

Особенности терапии устойчивых форм хламидийной инфекции

М.Э. Запольский, М.Н. Лебедюк, Н.Б. Прокофьева, А.В. Добровольская

Одесский национальный медицинский университет

Цель исследования: анализ эффективности лечения устойчивых форм урогенитального хламидиоза при использовании сочетания антибактериальной терапии с индуктором эндогенного интерферона Оверином.

Материалы и методы. Были обследованы 38 мужчин с урогенитальным хламидиозом в сочетании с хроническим простатитом. Пациенты были разделены на группы. В основную группу вошли 20 больных, в группу сравнения – 18 пациентов, в группу контроля – 20 практически здоровых мужчин. Всем пациентам до и после лечения проводили контроль клинических, биохимических, иммунологических показателей крови. Пациенты основной группы (n=20) получали антибактериальную терапию в сочетании с Оверином (250 мг внутримышечно 1 раз в сутки, через день, всего 10 инъекций). Пациенты группы сравнения (n=18) получали стандартную терапию доксициклином по 200–400 мг в сутки на протяжении 14 дней.

Результаты. После проведенной терапии урогенитального хламидиоза иммунные показатели крови улучшились в большей степени у пациентов, получавших индуктор эндогенного интерферона. Контроль излеченности пациентов, принимавших участие в исследовании, проводили через 30 и 60 дней после окончания этиотропной терапии. У пациентов основной группы, дополнительно получавших Оверин, элиминация возбудителя была достигнута в 95% случаев, в группе сравнения этот показатель составил 88,8%. Через 30 дней после проведенной терапии только у 2 (10%) пациентов основной группы сохранялся дизурический синдром, тогда как в группе сравнения учащение мочеиспускания было отмечено у 6 (33,3%) пациентов. Хроническая боль в органах малого таза после проведенной терапии сохранялась у 1 (5%) пациента основной группы и у 3 (16,6%) пациентов группы сравнения.

Заключение. Применение Оверина в сочетании с антибактериальными средствами повышает эффективность терапии устойчивых форм урогенитального хламидиоза и ускоряет регресс дизурических явлений и болевого синдрома в органах малого таза, ассоциированных с хроническим простатитом. Оверин хорошо переносится пациентами и не оказывает клинически значимых побочных эффектов.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, антибактериальная терапия, Оверин.

Сегодня урогенитальный хламидиоз является одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем. Согласно статистическим данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируют до 90 млн впервые выявленных случаев хламидийной инфекции [1, 3, 6].

Основными причинами интенсивного роста инфекции являются бессимптомное или малосимптомное носительство, несвоевременная регистрация новых форм заболевания, низкая эффективность терапии и рост устойчивых (резистентных к антибиотикам) форм заболевания. В распространении инфекции значительную роль играют невыявленные, малосимптомные, неправильно леченные формы урогенитального хламидиоза [2, 4, 8].

В последние десятилетия сохраняется высокая частота осложнений урогенитального хламидиоза в виде реактивного артрита, симптома Рейтера, хронической абдоминальной боли, невынашивания беременности, патологии новорожденных и др. Увеличилась частота хламидийных сальпингитов, нередко приводящих к перитонеальному бесплодию. Хламидии также влияют на внутриутробное развитие плода, исход родов и течение послеродового периода. У детей, рожденных от матерей, больных урогенитальным хламидиозом, в 40–60% случаев выявляют клинические проявления хламидийной инфекции [1, 3, 5, 9].

Постинфекционный иммунитет при хламидиозе кратковременный и нестойкий, в связи с этим в группах риска нередки случаи реинфекции. Особую настороженность вызывает повышение восприимчивости к ВИЧ-инфекции в группе лиц с урогенитальным хламидиозом [3, 7].

Урогенитальный хламидиоз наиболее распространен у молодых людей в возрасте от 20 до 30 лет, то есть в период наиболее высокой сексуальной и репродуктивной активности, что увеличивает риск бесплодия у инфицированных пар и демографический риск-маркер среди женщин во всем мире [1, 5, 6].

