

Иммуноглобулин человека антихламидийный в комплексном лечении урогенитального хламидиоза

А.Д. Дюдюн, Н.Н. Полион, В.К. Захаров, Н.И. Ющишин, А.А. Франкенберг, Ю.Ф. Полковников, С.А. Дюдюн, С.В. Захаров

Днепропетровская государственная медицинская академия Днепропетровский национальный университет
Запорожский государственный медицинский университет

За последние годы хламидийная инфекция как причинный фактор различных заболеваний человека является объектом всестороннего изучения. Число лиц, инфицированных хламидиями, возрастает из года в год во всем мире. В связи с широким распространением, превышающим частоту гонореи, многочисленными и нередко тяжелыми осложнениями, которые влияют на репродуктивную функцию, течение беременности и рождение здорового новорожденного, а также в связи с трудностью диагностики и терапии, справедливо урогенитальный хламидиоз занимает должное место среди актуальных проблем международного здравоохранения. По оценке ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется более 89 млн. новых случаев хламидиоза [1, 2].

Хламидии представлены своеобразной группой патогенных облигатных внутриклеточных грамотрицательных микроорганизмов, обладающих сходными антигенными, морфологическими и биохимическими характеристиками. Отсутствие у данных микроорганизмов биоэнергетических систем, способных синтезировать жизненно важные соединения, компенсируется уникальным циклом внутриклеточного паразитирования. Мельчайшие спорообразные элементарные тельца не имеют аналогов среди бактерий, фильтруются через бактериальные фильтры и не растут на искусственных питательных средах. Данные электронной микроскопии и ряд биохимических признаков бесспорно доказывают принадлежность хламидий к грамотрицательным бактериям, но отсутствие многих метаболических механизмов, необходимых для самостоятельного размножения, определяют ряд особенностей: обязательное внутриклеточное энергозависимое паразитирование, уникальный цикл развития, сохранение морфологических особенностей на протяжении жизненного цикла, чувствительность к ряду антибиотиков широкого спектра действия, наличие общего родоспецифического антигена [3, 4].

В настоящее время насчитывается более 20 нозологических заболеваний, связанных с хламидийной инфекцией, обусловленной *C. trachomatis*. Спектр клинических проявлений хламидийной инфекции включает большое количество синдромов и патологических состояний, которые зависят от времени инфицирования, локализации очагов поражения, выраженности местных и общих реакций макроорганизма [5].

Одним из важных вопросов проблемы урогенитального хламидиоза является отсутствие четкого представления о состоянии иммунной системы у больных. По мнению некоторых авторов, естественный генетически обусловленный иммунитет при хламидийной инфекции человека отсутствует. Очевидно также, что перенесенное заболевание не создает стойкого иммунитета. Несмотря на мнение, что при строго локализованных формах урогенитальной инфекции с огра-

ниченным распространением воспалительного процесса вряд ли возможна интенсивная антигенная стимуляция хламидиями иммунной системы, так как они обладают слабой иммуногенной активностью. Макроорганизм в ответ на инфицирование хламидиями мочеполовой системы включает ряд механизмов клеточного и гуморального иммунитета, используя на первом этапе факторы неспецифической защиты. Среди факторов неспецифической антимикробной защиты организма фагоцитоз и система комплемента являются основными. Исследования многих авторов свидетельствуют о том, что фагоцитарная система у больных хламидиозом функционирует недостаточно эффективно [6, 7].

Возросшее внимание клиницистов к хламидийной инфекции объясняется не только эпидемиологическими показателями, но и увеличением числа тяжелых осложнений. Мало- или бессимптомность течения хламидийной инфекции приводит к длительному паразитированию возбудителя, что представляет большую опасность для здоровья больных, приводя к возникновению ряда осложнений. Наиболее частыми из них являются: у мужчин – эпидидимит, простатит, бесплодие, Болезнь Рейтера-Фиссинджера-Леруа; у женщин – сальпингит, сальпинго-оофорит, периаппендицит, пельвиоперитонит, перигепатит и другие [8].

По данным большинства авторов рост числа случаев воспалительных заболеваний органов мочеполового тракта (ВЗОМТ) коррелирует с частотой инфицированности хламидийной инфекцией, что служит доказательством ведущей роли *Chlamydia trachomatis* в возникновении данной патологии. ВЗОМТ представляет собой сложную и плохо еще изученную проблему, которая может приводить к развитию таких осложнений, как бесплодие, внематочная беременность, синдром боли в тазовой области и нарушение менструального цикла.

