

Д.В. Меньшиков, Н.И.Фадеева, О.Н.Бажутина*, С.В.Усова*

Эффективность лечения хронического урогенитального хламидиоза с использованием препарата «Реаферон-ЕС-Липинт».

Кафедра акушерства и гинекологии №1 (зав. каф. - проф. Н.И.Фадеева)
ГОУ ВПО (Алтайский государственный медицинский университет Росздрава).

*Закрытое акционерное общество «Вектор-Медика»

На сегодняшний день хламидиоз является одним из самых распространенных заболеваний, передающихся половым путем [3,7,9]. Хламидии занимают промежуточное положение между вирусами и бактериями, они чувствительны к некоторым антибиотикам, но паразитируют внутриклеточно [1,2,3,9]. Существование внутриклеточной формы создаёт значительные проблемы в лечении хламидиоза.

Хламидии обладают тропностью к железистому цилиндрическому эпителию. Первоначальным очагом инфекции у женщин чаще всего является канал шейки матки, эндометрий и эндосальпинкс поражаются позднее, при рецидивировании процесса. Хламидиоз ассоциирован с грубыми нарушениями функций иммунной защиты [3,8,9]. При первичном инфицировании хламидиоз может давать клинические проявления, а может протекать и бессимптомно. При отсутствии лечения или его недостаточности, особенно на фоне недостаточности иммунной системы, хламидиоз переходит в латентную стадию. Хламидии находятся внутриклеточно неопределенно долгое время, но под воздействием не всегда известных факторов инфекция может реактивироваться, что сопровождается вторичными морфологическими изменениями в эндометрии и маточных трубах. При хроническом течении хламидии выделяют белок теплового шока, который активирует аутоиммунные процессы. Сенсибилизация к собственным антигенам при персистенции хламидиоза сопровождается развитием соединительной ткани в виде спаечного процесса в органах малого таза и образованием антиспермальных антител. Клиническими проявлениями этой стадии заболевания являются нарушения менструальной функции, бесплодие и привычное невынашивание [2,3,7].

Стандартом современной этиотропной терапии хламидиоза являются макролиды или фторхинолоны, но действуют они на внеклеточные формы [7,8,9]. Антибактериальная терапия обязательно дополняется применением иммуномодулирующих лекарственных средств для получения бустер-эффекта. Поскольку биология хламидии близка к вирусной, то с целью иммуномодуляции чаще всего применяются интерфероны. Интерфероны, с одной стороны, усиливают естественные защитные силы организма, которые всегда снижены при массивной антибактериальной терапии. С другой стороны, эти препараты предупреждают развитие аутоиммунных процессов. Рекомбинантные интерфероны вводятся в организм парэнтеральным путем и в высоких дозах, что сопровождается множественными побочными эффектами [4,5]. Применение препаратов в виде ректальных или вагинальных свечей вызывает определенные неудобства у больных. Пероральная форма рекомбинантного интерферона - препарат «Реаферон-ЕС-Липинт» - исключает перечисленные негативные свойства этой группы препаратов. Помещение интерферона в микроскопическую частицу - липосому способствовало решению этих проблем, а также увеличило время действия препарата, содержащего интерферон, и его эффективность [5, 6].

Целью нашего исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности препарата «Реаферон-ЕС-Липинт» при комплексном лечении хронической урогенитальной хламидийной инфекции у женщин.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 62 пациентки в возрасте от 18 до 35 лет. У всех пациенток был диагностирован урогенитальный хламидиоз на основании выявления в соскобах из цервикального канала методами ПЦР и ПИФ хламидийных антигенов и определения в сыворотке крови антител классов М, А, G к хламидиям и антител к белку теплового шока хламидий - HSP60.

Все пациентки получали антибиотик азитромицин 1,0 г внутрь однократно и были рандомизированы по двум группам. 31 пациентка (основная группа) получала препарат № 5 («Реаферон-ЕС-Липинт») по 500000 МЕ два раза в сутки в течение 10 дней перорально и 31 пациентка (группа сравнения) получала препарат № 9 (плацебо) в той же дозе и продолжительности. Пациентки при рандомизации оценивались клинически и параклинически: производились общие анализы крови и мочи, а так же определение в крови общего белка, сахара, мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ и АСТ. Повторные клинические и параклинические оценки осуществлялись на третий (первый визит) и одиннадцатый (второй визит) дни после начала лечения, а также через 30 дней (третий визит) после его окончания. УЗИ гениталий проводилось при рандомизации и через 30 дней после окончания лечения. Показатели клеточного (CD3+, CD4+, CD8+ , CD16+ и ИРИ) и гуморального (иммуноглобулины класса М, А и G) звеньев иммунной системы оценивались при рандомизации, на одиннадцатый день терапии (второй визит) и через 30 дней после окончания лечения (третий визит). Исследование соскобов из цервикального канала методами ПЦР и ПИФ на выявление хламидийных антигенов и определение в сыворотке крови антител классов М, А, G к хламидиям и антител к белку теплового шока хламидий - HSP60 были проведены всем пациенткам через 30 дней после окончания лечения хламидиоза (третий визит).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась пакетами программ Excel (t-тест) и Statistica for windows 6.0.

Полученные результаты

Все пациентки на момент рандомизации имели клинические проявления: выделения из цервикального канала (бели), боли внизу живота, зуд в области наружных половых органов и гиперемию в области наружного зева шейки матки (Табл. 1).

