

**И.П. Салов, В.А. Козлов, Г.Ю. Любимов**

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АКТИВИРОВАННЫХ АУТОМАКРОФАГОВ В ЛЕЧЕНИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА**

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

Обследовано 137 мужчин с воспалительным заболеванием уrogenитального тракта в анамнезе. У 80 пациентов выявлена хламидийная инфекция методами полимеразной цепной реакции, ИФА сыворотки крови, исследования соскоба из уретры на содержание специфических хламидийных антигенов. Больные разделены на две группы в зависимости от получаемого лечения. В контрольной группе, получавшей стандартную терапию, лечение оказалось неэффективным у 48,9%, а в основной группе больных, дополнительно получавших активированные макрофаги, — у 18,2%. В обеих группах проводилось иммунологическое обследование до и после лечения. Анализ клинико-лабораторных данных у больных уrogenитальным хламидиозом показал, что применение активированных аутомакрофагов у пациентов основной клинической группы значительно улучшило эффективность клинической терапии — в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой.

**Ключевые слова:** хламидиоз, активированные аутомакрофаги

### **Введение**

Несмотря на определенные успехи в диагностике и значительно возросшие возможности терапии воспалительных заболеваний органов малого таза, их частота не имеет тенденции к заметному снижению, хронические уретриты и простатиты встречаются у 20-35% мужчин, главным образом в активном репродуктивном возрасте 20-45 лет [9].

По данным ряда авторов, одно из лидирующих мест в структуре уrogenитальных заболеваний в настоящее время занимает хламидийная инфекция (15-60%), которой поражено от 40 до 51% мужчин и от 30 до 60% женщин [2]. При обследовании мужчин с воспалительными заболеваниями половых органов хламидии обнаруживаются в 57,1% случаев уретритов, уретропростатитов и бесплодия, причем чаще в ассоциации с другими видами микроорганизмов (бактерии, протозоа, грибы рода *Candida* и т.д.) [6]. Ежегодно в мире регистрируют 89 млн новых случаев уrogenитального хламидиоза [3, 12]. По мнению различных исследователей, в России ежегодно заболевает 1,5 млн человек [1, 3].

Течение уrogenитального хламидиоза как моно- или микст-инфекции, довольно часто принимает характер хронический, рецидивирующий, бессимптомный, несмотря на использование этиотропных средств (до 50%) и является причиной серьезных осложнений у мужчин и женщин репродуктивного возраста [6]. Наиболее частой причиной, поддерживающей инфекционный процесс при уrogenитальном хламидиозе, является нарушение иммунного гомеостаза человека под влия-

нием инфекционного агента и широкого применения антибактериальных препаратов [13].

К сожалению, акцент в терапии уrogenитального хламидиоза до настоящего времени делается на этиотропную терапию с применением стандартных методик. Однако в настоящее время делаются попытки [8] направить исследовательский поиск в сторону создания и применения высокоспецифичных этиопатогенетических препаратов, которые дают определенную уверенность в возможности более эффективного лечения уrogenитального хламидиоза, а также его осложнений и последствий (нарушение репродуктивной функции) при минимальных побочных явлениях [13, 15].

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о важном значении клеточного звена иммунитета в элиминации хламидий из организма [11, 13], где ключевая роль отводится макрофагальному и Т-клеточному звену иммунитета [14, 15]. Показано, что возникновение Т-клеточного и макрофагального иммунодефицита способствует хронизации хламидийной инфекции, развитию мультифокальных форм и в ряде случаев — генерализованного течения заболевания [10]. Вместе с тем до настоящего времени не уделяется достаточное внимание макрофагальному звену иммунного ответа.

Учитывая патогенетические механизмы данного звена иммунитета в элиминации микробного агента, можно предположить, что иммуномодулирующие свойства активированных аутомакрофагов усилят антимикробное действие антибактериальных препаратов на хламидийную инфекцию.

### Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 80 человек мужского пола в возрасте от 22 до 46 лет, страдающих урогенитальным хламидиозом. Все исследования соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, дали информированное согласие на участие в нем. Основная часть пациентов относилась к группе наиболее трудоспособного и сексуально активного возраста: от 21 года до 30 лет — 42 (52,5%) человека, от 31 года до 40 лет — 34 (42,5%) и старше 40 лет — 4 (5%) пациента. Средний возраст пациентов составил  $31 \pm 5,6$  лет. Все мужчины состояли в браке: до 1 года — 19 (23,8%), от 2 до 5 лет — 47 (53,7%) и более 5 лет — 14 (17,5%) человек. По длительности заболевания пациенты распределились следующим образом: до 1 года — 14 (17,5%) больных, от 1 года до 3 лет — 39 (48,8%), более 3 лет — 27 (33,7%) пациентов.

Диагноз формировался на основании клинической картины (симптомы уретрита, простатита, везикулита), данных лабораторных исследований. Для больных наиболее характерными были жалобы на дизурические расстройства — у 13 (16,3%), скудные выделения из уретры по утрам — у 18 (22,5%), дискомфорт, зуд или жжение в области уретры — у 47 (58,8%) пациентов, эритема губок уретры — в 76 (95,0%) случаях. У 4 (5,0%) пациентов субъективных ощущений не отмечалось. При проведении пробы Томсона, с целью установления топиического диагноза, наличие уретрита констатировано у всех пациентов, причем в большинстве случаев наблюдалось тотальное вовлечение уретры в патологический процесс.

Нарушения фертильности с различной степенью выраженности процесса (олиго-, астенозооспермия и др.) отмечены у 27 (38,8%) пациентов.

Из анамнеза установлено, что некоторые больные (52,5%) ранее получали этиотропное лечение по поводу хламидийной инфекции. Среди них 11 (26,3%) мужчин получали макролиды, 17 (40,4%) — антибиотики тетрациклинового ряда, 14 (33,3%) — фторхинолоны.

Морфологически в соскобах из уретры обнаружено значительное количество нейтрофильных лейкоцитов от 14 до 57 в поле зрения. Нейтрофильные лейкоциты имели признаки повреждения мембраны: вакуолизация цитоплазмы и ее зернистость.

Возбудитель — *Chlamydia trachomatis* — верифицирован у всех пациентов до и после проведенной ранее комплексной терапии методами идентификации инфекций, передающихся половым путем: полимеразной цепной реакцией (ПЦР *Chlamydia trachomatis*); иммуноферментным анализом (ИФА) сыворотки крови, исследованием соскоба из уретры на содержание специфических хламидийных антигенов (Elisa Bio-Rad, USA), с последующим определением антибиотикочувствительности.

Учитывая бессимптомное, хроническое течение урогенитальной инфекции, а также неэффективность предыдущих курсов лечения, обследуемым больным проводили исследование иммунного статуса.

Для оценки состояния иммунной системы у всех пациентов с урогенитальным хламидиозом был проведен анализ показателей комплексных иммунологических тестов (иммунограмм). Исследование иммунного статуса пациентов проводили методом проточной цитофлюориметрии (FACS, Becton Dickinson), используя соответствующие моноклональные антитела (ТОО «Сорбент», Москва). При этом определяли лимфоцитоз, содержание различных субпопуляций клеток ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-лимфоцитов,  $CD16^+$  NK-клеток), ИРИ (иммунорегуляторный индекс), а также относительное количество моноцитов, гранулоцитов и интерлейкин-10, интерферон- $\gamma$ .

