций инфекционно-воспалительного процесса и определения эффективности влияния этиотропной терапии на механизмы регуляции иммунного ответа организма на инфекции, передающиеся половым путем.

Целью исследования было выявление особенностей изменения содержания цитокинов в крови у больных с хламидийной и микоплазменной урогенитальной инфекциями до и после этиотропной терапии азитромицином.

#### Материалы и методы

Обследованы 90 пациентов (51 мужчина и 39 женщин 23–47 лет) с инфекциями мочеполового тракта, из которых первую группу с урогенитальным хламидиозом (УГХ) составили 45 человек. Во вторую группу вошли 30 человек с урогенитальным микоплазмозом (УГМ). Третью группу составили 15 пациентов с микст-инфекцией (УГХ+УГМ). В качестве контрольной группы были обследованы 30 мужчин и женщин аналогичного возраста, но не имеющих инфекционно-воспалительных заболеваний.

Диагностику *C. trachomatis* и *M. genitalium* инфекций проводили при помощи методов амплификации нуклеиновых кислот («Литех», «ДНК-технология» и «Амплиценс», Россия) в соскобном материале из уретры и/или цервикального канала.

Все исследования выполняли в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом НГМУ. Клинической базой настоящего исследования явились амбулаторное отделение № 2 ГБУЗ НСО НОКВД, ООО медицинский центр «Экопарк», лаборатория Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН.

Концентрацию цитокинов (*IL-1β*, *IL-4*, *IL-6*, *IFN-γ*) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом при помощи диагностических наборов ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Для проведения этиотропной терапии использовали препарат азитромицина (Азитрокс) производства компании «Фармстандарт» (Россия), являющийся представителем 15-членных макролидов (азалидов). Курсовая доза для больных УГХ составила 1,0 г препарата (однократно), для больных УГМ — 1,5 г (в течение пяти дней) [6].

Результаты исследований статистически обрабатывали, вычисляя среднюю арифметическую величину (*M*), ошибку репрезентативности средней величины (*m*) и уровень значимости различий средних величин (*p*) на основании *t*-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для уровня достоверности 95 % ( $p < 0,05$ ).

#### Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено (табл. 1), что содержание *IFN-γ* в сыворотке крови у больных УГХ в 1,6 раза ниже, чем у практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Аналогичная ситуация была характерна и для микст-инфекции (УГХ+УГМ). Известно, что высокие уровни *IFN-γ* ингибируют рост *C. trachomatis*, а низкие — наоборот, индуцируют развитие морфологически aberrантных форм-включений.

Кроме того, было обнаружено, что уровень провоспалительного *IL-1β* в сыворотке крови у больных УГХ в 3 раза выше по сравнению

Таблица 1

Содержание *IL-1β*, *IL-4*, *IL-6* и *IFN-γ* в сыворотке крови у практически здоровых (контрольная группа) и больных урогенитальным хламидиозом (УГХ) и микоплазмозом (УГМ),  $M \pm m$

Показатель, пг/мл	Контрольная группа	Группы больных		
		УГХ	УГМ	УГХ+УГМ
<i>IFN-γ</i>	47,3±4,26	28,9±4,15*	40,1±3,75	33,5±2,15*
<i>IL-1β</i>	38,9±3,97	121,5±10,98*	61,1±5,14*	102,1±12,15*
<i>IL-4</i>	48,1±6,75	79,5±11,92*	54,7±8,12	60,5±5,11*
<i>IL-6</i>	19,5±4,78	41,6±3,42*	38,1±5,52*	40,3±4,22*

Примечание. Здесь и в табл. 2: \*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

с лицами контрольной группы. Аналогичная закономерность отмечена и для содержания провоспалительного *IL-6* (увеличено у лиц с УГХ в 2 раза,  $p < 0,05$ ). В то же время, прирост уровня противовоспалительного *IL-4* у больных УГХ по сравнению с контрольной группой составил всего 65 %.

Полученные результаты свидетельствуют о дисбалансе в продукции цитокинов в организме при урогенитальном хламидиозе и микоплазмозе со смещением синтеза интерлейкинов в сторону провоспалительных субтипов. Более наглядно это можно представить при расчете коэффициентов соотношений [*IL-1β*+*IL-6*]/[*IL-4*] в норме и при патологии. Так, было выявлено, что величина этого соотношения у больных УГХ в 1,7 раза, у больных УГМ — в 1,8 раза, а у больных с микстинфекцией (УГХ+УГМ) — в 2,3 раза выше, чем у практически здоровых лиц контрольной группы. Плейотропность цитокинов и их активное участие во взаимоотношениях иммунокомпетентных клеток с гомеостатическими системами при хламидийной и микоплазменной инфекциях во многом определяет состояние общих механизмов противоинфекционной защиты организма.

После терапии азитромицином у больных УГХ эффективность клинического и микробиологического излечения составила 97,6 %, а у больных УГМ — 98,5 %. Побочные эффекты наблюдались в 1–2 %. Таким образом, у больных УГХ и УГМ терапия азитромицином в курсовой дозе 1,0 и 1,5 г, соответственно, является высокоэффективной и характеризуется благоприятным профилем безопасности. При этом особый интерес в работе представили результаты оценки эффективности макролида на динамику цитокинового баланса.

