

С.Ю. Юрьев, И.Д. Евтушенко, Л.М. Огородова, А.А. Радионченко

ПОЛИОКСИДОНИЙ И ГЕПОН В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Изучена эффективность иммунотропных препаратов гепон и полиоксидоний в комплексе лечения хронического урогенитального хламидиоза у женщин. Зарегистрированы высокие показатели этиологической излеченности — 98% для гепона и 93% для полиоксидония. Клиническая эффективность составила 91 и 94% соответственно. Учитывая механизм действия этих препаратов, их применение в комплексе с антибиотиком оптимально при подготовке пациенток к беременности. Необходимы дальнейшие исследования механизма воздействия данных препаратов на локальный иммунный статус и возможности применения их в перинатологии.

Ключевые слова: *Chlamydia trachomatis*, гепон, полиоксидоний, беременность

Хламидийная инфекция может стать причиной таких осложнений беременности, как плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия и гипотрофия плода, преждевременные роды [7, 13]. Значительна роль *Chlamydia trachomatis* в формировании трубного бесплодия [14]. Новорожденные от инфицированных матерей имеют больший риск развития врожденной пневмонии, конъюнктивита [4]. Оптимальной профилактикой данных осложнений является лечение урогенитального хламидиоза в супружеской паре до наступления беременности.

Особенности микроорганизма делают возможным длительное существование *Chlamydia trachomatis* в организме без клинических проявлений. В иммунопатологическом механизме персистенции хронического хламидиоза задействованы как нарушения Т-клеточного звена и системы интерферона, так и агрессия аутоантител за счет частичной гомологии белка теплового шока Hsp60 [6, 15]. Терапия этого состояния невозможна без применения иммунотропных препаратов [3].

Главными мишенями иммуностимулятора при лечении хронического хламидиоза должны быть макрофаги, CD4⁺-Т-клетки, увеличение степени выраженности антигенов HLA II класса на мембране антигенпрезентирующих клеток, что в основном достигается за счет γ -интерферона [8]. Столь же необходима клональная экспансия специфичных В-лимфоцитов с выработкой высокоафинных IgG [10]. Несмотря на необходимость индивидуального подбора иммунотропного препарата, не всегда лечению урогенитального хламидиоза предшествует определение иммунного статуса. В составе «универсальных» схем часто используют

индукторы интерферона, такие, как циклоферон, неовир, амиксин и другие. Эффект иммуностимуляторов прослеживается, как правило, в течение нескольких месяцев. Пациентки иногда планируют беременность непосредственно после курса лечения, и необходимо, чтобы применяемые препараты не имели негативного влияния на ранние этапы гестационного процесса.

Обеспечение беременности требует изменения состава иммунокомпетентных клеток, экспрессии мембранных белков и выработки цитокинов. И децидуальная ткань, и трофобласт при «удачной» гестации характеризуются экспрессией HLA-G, Th2 ответом с продукцией IL-10 и TGF- β , низкой экспрессией HLA II и уменьшенным производством цитокинов провоспалительного профиля. Главным гарантом нормальной имплантации ооцита и инвазии трофобласта является преобладание децидуальных Т-клеток с фенотипом CD56⁺⁺CD16⁻. Это большие гранулярные лимфоциты, подобные NK-клеткам. На поверхности их представлены рецепторы KAR/KIR, посредством которых, по-видимому, реализуется киллерный механизм контроля инвазии трофобласта [11].

Все ли иммуностимуляторы, применимые для терапии хламидийной инфекции, сохраняют оптимальные для зачатия настройки локального иммунитета эндометрия? Каковы пути решения этой дилеммы?

Применение индукторов интерферона в первом триместре чревато стимуляцией киллерной активности NK. Это сократит популяцию CD56⁺⁺CD16⁻-Т-клеток эндометрия, затруднив процесс имплантации ооцита. При исходно высоком уровне эндогенного интерферона индукторы

могут оказать противоположное действие и блокировать выработку ИФН. Это затруднит элиминацию *Chlamydia trachomatis* из клеток и приведет к обострению вирусных инфекций у беременной.

Перспективным является применение в ходе предгравидарной подготовки двух отечественных иммуотропных препаратов — полиоксидония и гепона.

Полиоксидоний является полимерным физиологически активным соединением, обладающим выраженной иммуотропностью. По химической структуре это сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазина бромид с молекулярной массой 80 kD.