В зависимости от метода лечения пациенты были разделены на две группы: контрольная — 47 мужчин и основная — 33. Пациентам контрольной группы было проведено комплексное лечение с применением стандартных методик. На необходимость комплексного подхода к лечению урогенитальных инфекций и урогенитального хламидиоза в частности указывают данные литературы [5]. Базовая терапия включала применение иммуностимуляторов (неовир, реаферон, циклоферон и др.) в стандартной дозировке, эубиотических препаратов, противогрибковых средств, ферментативных препаратов (вобэнзим или флогензим), витаминов, физиолечение (индуктотермия, ранет, лазеротерапия), массаж простаты, инстилляцию в уретру лекарственных средств.

В качестве этиотропного препарата использовали вильпрафен (джозамицин) [4, 7]. Вильпрафен назначали внутрь в дозе 500 мг 2 раза в день через 1-1,5 часа после еды, в течение 14-16 дней.

В основной группе больных для коррекции звеньев местного клеточного иммунитета стандартную методику лечения дополняли применением активированных аутомакрофагов путем введения от 5 до 10 млн клеток в задние отделы

уретры, с экспозицией не менее 30 минут, курсом 5-7 процедур.

### Результаты и обсуждение

До лечения у больных основной и контрольной групп клинические проявления заболевания имели идентичную симптоматику и частоту ее проявления. Большинство пациентов лечение переносили удовлетворительно. В процессе лечения уменьшение и исчезновение клинических симптомов у пациентов основной группы наступало в более ранние сроки по сравнению с больными контрольной группы. К концу лечения клинические проявления отсутствовали у пациентов основной группы, тогда как в сравниваемой контрольной группе слабовыраженную клиническую симптоматику констатировали у 7% больных.

Лабораторный контроль излеченности проводился не менее трех раз: через 1, 2, 3 месяца после окончания курса лечения. По данным первого контрольного обследования хламидии не были

выявлены ни в 1-й, ни во 2-й клинических группах. При втором и третьем контроле, в сроки 60 и 90 дней после окончания лечения, в контрольной группе хламидии были обнаружены у 48,9% больных, а в основной группе — у 18,2% пациентов, то есть эффективность лечения у больных с использованием в схеме лечения активированных аутомакрофагов в 2,7 раза выше, чем в контрольной группе.

Анализ данных иммунологического обследования пациентов контрольной группы до и после лечения отражает динамику терапии при применении антибактериальных средств, вызывающих снижение основных показателей Т-клеточного звена иммунитета: достоверное снижение CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов, Т-хелперов, тенденцию к снижению абсолютного количества лимфоцитов, достоверное снижение относительного содержания гранулоцитов и моноцитов (Таблица 1). Эти данные характеризуют снижение Т-клеточного и макро-

Таблица 1

#### Сравнительная характеристика иммунологических показателей до и после лечения в контрольной группе пациентов

Исследуемые параметры	До лечения	После лечения	Достоверность различий (p)
Лимфоцитоз	2046±127,5	1886±107,1	0,372231
CD3 <sup>+</sup>	62±1,1	57±1,3	0,002616
CD4 <sup>+</sup>	35±1,4	31±1,3	0,060227
CD8 <sup>+</sup>	28±1,0	27±1,0	0,312729
CD4-CD8	1,3±0,07	1,2±0,06	0,338780
CD16 <sup>+</sup> НК	22±1,3	21±1,0	0,941806
ЕА (гранулоциты)	68±1,2	63±1,4	0,010029
ЕА (моноциты)	61±1,1	56±1,2	0,000808
ИФγ	56±1,8	79±1,5	0,000000
ИЛ-10	3,5±0,17	7,8±0,25	0,000000

Таблица 2

#### Сравнительная характеристика параметров иммунологических показателей до и после лечения в основной группе пациентов

Исследуемые параметры	До лечения	После лечения	Достоверность различий (p)
Лимфоцитоз	1690±60,5	2697±73,5	0,000000
CD3 <sup>+</sup>	64±0,8	73±1,4	0,000014
CD4 <sup>+</sup>	37±1,0	44±1,4	0,000216
CD8 <sup>+</sup>	28±1,2	37±0,9	0,000000
CD4-CD8	1,4±0,07	1,2±0,04	0,042738
CD 16 <sup>+</sup> НК	14±0,5	18±0,6	0,000001
ЕА(гранулоциты)	61±0,7	73±1,2	0,000000
ЕА (моноциты)	56±0,8	65±1,0	0,000000
ИФγ	61±1,3	79±1,8	0,000000
ИЛ-10	4,1±0,17	8,0±0,32	0,000000