Таблица 1. Характеристика клинических проявлений хронического урогенитального хламидиоза у пациенток на момент рандомизации.

ГРУППЫ	СИМПТОМЫ							
	БЕЛИ		БОЛИ		ЗУД		ГИПЕРЕМИЯ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа препарат №5	26	83,87%	15	48,38%	7	22,58%	9	29,03%
Группа сравнения препарат №9	30	96,77%	16	51,61%	11	35,48%	7	22,58%

В процессе лечения частота выявления белей снизилась к первому визиту в обеих группах, но в основной группе это снижение было значительнее. К третьему визиту частота выявления белей у пациенток основной группы была достоверно ниже таковой в группе сравнения (Рис.1).

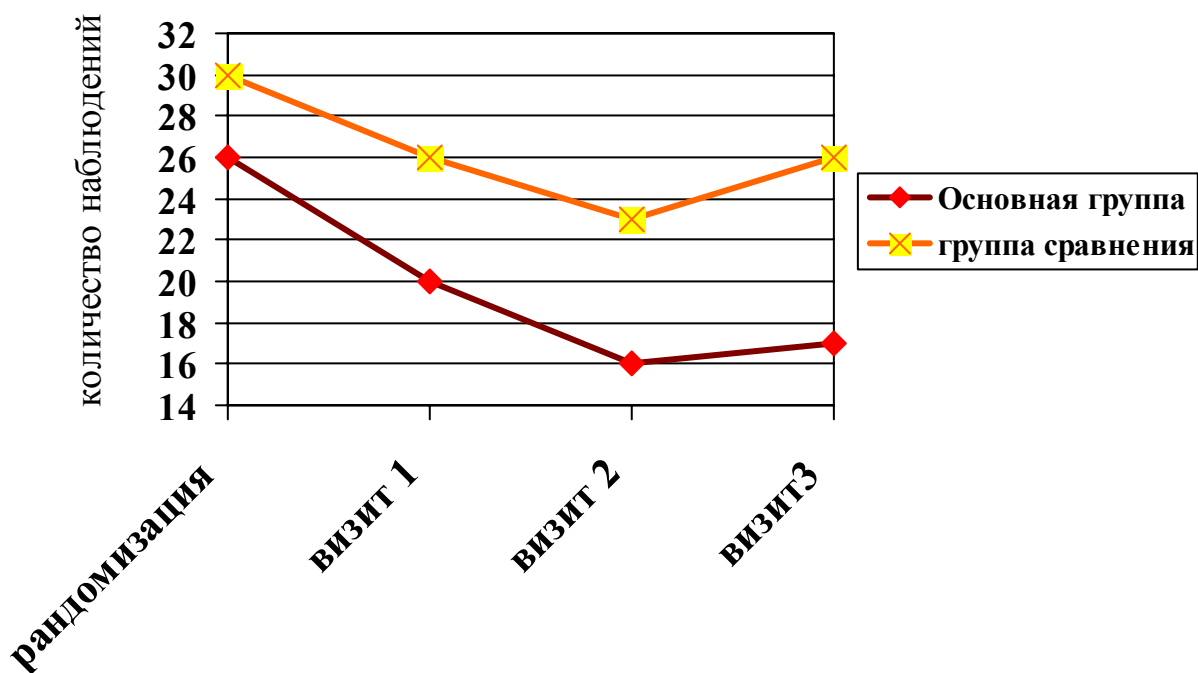


Рисунок 1. Динамика выявления белей у пациенток с урогенитальным хламидиозом до и после лечения в зависимости от применения препарата «Реаферон-ЕС-Липинт».

Снижение частоты выявления болей у пациенток в группах сравнения отмечено уже к первому визиту и к заключительному визиту в группах сравнения было идентичным (Рис.2).