Высокая частота инфицирования урогенитального тракта беременных женщин (3-15%) оказывается причиной возникновения перинатальных инфекций. Наиболее часто инфицирование новорожденных происходит при прохождении через инфицированные родовые пути матери. Однако существующие данные указывают на возможность внутриутробного инфицирования плода. Это подтверждается наличием хламидийной инфекции при извлеченных плодах с помощью кесарева сечения до разрыва плодного пузыря, а также случаями выявления внутриутробной пневмонии у плодов, погибших как внутриутробно, так и у новорожденных.

Все вышеизложенное указывает на значительную актуальность хламидийной инфекции, своевременной диагностики и проведения высокоэффективной терапии.

Несмотря на постоянно появляющиеся новые методические рекомендации, наличие рекомендуемых ВОЗ схем и

препаратов, лечение хламидийной инфекции остается сложным и проблематичным вопросом.

Основным камнем преткновения в лечении урогенитального хламидиоза являются рецидивы заболевания. По данным авторов, применявших различные высокоактивные противохламидийные препараты, частота их колеблется от 2 до 50% и выше. Учитывая внутриклеточное паразитирование хламидий, выбор этиотропных препаратов, активных в отношении этого микроорганизма, ограничивается только теми, которые способны накапливаться внутриклеточно. Маркер-тестом этиотропных препаратов в лечении урогенитального хламидиоза являются: доксициклин, азитромицин, фторхинолон.

Однако только антибиотико-монотерапия урогенитального хламидиоза, из-за сложного жизненного цикла хламидий, очень часто бывает малоэффективной.

Отсутствие чувствительности элементарных телец хламидий к антибиотикам и чувствительность к цитокинам, антителам (иммуноглобулинам) и комплементу, а также неполноценность и неадекватность функционирования иммунной системы [8], являются основанием для включения в патогенетическое лечение иммуноглобулина направленного действия – гипериммунного специфического антихламидийного иммуноглобулина, действующем веществом которого является иммуноглобулин G, специфичный по отношению к *C. trachomatis*. Направленное действие иммуноглобулина заключается в его способности нейтрализовать элементарные тельца *C. trachomatis*. Связывание с элементарными тельцами приводит к образованию иммунного комплекса, который теряет способность прикрепляться к поверхностным рецепторам эпителиальных клеток, что вызывает прерывание жизненного цикла *C. trachomatis*.

Кроме того, антихламидийный иммуноглобулин повышает неспецифическую резистентность организма благодаря способности IgG усиливать фагоцитарную активность лейкоцитов и продукцию тромбоцитов в костном мозге, активировать клетки-киллеры и систему комплемента по классическому типу. Иммуномодулирующее влияние реализуется также тем, что IgG ингибирует пролиферацию В-лимфоцитов и дифференциацию трансформированных В-лимфоцитов, практически не влияя на созревшие В-клетки, которые секретируют антитела.

Поэтому применение иммуноглобулинов является очень перспективным в лечении инфекционных агентов с внутриклеточным паразитированием и наличием инвазивных внеклеточных форм в жизненном цикле их развития.

Таким образом, несмотря на наличие множества препаратов, методик лечения урогенитального хламидиоза, актуальность проблемы остается прежней, и для решения ее необходимо усовершенствование и разработка новых методов лечения с учетом всех звеньев развития заболевания, его осложнений и последствий.

В своей работе мы решили оценить эффективность применения Иммуноглобулина Человека Антихламидийного производства ЗАО «Биофарма»(Украина) в комплексной терапии больных урогенитальным хламидиозом и разработать рекомендации для применения препарата в практической деятельности врачей, занимающихся данной проблемой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 116 больных с урогенитальным хламидиозом в возрасте от 17 до 38 лет (мужчин – 77, женщин – 39). Комплексное обследование наблюдаемых больных включало общеклинические исследования и исследования, направленные на диагностику урогениталь-

ных инфекций, которые проводили согласно пособию для врачей-лаборантов «Уніфікація лабораторних методів дослідження» [9]. Дополнительно всем больным проводилось исследование функционального состояния желудочно-кишечной системы, уровня микробиоценоза, иммунного статуса и дезинтоксикационных возможностей макроорганизма. Для уточнения локализации, особенностей и характера патологических изменений мужчинам проводилась сухая уретроскопия, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, семенных пузырьков, мочевого пузыря. Женщинам проводили ультразвуковое исследование органов малого таза, мочевого пузыря и почек, а также расширенную кольпоскопию.

