

Опыт применения Глутоксима в лечении хламидиоза

А.Ю. Путинцев, И.М. Корсунская, В.Г. Антонов, Ю.А. Андришкова, Е.М. Константинов

ГКБ №014 им. В.Г. Короленко г.Москва, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН г. Москва, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова г. Санкт-Петербург, ЗАО «ФАРМА ВАМ»

Инфекции, передающиеся половым путем (сифилис, гонорея, хламидиоз, гарднереллез и др.) в настоящее время занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии и имеют тенденцию к дальнейшему росту. Инфекции часто встречаются у молодых людей (до 30%) и могут быть причиной различных осложнений, в том числе бесплодия у женщин и мужчин, а также неонатальной заболеваемости. Эта проблема имеет не только медицинское, но и социальное значение. В связи с широким распространением инфекций, передающихся половым путем, среди людей различного возраста, большим разнообразием микроорганизмов, вызывающих эти заболевания, лечение их в ряде случаев вызывает трудности. Возбудителями их часто становятся атипичные микроорганизмы, которые развиваются внутри клеток и мало доступны для подавляющего большинства антибактериальных препаратов (например, бета-лактамов), которые плохо проникают через клеточную мембрану. Очень часто воспалительные заболевания органов малого таза имеют полимикробную этиологию, где преобладают возбудители, передаваемые половым путем [1,2,3].

Заражение *Ch. trachomatis* в настоящее время, по всей вероятности, является наиболее частым среди инфекций, передающихся половым путем. По данным ВОЗ в экономически развитых странах частота хламидийной инфекции превышает распространение гонореи в 2-3 раза. В промышленно развитых странах треть населения в течение жизни подвергается заражению от двух до трех раз. Среди пациентов с установленным диагнозом хламидиоза преобладают мужчины (до 68%), причем максимальная заболеваемость приходится на группу 20-29 лет (до 43%) [4].

По сообщениям многих отечественных авторов хламидиоз гениталий при наличии клинических признаков воспалительного процесса (эндоцервицит, эндометрит, аднексит) встречается у 11-84% больных женщин, в то же время у женщин без наличия клинических проявлений и субъективных ощущений хламидии обнаруживали в 11,8-30,7%, беременность у них протекала с осложнениями - у 22,5% заканчивалась выкидышем на ранних сроках, а у 9% развивалась трубная беременность. Следовательно, данные, полученные разными отечественными авторами, свидетельствуют о широком распространении хламидиоза среди населения, обширности поражения хламидийной инфекцией различных отделов мочеполовых органов как нижнего, так и восходящего, влиянии инфекции на течение беременности, возникновение бесплодия.

Хламидийная инфекция у мужчин и женщин наиболее часто проявляется после инкубационного периода продолжительностью от 5 до 30 дней и может вызывать широкий спектр заболеваний. Источником возбудителя урогенитальных хламидиозов являются инфицированные хламидиями мочеполовые органы человека, представляющие естественную среду обитания этих патогенных микроорганизмов, размножающихся, как правило в клетках столбчатых эпителиоцитов слизистых оболочек.

У мужчин первично поражается мочеиспускательный канал, а затем и другие органы (предстательная железа, семенные пузырьки, придатки яичек). По данным экспертов ВОЗ (1986), хла-

мидийный уретрит у мужчин возникает более чем в 60% случаев после случайных половых связей. Хламидии выделяют у 60-70% больных постгонококковым уретритом, развивающимся после эффективного лечения гонореи.

Хламидийному уретриту часто сопутствует простатит, признаки которого при целенаправленном обследовании выявляются более чем у 46% больных. У 15,7% пациентов одновременно с хламидийным простатитом выявляется везикулит.

В настоящее время *Chlamydia trachomatis* признана возбудителем многочисленных акушерских и гинекологических воспалительных заболеваний. Хламидии могут вызывать воспалительные процессы и за пределами половой сферы, например, перигепатит (синдром Фитц-Хью-Куртиса), периспленит и периферит (в сочетании с сальпингитом, пельвиоперитонитом и др. Хламидии выявляют у 5-10% пациенток гинекологических отделений, у 1-8% беременных, у 20-30% женщин, которые являются на амбулаторный прием по поводу болезней, передающихся половым путем. Как правило, у женщин с частой сменой половых партнеров частота хламидийных инфекций очень велика. Так, частота хламидийных цервицитов у женщин, ведущих беспорядочную половую жизнь, в 20-25 раз превышает число случаев цервицита той же этиологии среди женщин, имеющих одного полового партнера и избегающих случайных половых связей. При этом течение хламидийного процесса часто либо бессимптомное, либо малосимптомное. У инфицированных женщин чаще всего поражается канал шейки матки, после чего может возникнуть и восходящая инфекция, захватывающая матку, маточные трубы, яичники, а также брюшину. В случаях цервицитов хламидии являются возбудителями заболевания в 80% всех случаев. Нередко у больных хламидийным цервицитом выявляют и другие микроорганизмы (гонококки, уреаплазмы). Одновременно, в ряде случаев, имеет место бактериальный вагиноз. Цервицит хламидийной этиологии определяется у 12-60% пациенток с негонококковыми воспалительными заболеваниями половых органов.