Таким образом, проблема урогенитального хламидиоза имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение. Рост экономических затрат на лечение бесплодия, хронического болевого синдрома, постхламидийных осложнений стимулирует поиск новых доступных и высокоэффективных средств лечения хламидиоза.

Ведущую роль в иммунопатогенезе инфекции играют нарушения процессов распознавания возбудителя и его способность «ускользнуть» от факторов клеточного и гуморального иммунитета. Выработываемый хламидийной инфекцией белок теплового шока HSP идентичен такому же белку клеток хозяина. Таким образом, наблюдается антигенная мимикрия, утрачивается способность иммунной системы макроорганизма распознавать антигены возбудителя. Именно белок HSP вызывает иммунопатологический тип иммунного ответа при хламидиозе, ингибируя слияние фагосом с лизосомами и подавляя фагоцитарную активность. При этом рост хламидий в моноцитах приостанавливается в промежуточном состоянии на стадии между элементарными и ретикулярными тельцами [4, 8, 10].

Увеличению устойчивых форм хламидийной инфекции способствуют использование субтерапевтических доз антибиотиков, снижение терапевтических доз интерферонов и их индукторов, дефицит эссенциальных аминокислот и др.

Несмотря на постоянно появляющиеся новые протоколы лечения хламидиоза, терапия инфекции остается не полностью решенной проблемой. Внутриклеточное паразитирование хламидий делает ее недоступной для большинства антибактериальных препаратов. Последние несколько десятилетий к числу наиболее эффективных этиотропных средств лечения хламидиоза относят тетрациклины, макролиды, фторхинолоны (последние, за исключением гемифлоксацина, применяются все реже) [2, 6, 9].

Динамика иммунологических показателей до и после лечения хламидийной инфекции

Показатель	Контрольная группа	Основная группа		Группа сравнения	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АСФ (10^9 /л)	1,2±0,03	0,89±0,03	1,13±0,05	0,91±0,02	0,94±0,02
IgG (г/л)	9,35±1,4	7,12±1,9	9,57±1,5	7,9±1,8	8,4±1,6
IgM (г/л)	1,51±0,5	1,71±0,4	1,42±0,9	1,63±0,7	1,74±0,3
ЛТИ (N6-7)	6,1±0,3	7,2±0,4	6,7±0,3	7,4±0,3	7,3±0,6
ИН (N1,5-4)	2,41±0,2	3,5±0,7	2,37±0,5	3,33±0,8	3,71±0,8
ЦИК (400 НМ)	8,5±0,3	9,9±0,8	9,1±0,2	9,5±0,5	9,6±0,7

Примечания: различия достоверны по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

АСФ – адгезивная способность фагоцитов, ЛТИ – лейкотоксический индекс, ИН – индекс напряженности, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

Вместе с тем участились случаи гетеротопической резистентности к тетрациклину и азитромицину, возросло количество побочных реакций, связанных с фототоксическими эффектами доксициклина и фторхинолонов. Применение противохламидийных средств многократными курсами в низких терапевтических дозах привело к появлению штаммов резистентных мутантов и значительному снижению эффективности антибактериальной монотерапии хламидийной инфекции [3, 4, 9].

В последние годы большой интерес представляют средства эндогенной «интерферонизации» (СЭИ), действие которых основано на стимуляции генов интерферона (ИНФ), находящихся практически во всех клетках человеческого организма. Применение СЭИ позволяет избежать недостатков интерферонотерапии и является полноценной заменой препаратам экзогенного интерферона. При этом синтез собственного интерферона является более физиологичным, чем постоянное введение больших доз ИНФ извне, не формируются антитела к синтезируемым молекулам, обеспечивается пролонгированная продукция эндогенного интерферона в физиологических дозах [4, 7, 11].