После проведенного обследования больные были распределены на четыре группы по 29 пациентов в каждой, аналогичные по этиологическому и топическому диагнозу, а также по возрастному цензу.

Комплексное лечение всем больных урогенитальным хламидиозом проводилось поэтапно. На первом этапе лечение было направлено на детоксикацию и коррекцию явлений дисбактериоза, которое проводили по общепринятым методикам. На втором этапе назначали последовательно этиотропные препараты, гепатопротекторы, ферментные препараты.

Для санации трихомонадной инвазии больным назначали орнидазол по 500 мг внутривенно капельно 2 раза в сутки, первые 5 дней. С 6-го дня назначали орнидазол по 1 таблетке (500 мг) 2 раза в сутки, 10 дней.

После контроля санации трихомонадой инфекции больным первой и третьей групп последовательно назначали доксициклин и гатифлоксацин, а второй и четвертой – доксициклин и азитромицин по общепринятым методикам. Больным третьей и четвертой групп дополнительно назначали Иммуноглобулин Человека Антихламидийный по 1,5 мл (одна доза) внутримышечно через день – десять введений на курс лечения (табл. 1).

Препарат Иммуноглобулин Человека Антихламидийный представляет собой иммунологично активную белковую фракцию, которая выделяется из сыворотки или плазмы крови человека. Препарат производится ЗАО «Биофарма» (Украина) по 1,5 мл (1 доза) или 3,0 мл (2 дозы) в ампулах № 10 и № 5. Основным действующим началом препарата является наличие специфического иммуноглобулина G к *C. trachomatis*. Механизм действия препарата обусловлен образованием иммунного комплекса антиген+антитело с включением звеньев неспецифических факторов защиты макроорганизма. Параллельно иммуноглобулины оказывают общий иммуномодулирующий эффект на различные звенья иммунитета, повышая иммунную готовность и резистентность организма человека.

Таблица 1

Распределение пациентов по группам в соответствии с получаемой схемой лечения

Группы пациентов (n=29)	Схемы лечения
Первая	Доксициклин и гатифлоксацин
Вторая	Доксициклин и азитромицин
Третья	Доксициклин и гатифлоксацин + Иммуноглобулин Человека Антихламидийный
Четвертая	Доксициклин и азитромицин + Иммуноглобулин Человека Антихламидийный

Таблица 2

Данные контроля излеченности хламидиоза у пациентов, получавших различные схемы терапии

Группы пациентов (n=29)	Абс.	%
Первая	26	89,7
Вторая	25	86,2
Третья	28	96,6
Четвертая	27	93,1

Местное лечение проводилось дифференцировано на основании этиологического и топического диагнозов, а также характера резидуальных явлений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате комплексного обследования наблюдаемых нами больных урогенитальный хламидиоз, как моно-инфекция, диагностирован только у 10 (9,0%). Смешанная инфекция, в различных ассоциациях, выявлена у 101 (91,0%) обследованного больного. Наиболее частым сочетанием инфекционных агентов у обследуемых больных была хламидийно-трихомонадная ассоциация, которую выявили у 64,4%. Среди других составных микст-инфекции выявлены: микоплазмоз – у 30,5%, бактериальный вагиноз – у 23,4%, а также значительный процент сапрофитной и условно-патогенной микрофлоры.

Степень нарушений микробиоты кишечника, которую констатировали по изменению количественного содержания бифидобактерий, лактобактерий, кишечной палочки, условно-патогенных микроорганизмов и их ферментативной активности. У подавляющего числа обследуемых больных выявлены изменения количественного состава и качественной характеристики бактериобиоты кишечника, что указывает на различную степень дисбактериоза и необходимость проведения его коррекции.

Обследование функционального состояния желудочно-кишечного тракта позволило установить различные степени нарушений, которые зависели от возраста больных, наличия вредных привычек, особенностей образа жизни, наличия сопутствующей и перенесенной патологии.

Со стороны иммунной системы, у наблюдаемых больных выявлено статистически значимое снижение специфических и гуморальных факторов защиты.