Хламидийная инфекция часто поражает шейку матки и мочеиспускательный канал одновременно. При этом у более чем 90% женщин с положительными результатами исследований материала из уретры не наблюдается никаких симптомов. Низкое расположение наружного отверстия мочеиспускательного канала узкое влагалище, особенно у нерожавших женщин, создают условия для первичного инфицирования, нередко сочетающегося с заражением хламидиями парауретральных протоков и крипт. Хламидии из мочеиспускательного канала способны проникать в мочевой пузырь, вызывая цистит.

Характерным проявлением при поражении хламидийной инфекцией является изменение функциональной активности иммунной системы с развитием сенсibilизации, бактериальной интоксикации, дисбактериоза. Длительная, антигенная стимуляция иммунной системы, алергизация организма, а также отсутствие этиотропной терапии создают основу для хронизации процесса с периодическими обострениями. При хламидиозе наблюдаются отклонения в уровне циркулирующих иммунных комплексов (наблюдается преобладание наиболее патогенных комплексов средних и мелких размеров), снижение

комплементарной активности, и уровня компонентов комплекса С5, С4, С1, снижение уровня IgA и IgM, повышение содержания рецепторных белков (Р-белков). Кроме того, отмечается угнетение клеточного иммунитета, снижение фагоцитарной активности полинуклеаров крови и макрофагов, угнетение активности неспецифических факторов защиты организма, что способствует развитию часто рецидивирующих бактериальных вагинозов и уретритов эндогенного происхождения [5,6,7].

Антибактериальная терапия у больных нередко приводит не к ликвидации инфекционных агентов, а лишь к стиханию клинических проявлений, к переходу манифестного воспалительного процесса в малосимптомную, субклиническую или латентную форму. Такие люди, не считая себя больными и не возобновляя лечение, служат резервуаром инфекции, что особенно актуально в отношении хламидий. Кроме того, у этих пациентов возбудители зачастую приобретают резистентность ко всем видам антибактериальной терапии.

Таким образом, наблюдаемое при хламидиозе угнетение как клеточного, так и гуморального иммунитета требует применения иммуномодуляторов и средств, повышающих неспецифическую реактивность организма.

В настоящее время существует множество различных иммуномодулирующих препаратов, используемых в терапии хламидиоза, однако их эффективность, особенно при хламидиозе остаётся недостаточной, поэтому проблема поиска новых препаратов и схем лечения остаётся весьма актуальной.

Учитывая все выше изложенное мы в комплексной терапии больных урогенитальным хламидиозом применяли новый отечественный иммуномодулятор – Глутоксим.

Глутоксим является представителем класса химически чистых низкомолекулярных иммуномодуляторов и представляет из себя синтетический аналог природного гексапептида окисленного глутатиона (GSSG). Глутоксим обладает способностью корректировать как иммуноэндокринные дисрегуляторные расстройства, клеточные дисфункции и метаболический дисбаланс, так и индуцировать механизмы экзоцитоза подмембранных внутриклеточных везикул с паразитирующими микроорганизмами, лишая последних фармакологического убежища во внутриклеточном пространстве [8]. Среди средств иммуноориентированной терапии Глутоксим является фактически единственным лекарственным препаратом, иммуномодулирующее действие которого сочетается со способностью индукции процесса экзоцитоза внутриклеточных паразитов, делая их доступными действию антибиотиков.

Маленьким молекулярным весом Глутоксима (656 Да) объясняются низкие иммуногенные свойства препарата и его способность проникать через гематопростатический и гематотестикулярный барьеры. [9]. В ряде работ имеются сведения об эффективности препарата Глутоксим в комплексном лечении хронического бактериального простатита, в том числе ассоциированного с инфекциями передаваемыми половым путем как вирусного, так и бактериального генеза. [9,10]. Эффективность Глутоксима в комплексной фармакотерапии больных с рецидивирующей формой генитального герпеса была показана в открытом рандомизированном исследовании, проведенном на базе Омской Государственной Медицинской Академии [11]. В тоже время мы не встречали в открытых литературных источниках сравнительных исследований эффективности препарата Глутоксим и других иммуномодуляторов в лечении ИППП. Препаратом сравнения нами был выбран Циклоферон, достаточно часто используемый в терапии ИППП.

