



¹ Российский университет дружбы народов, кафедра дерматовенерологии и клинической микологии

² Городская клиническая больница № 14 им. В.Г. Короленко, Москва

Урогенитальный хламидиоз, осложненный хроническим простатитом: комплексная терапия с применением препарата Иммуномакс

Э.А. Баткаев¹, М.В. Урпин²

Адрес для переписки: Эдуард Алексеевич Баткаев, dermrudn-fpk@yandex.ru

У 46 пациентов с урогенитальным хламидиозом (УГХ), осложненным хроническим простатитом в стадии обострения, изучена целесообразность добавления препарата Иммуномакс к стандартной терапии в сочетании с физиотерапией. Включение Иммуномакса в комплексную терапию осложненного УГХ позволило достичь более высоких результатов этиологического (96% по сравнению с 85,7% в группе контроля) и клинического излечения (92% против 76,2% соответственно). На основании полученных данных рекомендовано применение иммуномодуляторов в терапии осложненного УГХ у мужчин.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, хронический простатит, Иммуномакс

Введение

На фоне стабилизации заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), в России УГХ по распространенности неизменно занимает одно из

ведущих мест: по данным 2011 г. – 65,9 случаев заболеваемости на 100 тыс. населения [1]. Вследствие высокой распространенности УГХ, часто бессимптомного течения, склонности к дис-

семинации у мужчин возникают такие осложнения, как простатит, эпидидимит, везикулит, обычно сопровождающиеся нарушением сперматогенеза и развитием бесплодия [2, 3].

В последнее время активно разрабатываются комплексные методики лечения хламидийной инфекции, протекающей с осложнениями в виде хронического воспаления органов малого таза [4]. Как правило, этиологическое лечение проводится антибиотиками, активно проникающими в клетку и взаимодействующими с ДНК и клеточной стенкой микроорганизмов [5]. При лечении таких состояний целесообразна терапия антибиотиками в сочетании с иммуномодуляторами [6]. Целью проведенного нами исследования стала оценка эффективности применения иммуномодулятора Иммуномакс



в комплексном лечении урогенитального хламидиоза.

Задачи исследования

1. Выявить клинико-лабораторные особенности хронического уретропростатита у больных УГХ.
2. Изучить состояние иммунной системы у больных УГХ, осложненным хроническим простатитом, до лечения и после комплексной терапии с использованием иммуномодулятора Иммуномакс.
3. Оценить эффективность применения препарата Иммуномакс в комплексном лечении УГХ, осложненного хроническим простатитом.

Материалы и методы исследования

Обследовано 94 больных УГХ с целью выявления у них хронического простатита.

Критериями отбора больных для включения в исследование стали: 1) выявление хламидийной инфекции из уретры методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с подтверждением культуральным методом или методом прямой иммунофлуоресценции (ПИФ);

2) наличие признаков хронического простатита: по данным анамнеза, УЗИ, ректального обследования предстательной железы, анализа ее секрета.

В исследование не включались пациенты со смешанными ИППП, с обострением любого другого хронического соматического заболевания, с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, а также больные, получавшие антибиотикотерапию в течение предыдущих 2 месяцев. В результате обследования хронический простатит был выявлен у 57 больных (60,6%), из них для участия в исследовании были отобраны 46 пациентов.

Анализ клинико-анамнестических данных выявил у 63% больных периодически повторяющиеся жалобы на чувство тяжести в промежности, боли над лобком, по ходу паховых складок,

неприятные ощущения в прямой кишке и другие проявления болевого синдрома. Зуд, жжение, дискомфорт в уретре, учащенные позывы на мочеиспускание отмечались у 58,7% больных, скудные выделения из мочеиспускательного канала – почти у половины пациентов (45,7%). Значительную часть больных (21,7%) беспокоили расстройства половой функции (преждевременная или болезненная эякуляция, ослабление эрекции, снижение либидо). Невротические расстройства в виде раздражительности, апатии и общей утомляемости отмечали 26,1% больных. Все пациенты неоднократно обращались за медицинской помощью по поводу хронического простатита (от 2 до 5 обращений с момента начала заболевания) и проходили повторные курсы антибактериальной терапии как в условиях стационара, так и амбулаторно.

Больные УГХ были разделены на 2 группы по возрасту, характеру течения и давности клинических проявлений заболевания – основную (n = 25) и контрольную (n = 21).

При бактериоскопическом исследовании мазков из уретры выявлено в среднем 35 лейкоцитов в полях зрения (п/зр), полиморфная флора, грамположительные кокки и палочки. ПЦР и ПИФ подтвердили наличие у больных УГХ.