Субъективные и объективные клинические проявления урогенитальной инфекции носили мало- или асимптомный характер, а воспалительный процесс распространялся, как минимум, на две топографические зоны. Клинические проявления урогенитального хламидиоза, как моно-, так и в ассоциации с другими инфекциями, были в виде уретритов, кольпитов, скенитов, эндоцервицитов, эктопии слизистой шейки матки у женщин и уретритов, тизонитов, простатитов, везикулитов, морганитов, литтреитов, инфильтратов слизистой уретры – у мужчин.

Контроль санации протозойной инвазии больных проводили после окончания лечения урогенитального трихомониаза. После полной санации трихомониаза назначали этиопатогенетическое лечение урогенитального хламидиоза с последующим контролем эффективности проводимой терапии.

Результаты проведенного нами наблюдения показали хорошую переносимость предложенного нами комплексного лечения урогенитального хламидиоза с применением Иммуноглобулина Человека Антихламидийного. Побочных действий во время применения данного специфического иммуноглобулина среди наблюдаемых больных не установлено, отмены препарата или коррекции дозы и режима введения не было.

Клинико-микробиологический контроль эффективности проведенного лечения урогенитального хламидиоза осуществлялся через 1-2 месяца после завершения специфической терапии.

Клиническое и микробиологическое выздоровление после проведенной комплексной терапии среди больных первой и второй клинических групп наступило соответственно у

26 (89,7%) и у 25 (86,2%).

У больных третьей и четвертой групп, где в комплексе проводимой терапии дополнительно назначался Иммуноглобулин Человека Антихламидийный, клиническое и микробиологическое выздоровление наступило соответственно у 28 (96,6%) и у 27 (93,1%) пациентов (табл. 2).

Таким образом, проведенное нами наблюдение показало высокую эффективность предложенного комплексного лечения урогенитального хламидиоза. Высокая эффективность, хорошая переносимость, отсутствие токсического действия позволяют рекомендовать Иммуноглобулин Человека Антихламидийный для широкого использования во врачебной практике в комплексной терапии урогенитального хламидиоза.

ВЫВОДЫ

1. При применении Иммуноглобулина Человека Антихламидийного в комплексе лечения урогенитального хламидиоза отмечена его высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость.
2. Включение Иммуноглобулина Человека Антихламидийного в комбинацию с антибактериальными препаратами существенно снижает риск развития антибиотикорезистентных штаммов хламидий.
3. На основании полученных результатов считаем целесообразным рекомендовать применение данного препарата в практической деятельности врачей, занимающихся проблемой хламидийных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глазкова Л.К., Герасимова Н.М. Современные аспекты лечения хламидийной инфекции. ЗППП 1996; 4: 9–13.
2. Исаков В.А., Коваленко А.Л., Алексеева Л.Е., Ермоленко Д.К., Руденко В.И., Ермоленко Е.И. Циклоферон: Применение в терапии урогенитального хламидиоза и герпетической инфекции: Руководство для врачей. СПб; 1997.
3. Дюдюн А.Д. Комплексно-дифференцированная терапия і диспансеризация хворих з рецидивами урогенітальних інфекцій (хламідіоз, трихомоніаз, уреаплазмоз, кандидоз, бактеріальний вагіноз): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К; 2003.
4. Мавров И.И. Хламидийные инфекции урогенитального тракта. В: Венерические болезни. М: Медицина; 1996: 390–412.
5. Мартынова В.Р., Машкилейсон А.С., Гомберг М.А., Еременко С.Н. Эпидемиология, клиника, диагностика и лечение хламидийных инфекций, токсоплазмоза и ЦМВ: Методические рекомендации. М; 1996.
6. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Некрасов А.В. Иммунотерапия при хроническом персистирующем урогенитальном хламидиозе. ЗППП 1997; 4: 34–39.
7. Дашук А.М., Черникова Л.И., Чипиженко В.А. Клайдид в комплексном лечении урогенитального хламидиоза. Тези доп. симп. "Етіологія, імунопатогенез, діагностика та лікування хламідіозу. К; 2000: 11.
8. Мавров Г.И. Реактивные артриты в венерологии – современное состояние проблемы. Журнал дерматологии и венерологии 1997; 1: 18–21.
9. Мавров І.І., Белозоров О.П., Тацькая Л.С. та ін. Уніфікація лабораторних методів дослідження. Х: Факт; 2000.