фагального иммунитета при применении стандартной комплексной антихламидийной терапии. Применения индукторов интерферона, иммуномодуляторов (специфических и неспецифических), по-видимому, недостаточно для эффективного разрушения и элиминации хламидийного возбудителя. Можно предположить, что одним из механизмов действия данного репрессивного эффекта является достоверное повышение ИФγ, действующего супрессивно на образование и активацию Тх2 и повышение ИЛ-10, репрессирующего функциональные способности Тх1.

В основной клинической группе больных динамика иммунологических показателей до и после лечения значительно отличается от данных иммунологического анализа контрольной группы: абсолютное количество лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>НК, относительное содержание гранулоцитов и моноцитов достоверно повышаются после лечения с применением активированных аутомакрофагов (Таблица 2). Повышение значений перечисленных показателей, несмотря на повышение значений ИФγ и ИЛ-10, может свидетельствовать о достаточно активном воздействии активированных аутомакрофагов на показатели общего и местного иммунитета. Результатом данных изменений, вероятно, является формирование стойкого положительного эффекта лечения, который (по данным лабораторного обследования) в 2,7 раза превышает эффект стандартного подхода в лечении хламидийной инфекции.

Только у 3 пациентов в начале курса лечения отмечалось появление тошноты, утомляемости, которые самостоятельно прошли на 5-7-й день терапии. Каких-либо других побочных явлений или осложнений, а также реакций непереносимости в процессе лечения не отмечено.

### Заключение

— Анализ клинико-лабораторных данных у больных урогенитальным хламидиозом показал, что применение активированных аутомакрофагов у пациентов основной клинической группы значительно улучшило эффективность клинической терапии — в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой.

— Патогенетические механизмы иммунного ответа на введение активированных аутомакрофагов в клинику стандартной терапии хламидиоза усиливает Т-клеточное и макрофагальное звено иммунитета, что оказывает положительное влияние на конечный клинический эффект.

— Использование активированных аутомакрофагов предполагает дальнейшее углубленное изучение реакций иммунного ответа с целью повышения эффективности терапии урогениталь-

ной инфекции. Вместе с тем, это возможно и для многочисленных других видов внутри- и внеклеточных урогенитальных инфекций.

— Эффективность лечения сочетается с усилением фагоцитарной активности моно- и гранулоцитарного звена иммунитета, нарастанием ряда показателей: Т-хелперов, Т-киллеров, нормальных киллеров, лимфоцитов. Увеличение активности Т-клеточного звена иммунитета после лечения, возможно, программирует положительный терапевтический эффект в отдаленные сроки наблюдения.

— Использование вильпрофена в сочетании с активированными макрофагами позволяет достичь более значимого терапевтического эффекта.

— В комплексную терапию урогенитального хламидиоза помимо применения высокоэффективного этиотропного препарата вильпрофен, по нашему мнению, следует включать иммуномодуляторы и иммуностимуляторы, а также требуется поиск и использование новых препаратов, воздействующих на все звенья патогенетической цепи этого тяжелого недуга.

### Usage of activated automacrophages at treatment of urogenital chlamydial infection

I.P. Salov, V.A. Kozlov, G.U. Lubimov

A total of 137 males with urogenital chlamydial infection were studied. All patients were divided into two groups. Antibiotic wilprafen was given in a dose 500 mg three times a day for 10-15 days to 30 male patients with long history of chronic Chlamydia trachomatis infection (CTI). In the control group the treatment was ineffectively in 48% of patients. In the second group (a basic group), where patients were given additionally activated macrophages, the treatment was ineffective in 18% of patients. The results demonstrate high efficiency of wilprafen with use of activated automacrophages at the treatment of patient with urogenital CTI. The efficiency of clinical therapy was in 2,7 times higher as compared to the controls.