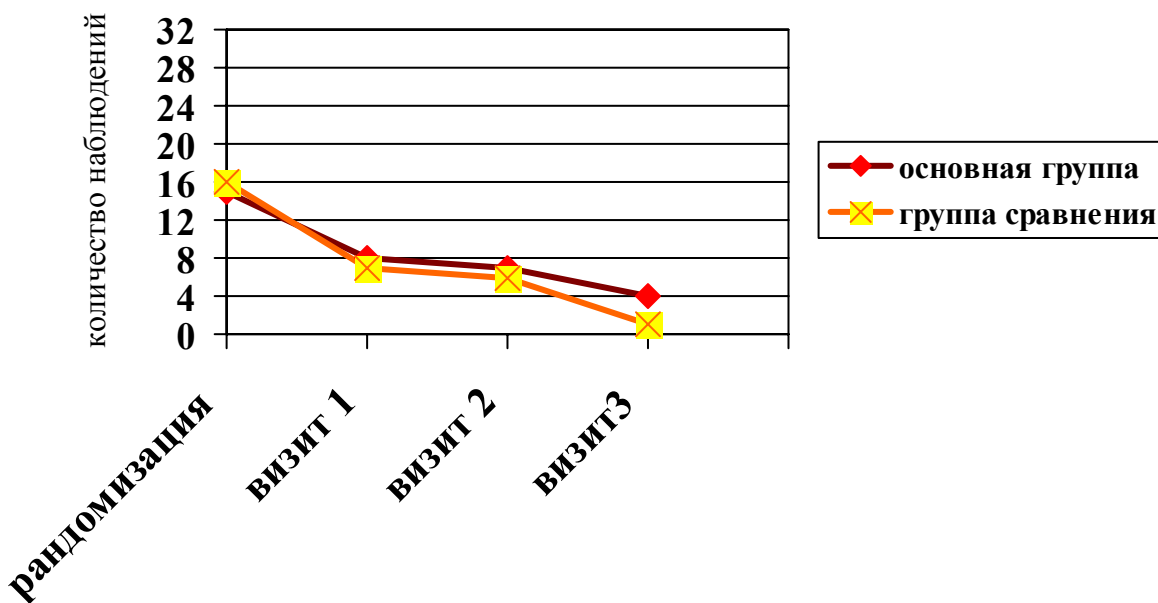


Рисунок 2. Динамика выявления болей у пациенток с урогенитальным хламидиозом до и после лечения в зависимости от применения препарата «Реаферон-ЕС-Липинт».

Снижение частоты зуда в процессе лечения отмечено к первому визиту у всех пациенток, но при втором и третьем визитах в основной группе этот симптом выявлялся достоверно реже, чем в группе сравнения (Рис.3).

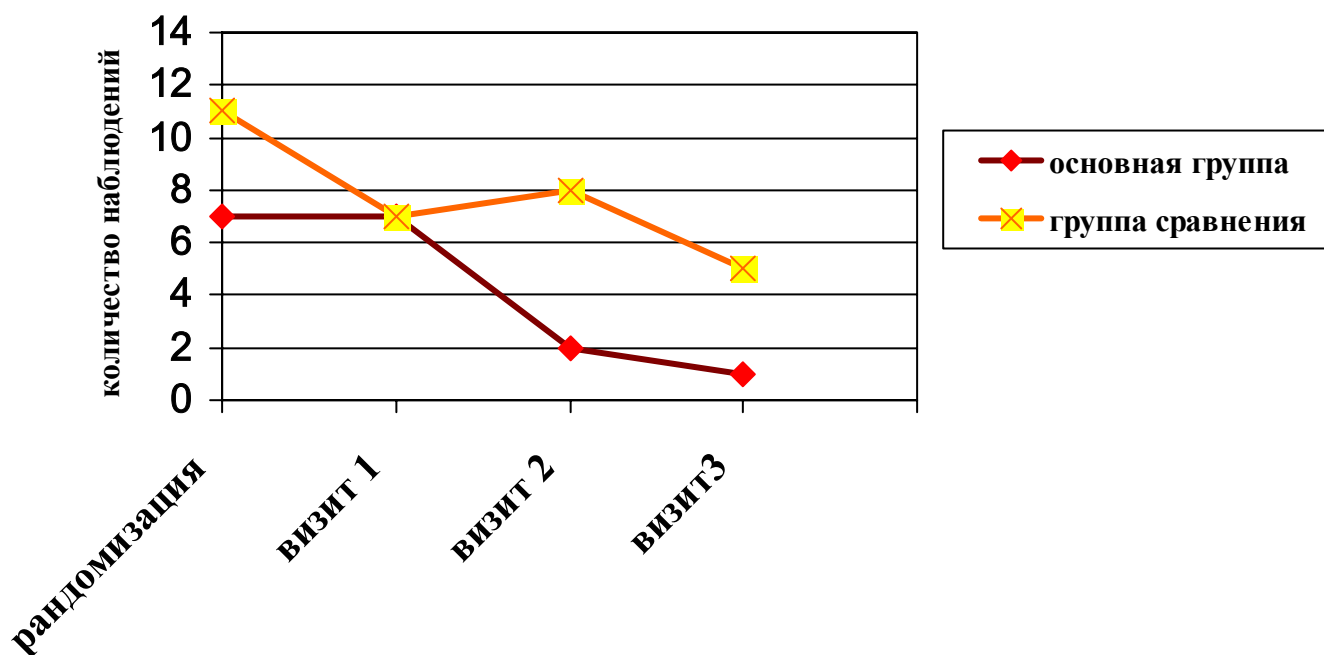


Рисунок 3. Динамика выявления зуда у пациенток с урогенитальным хламидиозом до и после лечения в зависимости от применения препарата «Реаферон-ЕС-Липинт».

Гиперемия в области наружного зева, при исходно большей её частоте у пациенток основной группы, уже к первому визиту выявлялась в обеих группах более чем в семь раз реже и при последующих визитах отсутствовала у всех обследованных.

Бели и гиперемия, как показатели повреждения клеток инфекционным агентом, быстро исчезали под влиянием антибактериальной терапии, но появление патологических выделений через 30 дней после окончания лечения (третий визит) у пациенток, получавших плацебо, могло свидетельствовать о хронизации процесса. На формирование ощущения зуда оказывает влияние местное повышение уровня гистамина, поэтому на фоне антибиотикотерапии этот симптом исчезал значительно медленнее прочих симптомов хламидиоза. После окончания комплексного лечения урогенитального хламидиоза у пациенток, получавших плацебо, зуд выявлялся достоверно чаще по сравнению с пациентками, получавшими «Реаферон-ЕС-Липинт», что свидетельствовало о сохранении у них активности процесса.