Этот иммуномодулятор взаимодействует практически со всеми клетками иммунной системы: лимфоцитами, нейтрофилами и моноцитами, но внутрь клетки проникает только в нейтрофилы и моноциты и практически не поступает в лимфоциты. Взаимодействие полиоксидония с нейтрофилами и моноцитами ведет к изменению их функциональной активности, проявляющемуся в усилении фагоцитоза и синтеза цитокинов.

Способность полиоксидония стимулировать бактерицидные свойства нейтрофилов не связана с активацией кислородозависимых механизмов бактерицидности. Полиоксидоний не индуцирует образования активных форм кислорода. При взаимодействии с мононуклеарами периферической крови полиоксидоний индуцирует синтез моноцитами цитокинов: фактора некроза опухолей- α и интерлейкина-1 β только при их исходно низких или средних уровнях. При исходно повышенных уровнях он не оказывает влияния на их продукцию или даже несколько понижает ее. При взаимодействии с мононуклеарами периферической крови человека полиоксидоний усиливает синтез ими α -интерферона и цитотоксичность НК-клеток, но только в том случае, если эта цитотоксичность была исходно понижена. На нормальные или повышенные уровни цитотоксичности он влияния не оказывает. Таким образом, полиоксидоний обладает способностью приводить в движение механизмы элиминации аллоантигенов, обеспечивая естественный путь развития иммунного ответа в организме.

Помимо иммуномодулирующего, полиоксидоний обладает выраженным детоксицирующим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектом [9]. Совокупность этих свойств делают полиоксидоний выгодным препаратом в качестве иммуномодулятора в ходе подготовки к беременности.

Препарат гепон имеет на сегодня небольшой, но однозначно положительный опыт применения в клинической практике. Активное вещество

— синтетический пептид, состоящий из 14 аминокислотных остатков (формула Thr-Glu-Lys-Lys-Arg-Arg-Glu-Thr-Val-Glu-Arg-Glu-Lys-Glu) с молекулярной массой 1818 дальтон.

Иммуномодулирующие свойства препарата обусловлены структурой синтетического тетрадекапептида (HP1-14). Даже отдельные концевые фрагменты, пентапептиды, обладают иммуоадьювантным действием [5]. Иммунофармакологические механизмы действия препарата заключаются в следующем: гепон вызывает продукцию α - и β -интерферонов, мобилизует и активирует макрофаги, ограничивает выработку цитокинов воспаления (интерлейкины 1, 6, 8 и фактор некроза опухоли), стимулирует продукцию антител к различным антигенам инфекционной природы, подавляет репликацию вирусов, повышает резистентность организма в отношении инфекций, вызванных вирусами, бактериями или грибами. Клиническая апробация препарата в клинике ЦНИКВИ МЗ РФ, проведенная проф. М.М. Васильевым и О.А. Бурцевым [2], доказала высокую эффективность сочетанного применения гепона и антибиотика при терапии хронического хламидийного уретрита.

Целью исследования была оценка эффективности применения полиоксидония и гепона в качестве иммуотропного компонента курса терапии хронического урогенитального хламидиоза.

Материал и методы

В исследование взято 214 случаев лечения хронического урогенитального хламидиоза с применением в комплексе гепона или полиоксидония. В группу вошли женщины в возрасте от 19 до 47 лет. Критерием включения в клиническую группу было подтверждение хламидийной инфекции с давностью заболевания не менее 2 месяцев. Диагноз урогенитального хламидиоза устанавливали тремя методами — прямой иммунофлюоресцентной микроскопией с моноклональными антителами к *Chlamydia trachomatis* «Хламислайд» (НПФ «Лабдиагностика», Москва), иммуноферментным анализом с использованием тест-системы «ХламиБест С. trachomatis IgG» (ЗАО «Вектор Бест», Кольцово, Новосибирская обл.) и с помощью полимеразной цепной реакции с использованием наборов «АмплиСенс *Chlamydia trachomatis*» (НИИ эпидемиологии МЗ РФ, Москва).

Критериями исключения из исследования были случаи обнаружения тяжелых соматических и венерических заболеваний, острой респираторной вирусной инфекции во время курса лечения и несистематического приема препаратов.

Все пациенты клинической группы на момент начала лечения имели одинаковую форму инфекционного процесса. Выбор того или иного имму-

нотропного препарата пациентом продиктован лишь финансовыми причинами.

Часть пациентов (146 человек) прошли курс лечения хронического урогенитального хламидиоза с применением препарата полиоксидония в виде ректальных суппозиторий, содержащих 0,006 г препарата, 5 раз с интервалом 48 часов. Курс лечения включал в себя антибиотик азитромицин (сумамед (Pliva) в курсовой дозе 3 грамма по 1 грамму per os на 1, 7 и 14 дни лечения), гепатопротекторы, эубиотики для профилактики дисбактериоза.