Среди индукторов интерферона по уровню безопасности, переносимости, широте терапевтических эффектов одно из лидирующих мест занимает Оверин (натрия оксогидроакридинилацетат).

Известно, что препарат Оверин оказывает комплексное воздействие на иммунную систему и организм человека в целом:

- активирует выработку интерферона Т-хелперами;
- стимулирует активность естественных киллеров;
- повышает активность полиморфноядерных лейкоцитов;
- нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток;
- предупреждает постинфекционное ослабление клеточного синтеза РНК;
- снижает продукцию фактора некроза опухоли (опосредованный противовоспалительный эффект);
- способствует улучшению общего состояния больных с острыми и хроническими инфекционными процессами [4, 10].

Препарат Оверин оказывает положительный эффект при лечении устойчивых форм инфекций, передающихся половым путем, и в частности хламидиоза.

Цель исследования: анализ эффективности лечения устойчивых форм урогенитального хламидиоза при сочетании антибактериальной терапии с индуктором эндогенного интерферона Оверином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением в течение 2017 г. и 6 мес 2018 г. находились 38 пациентов мужского пола с урогенитальным хламидиозом в сочетании с хроническим простатитом. При этом все пациенты группы наблюдения ранее получали терапию по поводу хламидийной инфекции, не давшую положительного результата.

Критерии включения в исследование:

- наличие хламидийной инфекции;
- дизурические явления;
- наличие болевого синдрома в органах малого таза, ассоциированного с хроническим простатитом.

Пациенты были разделены на группы. В основную группу вошли 20 больных, в группу сравнения – 18 пациентов. Еще 20 практически здоровых лиц вошли в группу контроля. Всем пациентам, находившимся под наблюдением, до и после лечения проводили контроль клинических, биохимических, иммунологических показателей крови.

В схему лечения пациентов основной группы кроме антибактериального средства (доксициклин по 200–400 мг в сутки в зависимости от массы тела, длительность приема – 14 дней) дополнительно включали Оверин по 250 мг через день внутримышечно, всего 10 инъекций.

Пациенты группы сравнения получали стандартную терапию доксициклином по 200–400 мг в сутки (в зависимости от массы тела) на протяжении 14 дней.

Все пациенты, находившиеся под нашим наблюдением, параллельно применяли пробиотики и гепатопротекторы.

Основными критериями оценки эффективности лечения хламидиоза являлись:

- элиминация возбудителя, двукратно подтвержденная лабораторными тестами (ПЦР, ИФА);
- сроки исчезновения дизурических симптомов, хронической тазовой боли;
- стабилизация иммунологических показателей (адгезивная способность фагоцитов, лейкотоксического индекса, уровня циркулирующих иммунных комплексов, индекса напряженности, иммуноглобулинов М и G).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ иммунологических показателей, проведенный до начала лечения хламидийной инфекции, свидетельствовал о наличии иммунной дисфункции у пациентов основной группы и группы сравнения. Так, и в первой, и во второй группах отмечено снижение адгезивной способности фагоцитов (АСФ) до $0,89 \pm 0,03 \times 10^9$ /л и $0,91 \pm 0,02 \times 10^9$ /л соответственно (у пациентов контрольной группы – $1,2 \pm 0,03$). Выявлено умеренное повышение индекса напряженности у лиц

Оценка эффективности лечения урогенитального хламидиоза у пациентов основной и сравнительной групп, %

Группа	Элиминация хламидий после лечения	Дизурический синдром в первые дни после лечения	Дизурический синдром через 30 дней после лечения	ХБМТ в первые дни после лечения	ХБМТ-синдром через 30 дней после лечения
Основная группа, n=20	19 (95%)	15 (75%)	2 (10%)	13 (65%)	1 (5%)
Контрольная группа, n=18	16 (88,8%)	13 (72%)	6 (33,3%)	11 (61,1%)	3 (16,6%)

Примечание: ХБМТ – хроническая боль малого таза.