Полученные данные терапии азитромицином свидетельствуют о благоприятном влиянии на содержание в сыворотке крови цитокинов: *IFN-γ*, *IL-1β*, *IL-4* и *IL-6* (табл. 2). Так, у больных УГХ было установлено достоверное повышение содержания *IFN-γ* в 1,6 раза и снижение уровня *IL-1β* в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) относительно исходных данных. Кроме того, отмечена тенденция к снижению содержания *IL-6* в сыворотке крови после лечения. В то же время, концентрация *IL-4* в крови у больных УГХ не изменилась на фоне проводимой терапии. У больных УГМ также отмечена полученная закономерность, когда на фоне терапии азитромицином происходит значимое снижение в крови

Таблица 2

Влияние азитромицина на содержание цитокинов в крови у больных урогенитальным хламидиозом (УГХ) и микоплазмозом (УГМ),  $M \pm m$

Показатель, пг/мл	Больные УГХ		Больные УГМ	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>IFN-γ</i>	28,9±4,15	46,3±3,58*	40,1±3,75	39,5±3,55
<i>IL-1β</i>	121,5±9,98	77,5±4,22*	61,1±5,14*	40,1±5,15*
<i>IL-4</i>	79,5±11,92	68,9±7,75	54,7±8,12	59,9±6,33
<i>IL-6</i>	41,6±3,42	36,9±4,04	38,1±5,52*	30,3±3,22*

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

провоспалительных цитокинов (соответственно, *IL-1β* — в 1,5, а *IL-6* — в 1,25 раза,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно заключить, что азитромицин оказывает существенное положительное влияние на функциональное состояние клеток иммунной системы организма при эрадикации хламидийной и микоплазменной урогенитальных инфекций. Эти свойства использованного препарата, по всей вероятности, связаны с модулирующим влиянием макролидов на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг, апоптоз нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов [7]. Отмечено, что посредством ингибирования ДНК-связывающей активности ядерного фактора каппа В (*NF-κB*) макролиды подавляют транскрипционную активацию гена, кодирующего продукцию провоспалительных цитокинов [8]. Кроме этого, предполагается, что макролиды могут также влиять на презентацию антигенов и регуляцию функции *T*-лимфоцитов. Так, экспериментально показано, что азитромицин способствует экспрессии *CD80* на дендритных клетках и, тем самым, увеличивает анти-

генпрезентирующую способность этих клеток. При культивировании дендритных клеток с *T*-лимфоцитами и стимуляции культуры липополисахаридом было продемонстрировано, что азитромицин стимулирует выработку *IL-10* и *IFN-γ* [2]. Известно, что высокие уровни *IFN-γ* ингибируют рост *C. trachomatis*, а низкие — наоборот, индуцируют развитие морфологически aberrantных форм включений.

### Выводы

Характерной чертой патогенеза хламидийной и микоплазменной урогенитальных инфекций является формирование дисбаланса в продукции цитокинов в организме. Это проявляется в достоверном увеличении содержания *IL-1β*, *IL-4*, *IL-6* и снижении *IFN-γ* в крови у больных по сравнению с практически здоровыми людьми.

Использование азитромицина в комплексе лечебных мер при УГХ и УГМ позволяет не только добиться высокого уровня эрадикации возбудителя, но и нормализовать иммунопатологические нарушения в организме больного.

## Литература

1. Кулаков В. И., Савельева Г. М., Манухин И. Б. Гинекология: Национальное рук. М: Гэотар-Медиа, 2009.
2. Jensen J. S. Mycoplasma genitalium: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases // J. Europ. Acad. Dermatol. Venerol. 2004. Vol. 18. № 1. P. 1–11.
3. Agrawal T., Bhengraj A. R., Vats V. et al. Expression of TLR 2, TLR 4 and iNOS in cervical monocytes of Chlamydia trachomatis-infected women and their role in host immune response // Amer. J. Reprod. Immunol. 2011. Vol. 66. № 6. P. 6534–6543.
4. Yang X. Role of cytokines in Chlamydia trachomatis protective immunity and immunopathology // Curr. Pharm. Des. 2003. Vol. 9. № 1. P. 67–73.
5. Shinkai M., Henke M. O., Rubin B. K. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action // Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 117. № 3. P. 393–405.
6. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Ньюдиамед, 2011.
7. Митрохин С. Д. Азитромицин: обоснованность применения в терапии различной инфекционной патологии // Трудный пациент. 2009. Т. 7. № 4–5. С. 53–58.
8. Giarmellos-Bourboulis E. J. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulator // Int. J. Antimicrob. Agents. 2008. Vol. 31. № 1. P. 12–20.

A. A. Khryanin, O. V. Reshetnikov, I. D. Safronov, N. B. Kulikova

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

<sup>2</sup> Research Institute of Therapy, Novosibirsk

<sup>3</sup> Research Center of Clinical and Experimental Medicine, Novosibirsk

<sup>4</sup> Association of Obstetricians, Gynecologists and Dermatovenerologists

### Cytokine system in urogenital infections: the influence of azithromycin therapy

The study included 90 patients with chlamydia and mycoplasma urogenital infections. Both infections were associated with the imbalance of cytokine production that results in increase of *IL-1β*, *IL-4*, *IL-6* and reduction of *IFN-γ* levels in blood. Azithromycin treatment proved to be of high efficacy of eradication; moreover, it normalized the cytokine blood concentrations, that was characterized by elevated *IFN-γ* and decreased *IL-1β* and *IL-6* levels.

**Key words:** *C. trachomatis*, *M. genitalium*, cytokines, azithromycin