Вторая часть пациентов (68 человек) прошли подобный курс лечения, но в качестве иммунотропного препарата был применен гепон в виде уретральных инстилляций и влагалищных тампонов. Курсовая доза гепона составила 4 мг.

Эффект терапии оценивали клинически и лабораторно. Из лабораторных показателей были выбраны цитологическое и бактериоскопическое исследования влагалищного и уретрального

мазков, исчезновение антигена в контрольном исследовании ПИФ через 10 дней после терапии, исчезновение ДНК *Chlamydia trachomatis* через 1 месяц, подтвержденное ПЦР анализом.

На период с начала лечения до контроля пациентам предлагалась барьерная контрацепция.

Для статистической обработки полученных результатов использованы непараметрические методы (пакет StatSoft Statistica 5,0). Применен критерий χ^2 с поправкой Йетца, оценена его достоверность (p).

Результаты исследования

Среди больных, прошедших курс лечения с применением полиоксидония, аллергических реакций на препарат, побочных реакций и осложнений не наблюдали. Все пациенты отмечали быстрое и значительное улучшение общего состояния. В первые 10 дней у большинства пациентов исчезали тазовые боли и дизурические расстройства (таблица 1).

Отмечена быстрая местная положительная ди-

Таблица 1

Клиническая эффективность комплексной терапии хламидийной инфекции с применением полиоксидония

Жалобы	До лечения n=146	Через 10 дней n=144	Через 1 месяц n=118	p1	p2
Болевой синдром	87 (59,5%)	18 (12,5%)	10 (8,5%)	<0,001	0,391
Дизурия	80 (54,8%)	1 (0,7%)	0	<0,001	0,920
Патологические бели	128 (87,7%)	74 (51,4%)	30 (25,4%)	<0,001	<0,001
Эндоцервицит	70 (47,9%)	51(35,4%)	24 (20,3%)	0,04	0,01

Примечания: p1 — достоверность различий между состоянием до лечения и контролем через 10 дней, p2 — достоверность различий между контролями через 10 дней и через 1 месяц

Таблица 2

Клиническая эффективность комплексной терапии хламидийной инфекции с применением гепона

Жалобы	До лечения n=68	Через 10 дней n=62	Через 1 месяц n=55	p1	p2
Болевой синдром	47 (69,1%)	7 (11,3%)	5 (9,1%)	<0,001	0,931
Дизурия	30 (44,1%)	1 (1,6%)	0	<0,001	0,952
Патологические бели	61 (89,7%)	20 (32,3%)	5 (9,1%)	<0,001	0,047
Эндоцервицит	34 (50%)	12 (19,4%)	3 (5,5%)	<0,001	0,049

Примечания: p1 — достоверность различий между состоянием до лечения и контролем через 10 дней, p2 — достоверность различий между контролями через 10 дней и через 1 месяц

Таблица 3

Динамика цитологической картины эндоцервикса в ходе терапии хламидийной инфекции с применением гепона

Патологические признаки	До лечения n=68	Через 10 дней n=62	Через 1 месяц n=55	p1	p2
Лейкоцитарная инфильтрация	56 (82,4%)	18 (26,5%)	8 (14,5%)	<0,001	0,931
Вакуолизация цитоплазмы	42 (44,1%)	31 (1,6%)	18	<0,001	0,952
Цитоллиз	61 (89,7%)	26 (32,3%)	4 (9,1%)	<0,001	0,047
Дискариоз	46 (67,6%)	7 (10,3%)	5 (9,1%)	<0,001	0,049

Примечания: p1 — достоверность различий между состоянием до лечения и контролем через 10 дней, p2 — достоверность различий между контролями через 10 дней и через 1 месяц

намика — исчезновение патологических выделений из влагалища, вагинального и перианального зуда. К десятым суткам из 46% пациентов, ранее предъявлявших подобные жалобы, не отметили устойчивого положительного эффекта лишь 5%.

Через месяц после терапии проведен контроль иммунограммы пациентам, у которых до лечения отмечались патологические изменения иммунного статуса. Во всех случаях отмечена нормализация процентного содержания CD3-HLA-DR⁺, CD3⁺CD16⁺56⁺, а также соотношения CD4⁺/CD8⁺. Также зарегистрировано увеличение количества CD4⁺-Т-лимфоцитов при исходном снижении этого показателя.

Через месяц после терапии проведен контроль этиологической излеченности урогенитального хламидиоза. Заключительное обследование прошли 118 (80,8%) пациенток. Элиминация возбудителя зарегистрирована в 93,2% случаев. Соответственно, положительными в ПЦР анализе были 8 контрольных образцов (6,8%).