Побочные явления в процессе проведения терапии в виде тошноты, неприятных ощущений в эпигастральной области, снижения настроения появлялись непосредственно после приема сумамеда 1,0 перорально и проходили, как правило, к вечеру этого же дня. В основной группе эти жалобы предъявляли двенадцать (38,7%) пациенток, в группе сравнения - шестнадцать (51,6%), пациенток ($p = 0,13$).

Результаты УЗИ гениталий пациенток в группах сравнения при третьем визите были идентичны таковым при рандомизации. Эхоскопические признаки патологических состояний - хронического эндометрита, эндометриоза, хронического

сальпингоофорита, мультифолликулярных яичников - были выявлены в группах сравнения без достоверного различия. Результаты анализов крови и мочи при рандомизации и последующих визитах достоверно не изменялись.

Изменения некоторых показателей иммунитета с момента рандомизации и до третьего визита явились отражением положительного влияния препарата «Реаферон-ЕС-Липинт» на иммунную систему пациенток с хроническим урогенитальным хламидиозом. Снижение общего количества лейкоцитов наблюдалось у пациенток обеих групп, при достоверном снижении этого исходно высокого показателя у пациенток в группе сравнения (Рис.4).

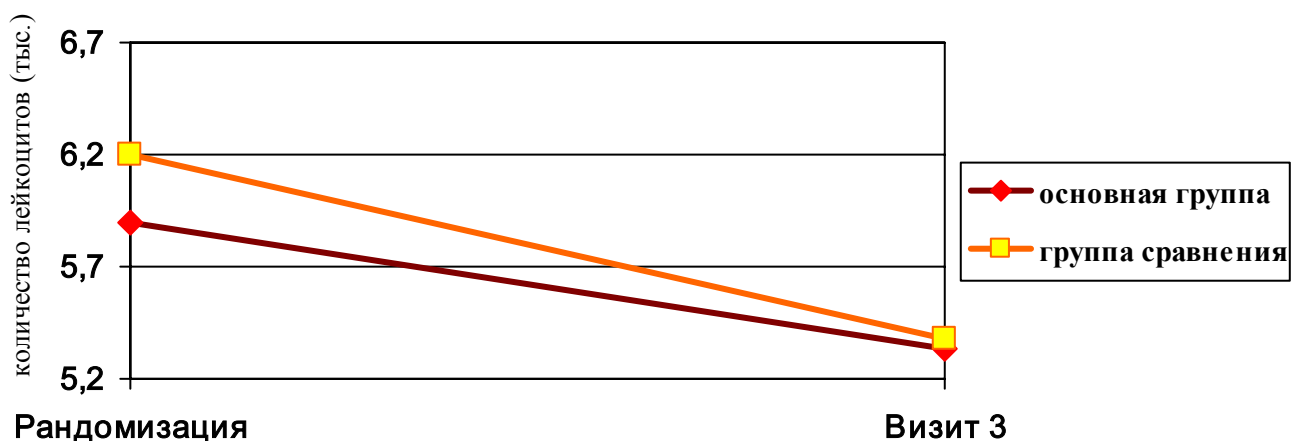


Рисунок 4. Динамика общего количества лейкоцитов у пациенток с урогенитальным хламидиозом до и после лечения в зависимости от применения препарата «Реаферон-ЕС-Липинт».

Снижение общего количества лейкоцитов у пациенток, получавших «Реаферон-ЕС-Липинт», происходило, преимущественно, за счёт сегментоядерных лейкоцитов (Рис.5).

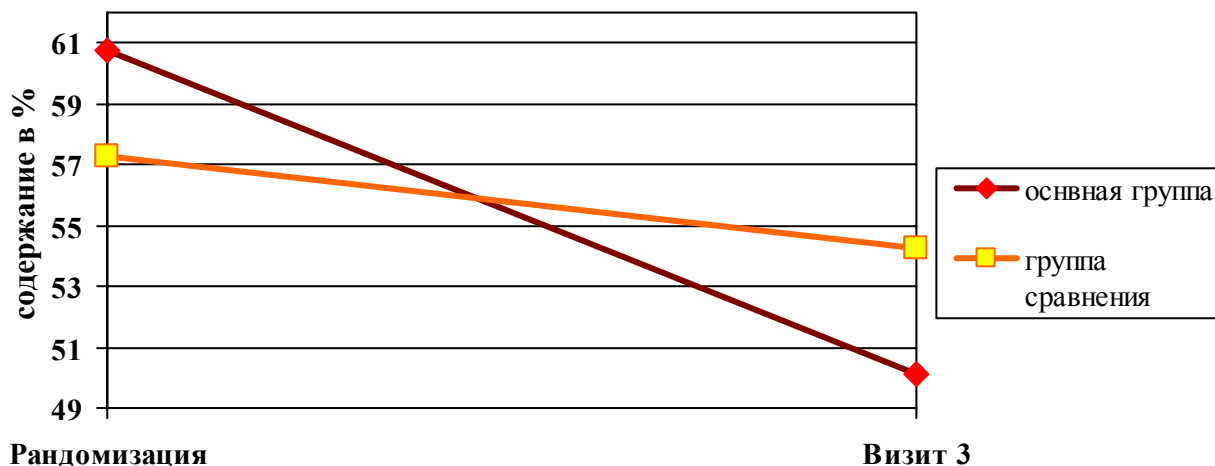


Рисунок 5. Динамика доли сегментоядерных лейкоцитов у пациенток с урогенитальным хламидиозом до и после лечения в зависимости от применения препарата «Реаферон-ЕС-Липинт».