основной группы до $3,5 \pm 0,7$, в группе сравнения – $3,33 \pm 0,8$, а также лейкотоксического индекса (ЛТИ) до $7,2 \pm 0,4$ и $7,4 \pm 0,3$ соответственно. Отмечено повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (по сравнению со средними значениями группы контроля – $8,5 \pm 0,3$) у пациентов основной группы $9,9 \pm 0,8$ и умеренное повышение данного показателя у пациентов сравнительной группы до $9,5 \pm 0,5$.

Выявлено снижение уровня иммуноглобулина G как в основной, так и в сравнительной группах. До лечения показатели IgG составили $7,12 \pm 1,9$ и $7,9 \pm 1,8$ соответственно (в группе контроля – $9,35 \pm 1,4$). Колебания уровня иммуноглобулинов свидетельствуют о снижении гуморальной активности В-лимфоцитов на фоне хронического инфекционного процесса.

Эффективная коррекция данной иммунной дисфункции возможна при использовании индукторов эндогенного интерферона и в частности Оверина (табл. 1).

После проведенной терапии урогенитального хламидиоза иммунные показатели крови улучшились в большей степени у пациентов, получавших индуктор эндогенного интерферона. Так, в основной группе адгезивная способность фагоцитов (АСФ) повысилась до $1,13 \pm 0,05 \times 10^9$ /л, что максимально приблизилось к показателям контрольной группы ($1,2 \pm 0,03 \times 10^9$ /л). В группе сравнения этот показатель составил $0,94 \pm 0,02 \times 10^9$ /л. Отмечено также снижение ЛТИ у пациентов основной группы до $6,7 \pm 0,3$. При этом у пациентов группы сравнения ЛТИ сохранялся высоким и после лечения ($7,3 \pm 0,6$). Использование СЭИ у пациентов основной группы способствовало нормализации индекса напряженности ($2,37 \pm 0,5$), тогда как у пациентов сравнительной группы этот показатель изменился незначительно и составил $3,71 \pm 0,8$.

Контроль излеченности пациентов, принимавших участие в исследовании, проводили через 30 и 60 дней после окончания этиотропной терапии. Для этого выполняли

иммуноферментный анализ и амплификационные методы диагностики. У пациентов основной группы, дополнительно получавших индуктор эндогенного интерферона, элиминация возбудителя была достигнута в 95% случаев, в группе сравнения этот показатель составил 88,8% (табл. 2).

Через 30 дней после проведенной терапии только у 2 (10%) пациентов основной группы сохранялся дизурический синдром, тогда как в группе сравнения учащение мочеиспускания было отмечено у 6 (33,3%) пациентов. Хроническая боль в органах малого таза после проведенной терапии сохранялась у 1 (5%) пациента основной группы и у 3 (16,6%) пациентов группы сравнения.

Таким образом, применение антибактериальной терапии в сочетании с Оверином ускорило регресс дизурического синдрома и хронической боли в органах малого таза.

Все пациенты, находившиеся под нашим наблюдением, хорошо переносили комплексную терапию с применением Оверина. Единичные побочные эффекты в виде болезненности, гиперемии в зоне введения инъекции не требовали отмены препарата и самостоятельно разрешались в течение нескольких часов.

ВЫВОДЫ

1. Использование Оверина при лечении урогенитального хламидиоза является этиопатогенетически обоснованным, позволяет ингибировать внутриклеточное развитие инфекции за счет пролонгированного синтеза эндогенного интерферона в физиологических дозах.

2. Применение Оверина в сочетании с антибактериальными средствами повышает эффективность терапии устойчивых форм урогенитального хламидиоза и ускоряет регресс дизурических явлений и болевого синдрома в органах малого таза, ассоциированных с хроническим простатитом.

3. Оверин хорошо переносится пациентами и не оказывает клинически значимых побочных эффектов.