Группа пациентов (68 человек), получавших в качестве иммуномодулирующего препарата гепон, высоко оценила в первую очередь комплаентность терапии. Местное безболезненное применение, краткость курса — выгодная отличительная черта данной схемы. Во время ее применения отсутствовали аллергические проявления и осложнения.

Быструю положительную клиническую динамику наблюдали с первых дней лечения. Болевой синдром и дизурия купировались у большинства пациенток в течение первой недели (таблица 2).

Учитывая преимущественно локальное действие гепона, были проанализированы изменения эпителия цервикального канала на фоне его применения. Лабораторные показатели подтвердили положительные изменения в клинической картине. В большинстве случаев исчезновение цитологических признаков воспаления в эпителии канала шейки матки наблюдали уже через 10 дней (таблица 3).

Как показал анализ результатов, лабораторные признаки воспаления после лечения наблюдали у тех же пациентов, у которых сохранялись клинические проявления. Для выяснения причины неэффективности терапии эти наблюдения сравнены с данными контроля этиологической излеченности. Оказалось, большинство симптомов, оставшихся у пациенток после терапии, объясняется иными причинами, нежели дальнейшее развитие хламидийной инфекции. Не исключено наличие сочетанной флоры, нечувствительной к макролидам.

Контрольное исследование через 10 дней прошли 62 (91,2%) человека. Прямая иммунофлюоресценция зарегистрировала положительный

результат только в одном случае. Второе (заключительное) контрольное исследование прошли 55 человек (80,9%). Элиминация возбудителя, подтвержденная отрицательным ПЦР анализом, зарегистрирована у 54 из них, что составило 98,2%. Соответственно, неэффективность лечения (положительный контроль ПЦР через месяц) зарегистрирована в 1 случае — 1,8%.

Клинический пример

Пациентка Е. 30 лет. Обратилась в клинику в ноябре 2002 года для лечения рецидивирующего урогенитального хламидиоза. Основные жалобы — умеренно выраженный болевой синдром и периодическая дизурия. Тяжелой соматической патологии не имеет. В анамнезе лечение трихомониаза 10 лет назад. Впервые урогенитальный хламидиоз обнаружен в 2000 году во время беременности. В 22 недели проведен курс лечения макролидами и вифероном. Исход беременности — поздний самопроизвольный выкидыш в 27 недель гестации. При контрольном исследовании после беременности вновь обнаружена хламидийная инфекция. В последующем проведено еще 5 (!) курсов лечения с использованием антибиотиков тетрациклинового ряда, макролидов и фторхинолонов. В качестве иммуностимулятора дважды использованы индукторы интерферона. При обследовании в клинике подтверждена персистентная форма урогенитального хламидиоза. В феврале 2003 года проведен курс: азитромицин (сумамед, Pliva) 3 грамма по схеме 1 грамм 1 раз в неделю на 1-7-14 дни лечения, гепон 4 мг по 1 мг через день эндоуретрально и вагинально. Осложнений и побочных реакций в ходе терапии не наблюдали. В марте 2003 года проведены контрольные анализы методом ПЦР, в которых зарегистрировано этиологическое выздоровление. После отмены контрацепции в апреле наступила беременность. Беременность протекала без патологических отклонений. Ультразвуковое исследование в 12, 22 и 34 недели гестации, уровень плацентарных белков сыворотки материнской крови во втором и третьем триместрах регистрировали нормальные показатели. Беременность закончилась срочными родами плодом мужского пола массой 3600 гр., ростом 53 см в январе 2004 года. Обследование новорожденного на ИППП подтвердило отсутствие у него хламидийной инфекции.

Заключение

Предгравидарная подготовка включает в себя обследование супружеской пары на предмет инфекций, передающихся половым путем, и лечение выявленных заболеваний. Оптимальная подготовка к беременности пациенток, страдающих хроническим урогенитальным хламидиозом,

требует сочетанного применения антибактериального и иммуностимулирующего препаратов. При выборе иммуностимулятора необходимо учитывать исходное состояние иммунной системы и риск влияния препаратов на последующий гестационный процесс. Учитывая механизм действия препаратов, назначение полиоксидония более оправдано при обнаружении у пациенток нарушений Т-клеточного звена иммунитета. При нормальных показателях иммунного статуса оптимально использование гепона. Тем более показано его назначение при снижении уровня секреторного IgA и других факторов неспецифического иммунитета слизистых.