Через 30 дней после окончания лечения (третий визит) в группах сравнения средние показатели общего количества лейкоцитов были идентичны, но у пациенток, получавших плацебо, при снижении общего количества лейкоцитов наблюдался значительный рост доли лимфоцитов. Через 30 дней после окончания лечения (третий визит) у пациенток, получавших плацебо, доля лимфоцитов была достоверно больше, чем у пациенток, получавших Реаферон-ЕС-Липинт» (Рис.6).

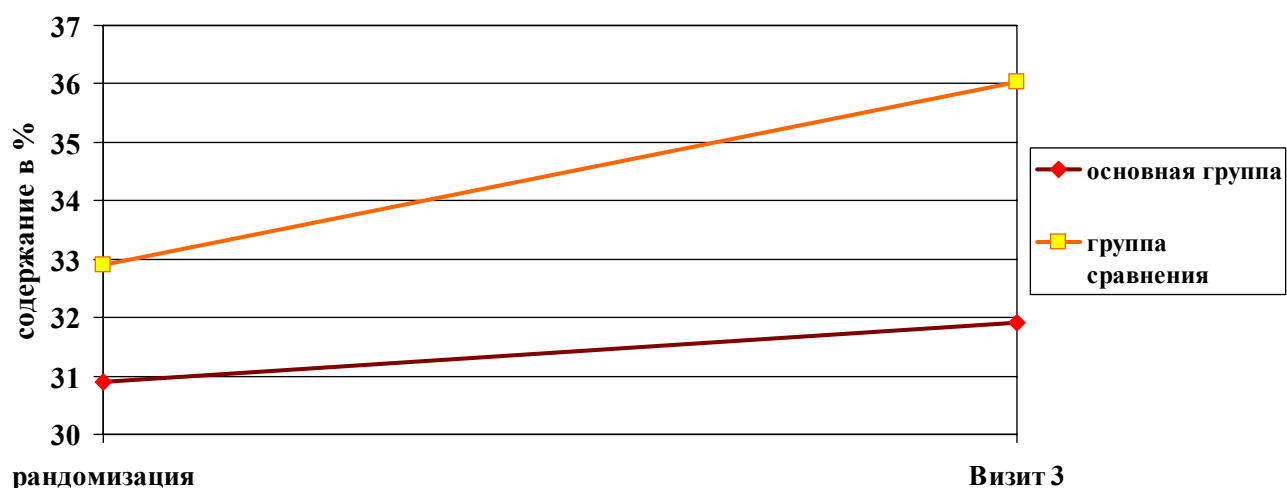


Рисунок 6. Динамика доли лимфоцитов у пациенток с урогенитальным хламидиозом до и после лечения в зависимости от применения препарата «Реаферон-ЕС-Липинт».

У пациенток, получавших плацебо, при третьем визите было отмечено некоторое увеличение доли эозинофилов и палочкоядерных лейкоцитов, тогда как у пациенток, получавших «Реаферон-ЕС-Липинт», эти показатели оставались без динамики (Рис. 7).

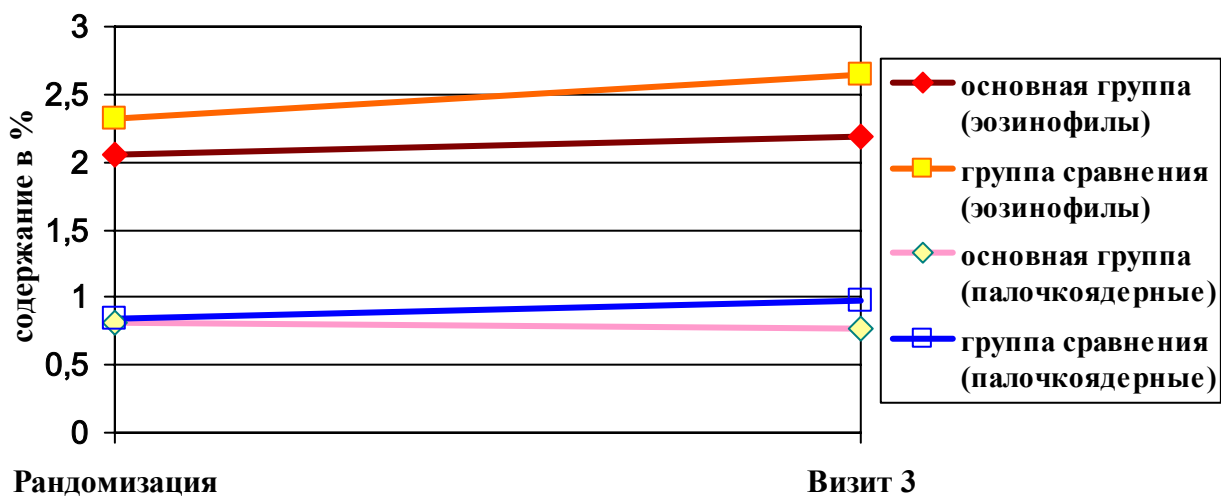


Рисунок 7. Динамика доли эозинофилов и палочкоядерных лейкоцитов у пациенток с урогенитальным хламидиозом до и после лечения в зависимости от применения препарата «Реаферон-ЕС-Липинт».