Результаты исследования секрета предстательной железы представлены на рис. 1. В секрете простаты у 70% мужчин отмечалось более 20 лейкоцитов в п/зр. Практически у 2/3 пациентов наблюдалось уменьшение количества лецитиновых зерен, а также нарушение феномена кристаллизации.

Таким образом, по результатам исследования количества лейкоцитов в секрете простаты и мазков из уретры до лечения можно отметить сходное распределение пациентов в обеих группах.

Исследование иммунного статуса проводилось в обеих группах до лечения, на 7-й день лечения и через 1,5–2 месяца после



Рис. 1. Распределение больных в зависимости от количества лейкоцитов в секрете предстательной железы до лечения

его окончания. В ходе иммунологического исследования была обнаружена умеренная активация фагоцитов, что проявлялось в увеличении количества моноцитов и активации нейтрофилов. Гиперплазия звена моноцитов имела место у 72% пациентов с хроническим урогенным простатитом, среднее значение – 465 кл/мкл (норма – 100–400 кл/мкл). Зрелые «сегментоядерные» нейтрофилы отвечали усиленной продукцией бактерицидных субстанций у 35–62% больных. Спонтанная хемилюминесценция была усилена у 35% пациентов, среднее значение – 368 имп/мин на мкл крови (норма – 0–350 имп/мин на мкл крови). Усиление хемилюминесценции в ответ на зимозан отмечалось у 62%, среднее значение – 10 043 имп/мин на мкл крови (норма – 3500–9000 имп/мин на мкл крови), в ответ на ФМА (форболмирилатацетат) – у 50%, среднее значение – 13 017 имп/мин на мкл крови (норма – 4000–10 000 имп/мин на мкл крови).

При лечении хламидийной инфекции, протекающей с осложнениями в виде хронического воспаления органов малого таза, целесообразна терапия антибиотиками в сочетании с иммуномодуляторами.

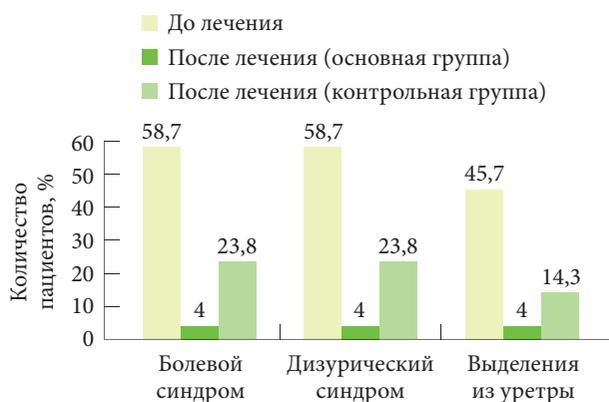


Рис. 2. Динамика жалоб пациентов до и после лечения

Одновременно с явной активацией фагоцитирующих клеток наблюдались признаки декомпенсации этого звена иммунной защиты. В частности, способность нейтрофилов к фагоцитозу была достоверно снижена, у 54% больных снижен фагоцитарный индекс.

Общее количество Т-клеток, а также CD4⁺-Т-клеток, в частности «наивных» CD4⁺CD45RA⁺/RO⁻-Т-клеток и CD4⁺CD45RA⁻/RO⁺-Т-клеток «памяти», оставалось в пределах возрастной нормы. Наблюдалась лишь тенденция к нарастанию содержания активированных CD4⁺CD45RA⁺/RO⁺-Т-клеток у 32% пациентов. У 100% пациентов значительная гиперплазия регуляторных CD4⁺25⁺-Т-клеток (среднее значение – 280 кл/мкл, норма – 82–190 кл/мкл), способных подавлять функции других Т-клеток, свидетельствовала о недостаточности (декомпен-

сацией) противоинфекционной защиты у больных УГХ.

Абсолютное количество CD8⁺-Т-клеток увеличилось у 41% больных (норма – 250–600 кл/мкл) в основном за счет «наивных» CD8⁺45RA⁺RO⁻ и превысило норму у 55% пациентов, число активированных CD8⁺25⁺-Т-клеток, экспрессирующих альфа-цепь рецептора интерлейкина 2, было выше нормы у 38% больных. Незначительное снижение относительного содержания CD8⁺28-Т-клеток у 27% и CD8⁺RA⁻RO⁺-Т-клеток «памяти» у 18% пациентов свидетельствовало об отсутствии дифференцировки CD8⁺-Т-клеток в ответ на активацию антигенами, что соответствовало состоянию иммунитета при хронической бактериальной инфекции.