Всего нами наблюдалось 30 пациентов больных хламидиозом в возрасте от 19 до 48 лет обоего пола, при этом преобладали мужчины – 18 человек. У большинства больных имелись проявления инфекции урогенитального тракта: рези при мочеиспускании – у 12 человек, дискомфорт в уретре – у 8 человек, тянущие тупые боли внизу живота – у 3 женщин. У 7 человек жалобы вообще отсутствовали. При объективном исследовании у части пациентов отмечались патологические выделения. Диагноз хламидиоза ставился по результатам ДНК-диагностики методом ПЦР.

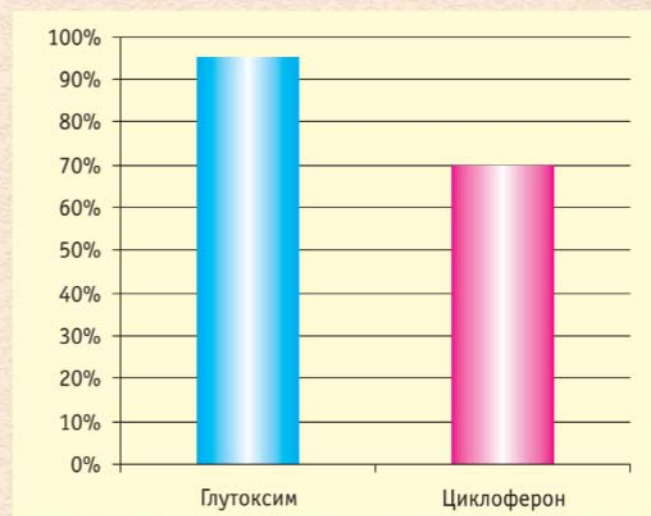
У 12 человек, дискомфорт в уретре – у 8 человек, тянущие тупые боли внизу живота – у 3 женщин. У 7 человек жалобы вообще отсутствовали. При объективном исследовании у части пациентов отмечались патологические выделения. Диагноз хламидиоза ставился по результатам ДНК-диагностики методом ПЦР.

В основную группу было включено 20 пациентов. Все пациенты основной группы в качестве антибактериальной терапии получали Вильпрафен (Джозамицин) по 500 мг 2 раза в день в течение 15 дней и местные процедуры (санация влагалища или уретры растворами антисептиков). В качестве иммунокорректора пациенты основной группы получали Глутоксим 1% раствор - 1,0 мл внутримышечно ежедневно – 10 инъекций на курс. Пациенты группы контроля (10 человек) на фоне аналогичной антибактериальной терапии получали Циклоферон по рекомендуемой производителем схеме: 12,5% раствор - 2,0 мл внутримышечно ежедневно – на курс 10 инъекций. У пациентов обеих групп иммунокорректоры назначались за три дня до начала антибактериальной терапии.

На фоне проводимой терапии начиная с 4-5 дня лечения отмечалось исчезновение дискомфорта в уретре, резей при мочеиспускании, зуда и жжения во влагалище у всех больных основной группы. 4 пациента группы контроля продолжали предъявлять жалобы на дискомфорт в половых органах и незначительное жжение при мочеиспускании спустя 5 дней терапии.

Патологические выделения регрессировали у всех больных основной группы, в группе контроля выделения сохранялись после окончания курса лечения у 2 больных. На фоне лечения в течение первых 5 суток отмечалось исчезновение болей внизу живота у 3 женщин, получавших Глутоксим, в группе контроля болезненные ощущения сохранялись более недели. Все пациенты основной группы отмечали значительное улучшение общего самочувствия уже после 3-4-х инъекций. Контрольные лабораторные исследования проводились спустя месяц после терапии методом ПЦР. В группе контроля у 3-х пациентов в мазках определялись хламидии, что потребовало дополнительного курса антибиотикотерапии. В основной группе у 1 человека после лечения методом ПЦР в мазках определялись хламидии.

Рисунок 1. Эффективность лечения Глутоксим vs Циклоферон



Таким образом, эффективность лечения в контрольной группе составила 70%, в опытной 95% (рис 1).

На протяжении 4-5 месяцев обострения заболевания не отмечено ни у одного из пациентов основной группы. Особо следует подчеркнуть, что назначение Глутоксима не вызывало каких-либо токсических или аллергических реакций.

На основании проведённого исследования можно сделать следующие выводы:

- Выявлена высокая клиническая эффективность Глутоксима при лечении ИППП и в частности – хламидиоза;
- Применение Глутоксима в комплексной терапии хламидиоза обеспечивает более быстрое исчезновение симптомов заболевания по сравнению с Циклофероном;
- Применение Глутоксима уменьшает процент рецидивов хламидиоза по сравнению с Циклофероном;
- Применение Глутоксима снижает вероятность возникновения побочных эффектов и осложнений на фоне антибиотикотерапии;
- Глутоксим хорошо переносится больными. Применение препарата не вызывало ни общих, ни местных реакций, которые можно было отнести к токсическим или аллергическим.