Через 30 дней после окончания лечения (третий визит) в группах сравнения средние показатели общего количества лейкоцитов были идентичны, но у пациенток, получавших «Реаферон-ЕС-Липинт», средние показатели доли сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов были достоверно ниже таковых, чем у пациенток, получавших плацебо (Рис.8).

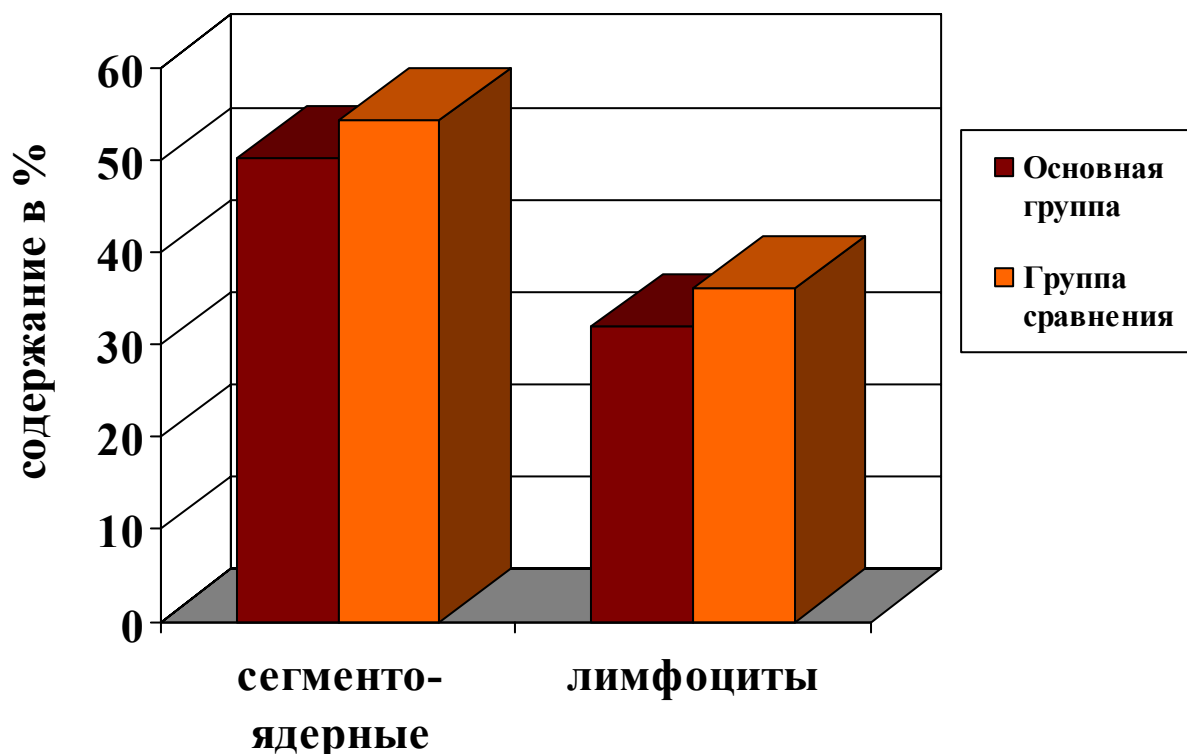


Рисунок 8. Соотношение долей сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов у пациенток с урогенитальным хламидиозом после лечения (третий визит) в зависимости от применения препарата «Реаферон-ЕС-Липинт».

Выявленные изменения лейкоцитарной формулы после окончания лечения у пациенток, получавших плацебо, могут характеризовать снижение иммунного ответа при хронизации процесса и аутосенсбилизации, а у пациенток, получавших «Реаферон-ЕС-Липинт», свидетельствовать о нормализации лейкоцитарной формулы после ответа на инфекцию.

Количество CD3+ через 30 дней после окончания лечения увеличилось в основной группе с 44,5% до 49,21% ($p = 0,04$), в группе сравнения с 44,39% до 47,58% ($p = 0,07$). Достоверный рост CD3+ в основной группе обеспечивался увеличением CD4+ с 23,17% до 27,45% ($p = 0,001$). Содержание CD16+ при рандомизации и после окончания лечения пациенток в группах сравнения изменялось разнонаправленно: увеличивалось с 10,45% до 10,68% в основной группе и снижалось с 10,85% до 8,77% в группе сравнения. ИРИ в группах сравнения также изменялся разнонаправленно: в основной группе при рандомизации ИРИ был ниже, чем в группе сравнения, тогда как через 30 дней после

окончания лечения ИРИ в основной группе был достоверно выше, чем в группе сравнения (Рис.9).

Изменения в клеточном иммунном ответе – рост CD3+, CD4+, CD16+ и ИРИ - свидетельствуют о его значительной активации у пациенток основной группы.