Умеренное повышение концентрации иммуноглобулина (Ig) G в крови у 72% больных (среднее значение – 1309, норма – 700–1100 мг%) подтверждало наличие хронической инфекции. Повышение уровня IgA у 34% больных (норма – 80–250 мг%) указывало на вовлечение эпителиальной ткани в инфекционный и воспалительный процессы. Однако признаки воспаления были ограничены местными событиями, поскольку системного повышения уровня С-реактивного белка и существенного нарастания скорости оседания эритроцитов не было зарегистрировано. Повышение уровня IgE у 35% больных (среднее значение – 190 МЕ/мл, норма – до 120 МЕ/мл) стало результатом продолжительной сенсibilизации малыми количествами чужеродных антигенов, то есть признаком продолжительного периода латентной или тлеющей инфекции. Вместе с тем умеренное повышение уровня иммунных комплексов в периферической крови у 48% больных доказывало факт высвобождения инфекционных антигенов, хотя и в малых количествах, что соответствовало фазе обострения хронической инфекции.

Таким образом, в иммунной системе у больных УГХ, осложненным хроническим простатитом, мы наблюдали следующие изменения.

Признаки активации иммунной защиты:

1. Гиперплазия моноцитов.
2. Активация выработки антибактериальных субстанций нейтрофилами.
3. Активация NK-клеток и изменение их изотипа.
4. Умеренная активация CD8⁺-Т-клеток.
5. Усиление продукции IgG.
6. Повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов.

Признаки декомпенсации иммунной защиты:

1. Снижение фагоцитарного индекса.
2. Умеренное истощение популяции CD4⁺-Т-клеток.
3. Истощение популяции «классических» CD16⁺56⁺-NK-клеток.
4. Снижение цитолитической активности комплемента.
5. Гиперплазия регуляторных CD4⁺25⁺-Т-клеток.

Клинически перечисленные изменения иммунитета соответствовали стадии обострения хронического уретропростатита.

Пациенты основной группы (25 мужчин с УГХ, осложненным хроническим простатитом в стадии обострения) получали стандартную терапию, физиотерапию электролазерным аппаратом «Аэлтис-синхро-02» и инъекции иммуномодулятора Иммуномакс по 200 ЕД внутримышечно через день № 3.

Пациенты контрольной группы (21 мужчина с УГХ, осложненным хроническим простатитом в стадии обострения) получали только стандартную терапию и физиотерапию электролазерным аппаратом «Аэлтис-синхро-02».

Стандартное лечение включало применение доксициклина по 100 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня, метронидазола по 250 мг 3 раза в сутки 7 дней, Эскузана по 20 мг 3 раза в день 3 недели, флуконазола 150 мг 1 раз в 7 дней,

Включение иммуномодулятора Иммуномакс в комплексную терапию больных урогенитальным хламидиозом, осложненным хроническим простатитом, позволило достичь более высоких результатов как этиологического излечения, так и клинического выздоровления.



Таблица. Динамика изменений секрета предстательной железы через 1 месяц по окончании лечения

Группа	Число больных, чел. (%) с лейкоцитами			
	до 10	от 10 до 20	от 20 до 30	более 30
Основная (n = 25, 100%)	23 (92)	2 (8)	0	0
Контрольная (n = 21, 100%)	17 (81)	2 (9,5)	1 (4,8)	1 (4,8)

лидазы 64 ЕД внутримышечно № 10, массаж простаты через день № 8–10.

Результаты

В основной группе через 1 месяц после окончания лечения хламидии методом ПЦР не были выявлены. Через 3 месяца после лечения хламидии обнаружилось у 1 больного (4%), что было расценено как реинфекция, поскольку пациент контактировал с партнершей, которая не проходила лечение.

В контрольной группе через 1 месяц после окончания лечения хламидии обнаружилось у 2 пациентов (9,5%), что было признано неудачей в лечении, поскольку отсутствовали данные о реинфекции. При повторном обследовании через 3 месяца у 1 пациента (5%) отмечалась возможная реинфекция после случайного полового контакта.

На рис. 2 представлена динамика жалоб по окончании лечения. У 23 пациентов основной группы самочувствие улучшилось, жалобы отсутствовали. У 2 больных они сохранялись: у одного – на дискомфорт в области промежности, у другого – на зуд и жжение в уретре, скудные выделения из мочеиспускательного канала. Этиологическое излечение в основной группе при включении препарата Иммуномакс было достигнуто у 96% больных, клинический эффект – у 92%.

В контрольной группе жалобы на боли и дискомфорт в промежности, дизурию по окончании лечения предъявляли 5 пациентов (23,8%). Скудные выделения из уретры отмечали 3 больных (14,3%). Этиологическое излечение в контрольной группе,

получавшей стандартную терапию, наступило в 85,7% случаев, клиническое – в 76,2%.

Положительная динамика самочувствия больных и исчезновение у них жалоб коррелировали с данными результатов лабораторного обследования – элиминация хламидий при контрольном обследовании и снижение количества лейкоцитов в секрете простаты и соскобах из уретры до нормальных значений.