Литература

1. Гомберг М.А. Современное лечение неосложненной урогенитальной хламидийной инфекции. Клиническая микробиология и антимикробная терапия, 2000, №2 (17).
2. Прилепская В.Н., Абуд И.Ю. Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии. РМЖ, 1998, №5
3. Машкиллейсон А.Л., Гомберг М.А., Соловьев А.М. К проблеме урогенитального хламидиоза. Заболевания передающиеся половым путем. 1995, №5, стр. 28-33
4. Амозов М.Л., Каган И.Л. Социально-эпидемиологическая характеристика больных хламидиозом, обратившихся в КАОЛ. Тезисы научных работ 9 всероссийского съезда дерматовенерологов. Т.2, стр. 3.

5. Kuttan W.H., Mestecky S.A. Secretory immunity in the female reproductive tract. Am.J.Reprod.Immunol.1994. Vol.17, N 1, P.40-46
6. White H.D., Yeaman G.R., Givan A.L., Wira C.R. Mucosal immunity in the female reproductive tract: cytotoxic T lymphocyte function in the cervix and vagins of premenopausal and postmenopausal women. Am.J.Reprod.Immunol.1997 Vol.37.N 1, P.30-38
7. Wira C.R., Rossol B.M. Antigen-presenting in the female reproductive tract: influence of sex hormones on antigen presentation in the vagins. Immunol.1995.Vol.84.N 4,P.505-508
8. Антушевич А.Е., Антонов В.Г., Василенко К.П., Булова Е.Б. Возможный механизм устранения антибиотикорезистентности микобактерий туберкулеза препаратом ГлутоксимТ//Материалы первого всероссийского научного форума «Инновационные технологии медицины XXI века». – 2005.- с.405-407.
9. Жуков О.Б., Зубарев А.Р., М.В Мезенцева М.В., Дондуков Ц.В., Андрюшкова Ю.А., Константинов Е.М. Влияние метаболического иммуномодулятора Глутоксим на показатели фертильности спермы у больных с хроническим бактериальным простатитом. Врачебное сословие № 4-5 2005 г., с. 48-50
10. Жуков О.Б., Зубарев А.Р., Мезенцева М.В., Андрюшкова Ю.А., Осе И.В. Современные аспекты иммуномодулирующей терапии у больных с рецидивирующими инфекциями, передаваемыми половым путем и антибиотикорезистентным бактериальным простатитом. Врачебное сословие № 5-6 2004 г., с. 51-57
11. Зайкова Э.Ф., Сафонов А.Д., Мирошник О.А., Редькин Ю.В. Опыт использования метаболического иммуномодулятора Глутоксим в комплексной фармакотерапии больных с рецидивирующей формой генитального герпеса.//Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы. Выпуск второй. Сборник научных статей. 2005 г. стр.146-149.

Разновидность патоспермии при повышенной способности к генерации сперматозоидами активных форм кислорода

В.Н. Павлов, Р.Р. Фархутдинов, Д.С. Громенко, Ш.Н. Галимов
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

Частота бесплодных браков составляет 15% – 19%. Примерно в половине случаев бесплодие в браке обусловлено мужским фактором и отмечается дальнейшая тенденция к его увеличению [1,2,3]. Стандартные методы диагностики не всегда позволяют судить о причинах изменения функций сперматозоидов. Кроме того, результаты исследований недостаточно надежны с клинической точки зрения, так как в ряде случаев фертильность бывает не нарушена и при значительных отклонениях спермограммы от нормы, в то время как бесплодие может наблюдаться и у мужчин с нормозооспермией [4,5].

В последнее время появляются публикации, свидетельствующие о влиянии свободно-радикального окисления (СРО) на процессы репродукции. В частности, доказана способность сперматозоидов к образованию свободных радикалов, получивших обобщающее название – активные формы кислорода (АФК). Роль активных форм кислорода в патогенезе мужского бесплодия в настоящее время мало изучена. Ясно лишь, что избыток активных форм кислорода может оказать негативное

влияние на половые клетки. Перспективный способ исследования свободно-радикального окисления основан на регистрации хемилюминесценции [6,7]. Все вышеизложенное определило цель исследования: Разработать метод регистрации активных форм кислорода в семенной жидкости и изучить влияние уровня АФК в семенной жидкости в норме и при патологии.

Материалы и методы

Было предварительно обследовано 160 мужчин. Из них 10 человек – это мужчины с доказанной фертильностью (доноры спермы). Остальные 150 мужчин обратились по поводу бесплодия в браке. Из этого числа обследованных были исключены пациенты с азооспермией, генетическими аномалиями, острыми воспалительными процессами специфической и неспецифической этиологии (орхоэпидидимиты, простатиты, везикулиты, уретриты), с доказанными иммунологическими факторами инфертильности, а также мужчины старше 40 лет. В группу