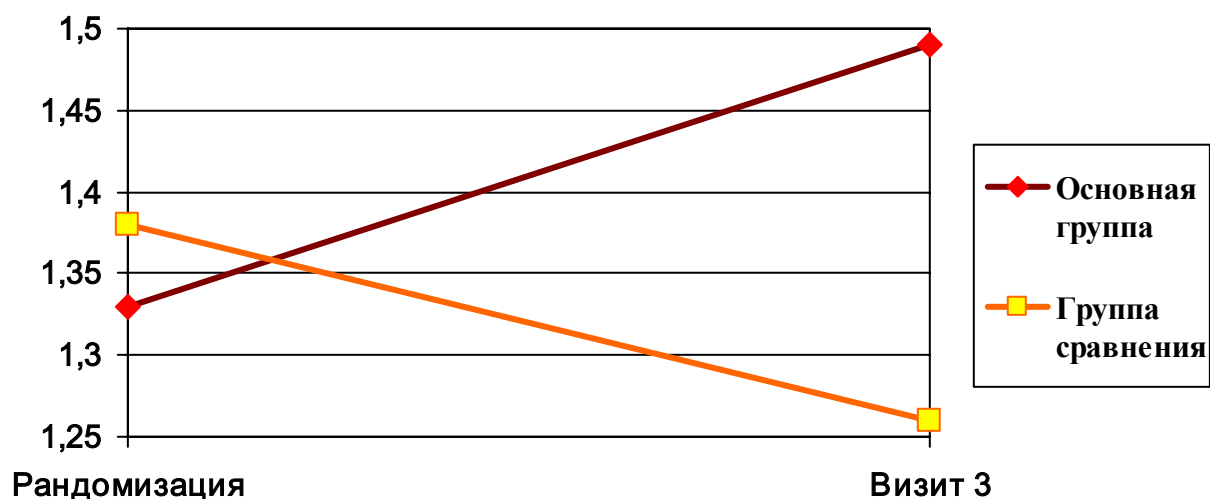


Рисунок 9. Динамика ИРИ у пациенток с урогенитальным хламидиозом до и после лечения в зависимости от применения препарата «Реаферон-ЕС-Липинт».

В динамике гуморального ответа иммунной системы выявлены некоторые различия в зависимости от включения в комплексное лечение пациенток с хроническим урогенитальным хламидиозом препарата «Реаферон-ЕС-Липинт»: При исходном идентичном уровне иммуноглобулинов G, через 30 дней после окончания лечения у пациенток основной группы отмечено его увеличение, тогда как у пациенток группы сравнения отмечено его умеренное снижение (рис. 10).

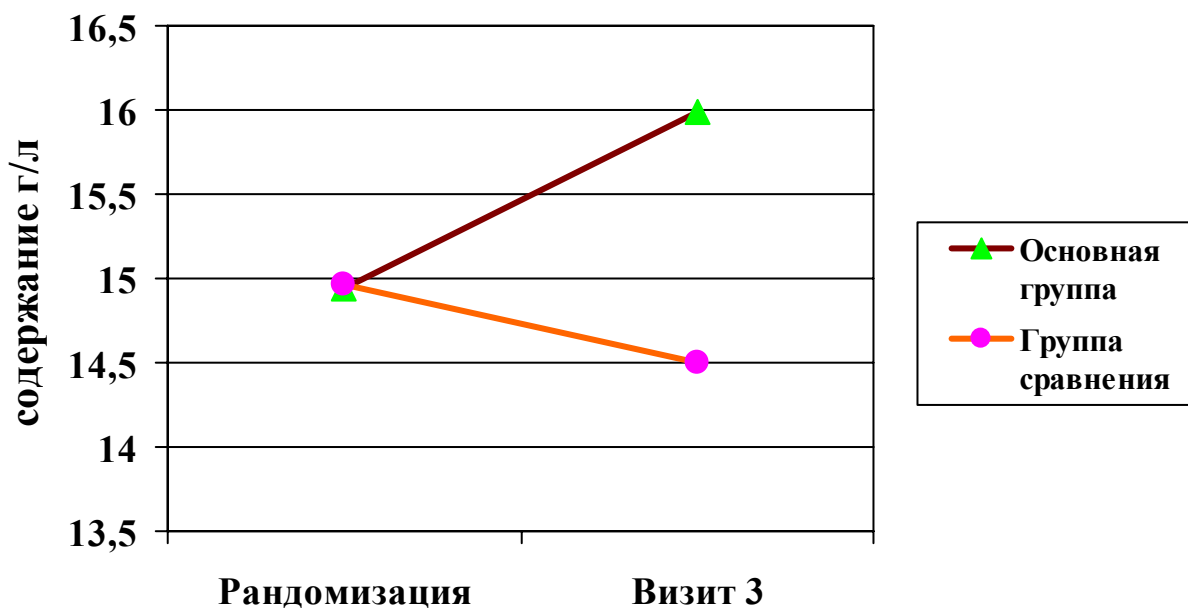


Рисунок 10. Динамика уровней иммуноглобулина G у пациенток с урогенитальным хламидиозом до и после лечения в зависимости от применения препарата «Реаферон-ЕС-Липинт».

Исходно более высокие иммуноглобулины M в крови у пациенток, получавших «Реаферон-ЕС-Липинт», после окончания лечения снижались, тогда как у пациенток, получавших плацебо, исходно низкий уровень вырос и при третьем визите уровни иммуноглобулина M в сыворотке крови пациенток в группах сравнения был идентичными (Рис. 11).