В проведенном исследовании демонстрируются высокие показатели этиологической излеченности — 98% для гепона и 93% для полиоксидония и клинической эффективности (91 и 94% соответственно). Немаловажным моментом является безопасность и комплаентность терапии. Опыт применения данных препаратов позволяет надеяться на расширение показаний к их использованию в перинатологии.

Polyoxidonium and hepon at treatment of chronic urogenital chlamydia at pregnancy planning

S.Y. Yuriev, I.D. Evtushenko, L.M. Ogorodova, A.A. Radionchenko

Here the effectiveness of immunopotentiator hepon and polyoxidonium was studied in complex with application in chronic urogenital chlamydia treatment in women. The high indicatives of etiological recovery were registered — 98% to hepon and to polyoxidonium — 93%. The clinical effectiveness was formed 91 and 94%, correspondingly. Taking into consideration the mechanism of activity of these preparations, their usage in complex with antibiotic therapy is optimal in preparing patients for pregnancy. Further analysis of the mechanism of influence of the presented preparation on local immune status and possibility of their application in perinatology is necessary.

Литература

1. Алленов С.Н. Иммунологические аспекты применения полиоксидония в комплексной терапии осложненного урогенитального хламидиоза / С.Н. Алленов, О.Л. Иванов // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2002. — № 2. — С. 58-61.
2. Васильев М.М. Оценка эффективности применения иммуномодулятора Гепон в сочетании с антибиотиком: Методические рекомендации ГУ ЦНИКВИ МЗ РФ / М.М. Васильев, О.А. Бурцев. — М., 2002. — 26 с.

3. Гомберг М.А. Иммунологические подходы к лечению больных хронической персистирующей хламидийной инфекцией / М.А. Гомберг, А.М. Соловьев // ЗППП — 1996. — № 4. — С. 32-37.

4. Евсюкова И.И. Актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения хламидийной инфекции у новорожденных детей / И.И. Евсюкова, Е.Н. Патрушева, А.М. Савичева // Акушерство и гинекология. — 1995. — № 1. — С. 31-35.

5. Иммуноадьювантное действие структурных гомологов иммуномодулятора гепона / А.В. Катлинский, Р.И. Атауллаханов, Р.Д. Холмс и др. // Иммунология. — 2003. — № 1. — С. 34-39.

6. Показатели иммунного статуса у часто болеющих детей с хламидийной и микоплазменной инфекциями / В.Ф. Учайкин, В.В. Малиновская, О.В. Кладова, Ф.С. Харламова // Материалы 3 съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. — М., — 2000. — С. 270-271.

7. Савичева А.М. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия / А.М. Савичева, М.А. Башмакова / Под ред. Э.К. Айламазяна. — Н. Новгород, 1998. — 182 с.

8. Трунов А.Н. Патогенетические принципы иммунореабилитации при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях / А.Н. Трунов // Аллергология и иммунология. — 2001. — Т. 2. — № 1. — С. 105-109.

9. Хаитов Р.М. Основные принципы иммуномодулирующей терапии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 2000. — № 1. — С. 31-33.

10. Immunity to Murine Chlamydia trachomatis Genital Tract Reinfection Involves B Cells and CD4⁺ T Cells but Not CD8⁺ T Cells / S.G. Morrison, Hua Su, H.D. Caldwell, R.P. Morrison // Infection and Immunity. — 2000. — Vol. 68. — № 1. — P. 6979-6987.

11. King A. Co-stimulation of human decidual natural killer cells by interleukin-2 and stromal cells / A. King, L. Gardner L., Loke Y.W. // Human Reproduction. — 1999. — № 14 (3). — P. 656-663.

12. Morrison R.P. Gene knockout mice establish a primary protective role for major histocompatibility complex class II-restricted responses in Chlamydia trachomatis genital tract infection / R.P. Morrison, K. Feilzer, D.B. Tumas // Infection and Immunity. — 1995. — Vol. 63. — № 12. — P. 4661-4668.

13. Numazaki K. Current problems of perinatal Chlamydia trachomatis infections / K. Numazaki // J. Immune Based Ther. Vaccines. — 2004. — Vol. 13. — № 2 (1). — P. 4.

14. Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study / S. Butts, M. Sammel, A. Hummel et al. // Fertil Steril. — 2003. — № 80 (6). — P. 1340-1344.

15. Witkin Steven S. Proliferative response to conserved epitopes of the Chlamydia trachomatis and human 60-kilodalton heat-shock proteins by lymphocytes from women with salpingitis / Witkin Steven S., Jeremias J., Toth M., Ledger W.J. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 171. — № 2. — P. 455-460.