Особливості терапії стійких форм хламідійної інфекції М.Е. Запольський, М.М. Лебедюк, Н.Б. Прокоф'єва, А.В. Добровольська

Мета дослідження: аналіз ефективності лікування стійких форм урогенітального хламідіозу при застосуванні поєднання антибактеріальної терапії з індуктором ендогенного інтерферону Оверін.

Матеріали та методи. Були обстежені 38 чоловіків з урогенітальним хламідіозом у поєднанні з хронічним простатитом. Пацієнти були розподілені на групи. До основної групи увійшли 20 хворих, у групу порівняння – 18 пацієнтів, у групу контролю – 20 практично здорових чоловіків. Усім пацієнтам до і після лікування проводили контроль клінічних, біохімічних, імунологічних показників крові. Пацієнти основної групи (n=20) отримували антибактеріальну терапію у поєднанні з Оверином (250 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу, через день, всього 10 ін'єкцій). Пацієнти групи порівняння отримували стандартну терапію доксицикліном по 200–400 мг на добу протягом 14 днів.

Результати. Після проведенної терапії урогенітального хламідіозу імунні показники крові покращилися більшою мірою у

пацієнтів, які отримували індуктор ендогенного інтерферону. Контроль одужання пацієнтів, які брали участь у дослідженні, проводили через 30 і 60 днів після закінчення етіотропної терапії. У пацієнтів основної групи, які додатково отримували Оверін, елімінація збудника була досягнута в 95% випадків, у групі порівняння цей показник становив 88,8%. Через 30 днів після проведенної терапії тільки у 2 (10%) пацієнтів основної групи зберігався дизуричний синдром, тоді як у групі порівняння частішого сечовипускання було відзначено у 6 (33,3%) пацієнтів. Хронічний біль в органах малого таза після проведенної терапії зберігався в 1 (5%) пацієнта основної групи і у 3 (16,6%) пацієнтів групи порівняння.

Заключення. Застосування Оверіну в поєднанні з антибактеріальними засобами підвищує ефективність терапії стійких форм урогенітального хламідіозу і прискорює регрес дизуричних явищ і болювого синдрому в органах малого таза, асоційованих з хронічним простатитом. Оверін добре переноситься пацієнтами і не чинить клінічно значущих побічних ефектів.

Ключові слова: урогенітальний хламідіоз, антибактеріальна терапія, Оверін.

Features of therapy of resistant forms of chlamydial infection

M.E. Zapolsky, M.M. Lebedyuk, N.B. Prokofiev, A.V. Dobrovolskaya

The objective: the analysis of the effectiveness of treatment of resistant forms of urogenital chlamydia in using a combination of antibiotic therapy with an inducer of endogenous interferon Overin.

Materials and methods. 38 men with urogenital chlamydiosis, in combination with chronic prostatitis, were examined. Patients were divided into groups. The main group included 20 patients, in the comparison group – 18 patients, in the control group – 20 practically healthy men. All patients before and after treatment were monitored for clinical, biochemical, immunological parameters of blood. The main group (20 patients) received antibacterial therapy in combination with Overin (250 mg IM once a day, every other day, only 10 injections). Patients in the comparator group received standard doxycycline therapy of 200–400 mg per day for 14 days.

Results. After the treatment of urogenital chlamydia, the immune parameters of the blood improved to a greater extent in patients receiving an endogenous interferon inducer. Control of cure of patients who participated in the study was performed 30 and 60 days after the completion of etiologic therapy. In patients of the main group who additionally received Overin, elimination of the pathogen was achieved in 95% of cases, in the comparison group this indicator was 88.8%. 30 days after the treatment, only 2 (10%) patients in the main group maintained dysuric syndrome, while in the group comparing the increase in urination was noted in 6 (33.3%) patients. Chronic pain in the pelvic organs after treatment was maintained in 1 (5%) of the patients in the primary group and in 3 (16.6%) patients in the comparison group.

Conclusion. The use of Overin in combination with antibacterial agents increases the effectiveness of the treatment of resistant forms of urogenital chlamydia and accelerates the regression of dysuric phenomena and pain in pelvic organs associated with chronic prostatitis. Overin is well tolerated by patients and does not have clinically significant side effects.