### Литература

1. Исаков В.А. Терапия урогенитального хламидиоза: Руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.К. Ермоленко. — С-Пб., 2004. — С. 5-6.
2. Кудрявцева Л.В. Клиника, диагностика и лечение хламидийной инфекции: Пособие для врачей / Л.В. Кудрявцева, О.Ю. Мисюрина, Э.В. Генерозов. — М., 2001. — С. 1-2.
3. Лебедев В.А. Урогенитальный хламидиоз / В.А. Лебедев, А.И. Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2002. — Т. 1. — № 2. — С. 1.
4. Молочков В.А. Особенности урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин и принципы ее лечения / В.А. Молочков, М.Ф. Трапезникова // Российский

журнал кожных и венерологических болезней. — 1998. — № 4. — С. 50-55.

5. Молочков В.А. Лечение хронического хламидийного простатита вильпрафеном / В.А. Молочков, Н.Н. Мостакова // Урология. — 2001. — № 3. — С. 34-35.

6. Рыбалкин С.Б. Альтернативные подходы к терапии урогенитальных заболеваний с целью сохранения репродуктивного здоровья: Методические рекомендации и руководство для врачей-клиницистов / С.Б. Рыбалкин, А.К. Мирзабаева. — С-Пб., 2000. — С. 2-5.

7. Скрипкин Ю.К. Лечение джозамицином (вильпрафеном) больных урогенитальным хламидиозом / Ю.К. Скрипкин, М.Г. Пашина // Вестник дерматологии. — 2000. — № 2. — С. 49-50.

8. Соловьев А.М. Состояние иммунной системы и эффективность иммунокорригирующего лечения у больных с хронической персистирующей хламидийной инфекцией / А.М. Соловьев // Терапевтический архив. — 1996. — № 11. — С. 48-51.

9. Ткачук В.Н. Современные методы лечения больных хроническим простатитом: Пособие для врачей / В.Н. Ткачук. — С-Пб., 2000. — С. 2.

10. Beatty W.L., Belanger T.A., Le K.D. // Infect. Immun. — 1994. — Vol. 62. — № 9. — P. 3705-3711.

11. Blander S.J., Amortegui A.J. Interferon-gamma and interleukin-5 production by mice in response to genital infection by the mouse pneumonitis agent of Chlamydia trachomatis / S.J. Blander, A.J. Amortegui // Sex. Transm. Dis. — 1997. — Vol. 24 (1). — P. 38-44.

12. Gerbase A.C. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs / A. C. Gerbase, J.T. Rowley, D.H. Heymann // Sex. Transm. Infect. — 1998. — Vol. 74. — Suppl. 1. — P. 12-16.

13. Ghaem-Maghami S., Lewis D.J., Hay P.E. Characterisation of immune responses to human genital Chlamydial infections. Abstracts of Proceedings of the 3rd Meeting of the European Society for Chlamydial Research / S. Ghaem-Maghami, D.J. Lewis, P.E. Hay. — Vienna. Austria. 11-14 September 1996. — P. 81.

14. Lampe M.F. Gamma interferon production by cytotoxic T lymphocytes is required for resolution of Chlamydia trachomatis infection / M.F. Lampe, C.B. Wilson, M.J. Bevan // Infect. Immun. — 1998. — Vol. 66 (11). — P. 5457-5461.

15. Magee D.M. Role of CD8 T cells in primary Chlamydia infection Chlamydia trachomatis infection / D.M. Magee, D.M. Williams, J.G. Smith // Infect. Immun. — 1995. — Vol. 63 (2). — P. 516-521.