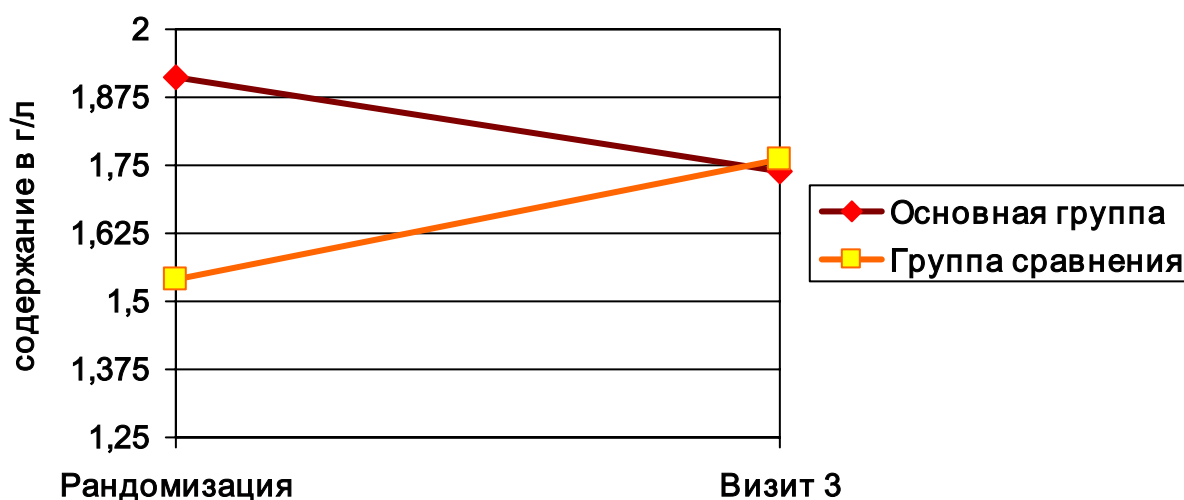


Рисунок 11. Динамика уровней иммуноглобулина M у пациенток с урогенитальным хламидиозом до и после лечения в зависимости от применения препарата «Реаферон-ЕС-Липинт».

Значимых изменений содержания в крови иммуноглобулинов A при рандомизации и через 30 дней после окончания лечения не отмечалось.

Полученные результаты характеризуют достоверно более выраженный иммунный ответ в процессе лечения хламидиоза и более выраженное снижение признаков активации инфекционного процесса через 30 дней после окончания лечения у пациенток, получавших «Реаферон-ЕС-Липинт», по сравнению с пациентками, получавшими плацебо.

Лабораторная оценка эффективности лечения хламидиоза проводилась при третьем визите. Хламидийный антиген методом ПЦР был обнаружен в 12,9% случаев в основной группе и в 6,5% случаев – в группе сравнения, методом ПИФ – только у одной больной в каждой группе. Антитела к хламидийному HSP60 выявлялись недостоверно чаще во второй группе: в 32,25% и 38,7% ($p = 0,6$). Иммуноглобулины M отсутствовали у всех пролеченных больных. Иммуноглобулины G выявлялись в 54,8% случаев, а иммуноглобулины A выявлялись в 9,7% случаев в каждой группе.

Результаты тестов на наличие хламидийного антигена через 30 дней после окончания комплексного лечения (третий визит) пациенток с хроническим урогенитальным хламидиозом отражают в большей степени эффективность антибактериальной терапии, тогда как реакции лейкоцитарной формулы и динамика клеточного и гуморального ответов иммунной системы характеризуют степень хронизации процесса и формирование аутоиммунизация.

Таким образом, включение препарата «Реаферон-ЕС-Липинт», как интерферонкорректирующего средства для перорального применения, в комплексную терапию хронического урогенитального хламидиоза у женщин приводит к достоверно более выраженному клиническому эффекту и сопровождается достоверными изменениями в клеточном и гуморальном ответах, свидетельствующими о значительной активации иммунной системы. Применение пациентками препарата «Реаферон-ЕС-Липинт» не сопровождается осложнениями и побочными эффектами.

Более подробную информацию о применении препарата Реаферон-ЕС Липинт для лечения хронического урогенитального хламидиоза и других венерических заболеваний (зппп) смотрите на сайте www.lipint.ru/infekcii-peredajuschiesja-polovym-putem/.

Литература:

1. Анкирская А.С. Проблемы хронической (персистирующей) хламидийной инфекции. // Акушерство и гинекология. - 1999. - №3. - С. 8-10.
2. Башмакова М.А., Бочкарев Е.Г., Говорун В.М. и др. Хламидиоз. Современные подходы к диагностике и лечению. Ресурс Интернета «Главный врач», - 2005.
3. Гранитов В.М. «Хламидиозы», - Барнаул, - 2002.
4. Длин В.В., Маркарян А.С., Пронин А.В., Асратян А.А. В кн.: Тезисы докладов Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов./ - М., - 1988. – С. 31.
5. Золин В.В., Лукьянов А.Н., Нестеров А.Е., Колокольцов А.А. и др. В кн.: Вестник РАМН 1993; 2: 29-31.
6. Золин В.В., Колокольцов А.А., Баранов Ю.Н., Длин В.В., Маркарян А.С. Противовирусное лекарственное средство в липосомальной форме для перорального применения. Приоритетная справка N 96108008 от 19.04.96.
7. Кудрявцева Л.В., Мисюрина О.Ю., Генезоров Э.В. и соавт. Клиника, диагностика и лечение хламидийной инфекции. Пособие для врачей., - М., 2001. – С.61.
8. Серов В.Н., Кубанова А. А. Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, и ассоциированных с ними заболеваний. – М., - 2001.
9. Серов В.Н. Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов (методические материалы), -М., - 2003.