Key words: urogenital chlamydiosis, antibacterial therapy, Overin.

Сведения об авторах

Запольский Максим Эдуардович – Кафедра дерматологии и венерологии Одесского национального медицинского университета, 65006, г. Одесса, ул. Академика Воробьева, 5; тел.: (067) 485-22-55. *E-mail:* maksimz@3g.ua

Лебедюк Михаил Николаевич – Кафедра дерматологии и венерологии Одесского национального медицинского университета, 65006, г. Одесса, ул. Академика Воробьева, 5; тел.: (050) 316-97-47, (048) 237-07-23. *E-mail:* ldipp90@mail.ru

Прокофьева Нина Борисовна – Кафедра дерматологии и венерологии Одесского национального медицинского университета, 65006, г. Одесса, ул. Академика Воробьева, 5; тел.: (095) 086-10-95, (048) 237-07-23. *E-mail:* mirranster@gmail.com

Добровольская Анастасия Вячеславовна – Клиника «Ренессанс-Медикал», 65000, г. Одесса, Пироговский переулок, 7/9; тел.: (048) 718-90-00. *E-mail:* maksimz@3g.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мавров Г.И. Урогенитальный микоплазмоз: непростой выбор антибактериальной терапии (обзор литературы и собственные исследования) / Г.И. Мавров, Т.В. Федорович // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2016. – № 1 (60). – С. 74–79.
2. Мавров Г.И. Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика / Г.И. Мавров. – К.: Геркон, 2005. – 524 с.
3. Мавров Г.И. Особенности микрофлоры урогенитального тракта при воспалительных заболеваниях мочеполовых органов / Г.И. Мавров, Г.П. Чиннов, И.Н. Никитенко // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2004. – № 2 (13). – С. 64–68.
4. Соколовский Е.В., Глазыкова Л.К., Герасимова Н.М. Урогенитальная хламидийная инфекция. Под ред. Соколовского Е.В. – С-П: Сотис, 1998.
5. Щербакова Ю.В. Чутливість збудників захворювань урогенітального тракту до антибактеріальних препаратів та склад біотопу у пацієнтів з інфекціями, що передаються статевим шляхом / Ю.В. Щербакова, Г.И. Мавров, С.К. Джораєва, В.В. Гончаренко // Дерматологія та венерологія. – 2016. – № 1 (71). – С. 49–56.
6. Interstitial cystitis and infectious agents [Text] /D. Fioriti, M. Penta, M. Mischitelli, A.M. Degener, et al. // Int.J. Immunopathol. Pharmacol. – 2005. – Vol. 18, № 4. – P. 799–804.
7. Land J.A., Van Bergen J.E.A.M., Morre S.A., Postma M.J. Epidemiology of Chlamydia trachomatisinfection in women and the costeffectiveness ofscreening. Human Reproduction Update 2010; 16 (2): 189–204.
8. Van Bergen JEAM, De Feijter E.M., Gotz H.M., CSI Netherlands 2007–2010: A Large Scale Internet Based Chlamydia Screening Implementation Programme.Seattle, USA: Abstractbook 17th ISSTD, 2007.
9. Oakeshott P., Kerry S., Aghaizu A. et al. Randomised controlled trial of screening for Chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease:the POPI (prevention of pelvic infection) trial. BMJ 2010; 340: 16–42.
10. Serov V.N., Sukhikh G.T. Rational pharmacotherapy in obstetrics, gynecology and neonatology. – M: Litterra 2010. Рациональная фармако-терапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: Литтерра, 2010.
11. Gupta R.S. The phylogeny of proteobacteria: relationships to other eubacterial phyla and eukaryotes // FE MS Microbiol. Rev. – 2000. – Vol. 24, № 4. – P. 367–402.

Статья поступила в редакцию 08.06.2018