Результаты исследования секрета предстательной железы по окончании лечения (таблица, рис. 3) показали, что у 23 больных (92%) основной группы и у 17 больных (81%) контрольной группы наблюдалось до 10 лейкоцитов в п/зр, у 2 пациентов (8%) основной группы и у 2 пациентов (9,5%) контрольной группы – от 10 до 20 лейкоцитов в п/зр, у 1 больного (4,8%) контрольной группы – от 20 до 30 лейкоцитов в п/зр, у 1 больного (4,8%) основной группы – более 30 лейкоцитов в п/зр.

Средние показатели содержания лейкоцитов в секрете простаты у больных основной группы полностью нормализовались. В контрольной группе отмечалась положительная тенденция к нормализации секрета простаты, однако полной нормализации клинико-лабораторных показателей достигнуто не было.

Включение иммуномодулятора Иммуномакс в комплексную терапию больных УГХ сопровождалось достоверными изменениями и со стороны иммунного статуса, в отличие от больных контрольной группы (лечение без Иммуномакса).

Исходно повышенная активность продукции антимикробных суб-

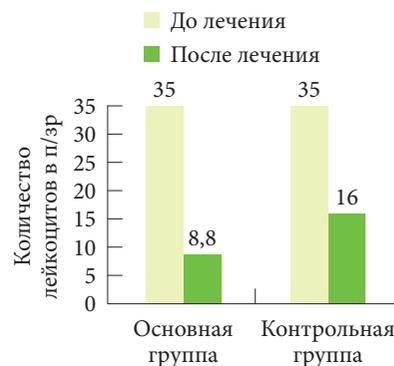


Рис. 3. Динамика изменений количества лейкоцитов в секрете предстательной железы на фоне лечения

станций нейтрофильными гранулоцитами после лечения снижалась в обеих группах больных (с применением и без применения Иммуномакса). При использовании Иммуномакса нормализация показателей спонтанной и индуцированной хемилюминесценции нейтрофилов происходила значительно раньше и эффективнее – 180 и 300 имп/мин на мкл крови в основной и контрольной группе соответственно.

При лечении пациентов контрольной группы (без Иммуномакса) некоторые нарушения иммунитета усугубились. Так, после лечения больных контрольной группы еще больше увеличились концентрация циркулирующих иммунных комплексов и абсолютное количество НК-клеток. Напротив, при использовании Иммуномакса исходно повышенная концентрация циркулирующих иммунных комплексов снизилась до нормального уровня, а количество НК-клеток не изменилось.

Особенно заметным положительное влияние Иммуномакса было на популяцию Т-клеток. Под действием Иммуномакса исходно сниженное количество CD4⁺-Т-клеток нарастало до нормальных значений, а исходно повышенное количество CD8⁺-Т-клеток снижались. Оба изменения способствовали нормализации иммунорегуляторного индекса (отношение CD4⁺/CD8⁺) в основной группе – 1,5. В контрольной группе не было



отмечено положительной динамикой количества CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток, а также иммунорегуляторного индекса, результат – 2,5. При использовании Иммуномакса в основной группе отмечалось увеличение и активация NK-клеток в процессе лечения с последующей нормализацией показателя после лечения. В контрольной группе уровень NK-клеток оставался высоким как во время лечения, так и после него, но при этом размножение и активация NK-клеток не приводили к их массовой дифференцировке в цитолитические NK-клетки, содержащие перфорин. Наши данные и выводы относительно статистической достоверности полученных результатов совпадают с результатами А.М. Соловьева и соавт. [5]. Так, при лечении пациентов с измененной картиной иммунного статуса в NK-звене сразу после лечения Иммуномаксом (основная группа) наблюдались следующие статистически достоверные

изменения: повышение количества моноцитов ($p=0,07$), умеренный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево ($p=0,05$), увеличение количества NK-клеток в основном за счет CD16⁺56⁺ ($p=0,02$), увеличение количества цитолитических NK-клеток, содержащих перфорин ($p=0,04$). При анализе иммунного статуса больных, у которых отмечалось замедленное выздоровление после лечения (контрольная группа), выявили статистически достоверное снижение фагоцитарного индекса ($p=0,07$), увеличение числа CD56-NK-клеток ($p=0,07$), активацию CD45RA⁺RO⁺-Т-хелперов ($p=0,05$), активацию CD8⁺25⁺-Т-клеток ($p=0,09$). На основании выявленных прогностических иммунологических признаков можно рассмотреть возможность увеличения количества инъекций Иммуномакса или проведения дополнительного курса иммунотерапии у больных с предполагаемым замедленным выздоровлением.

Выводы

1. Урогенитальный хламидиоз преимущественно протекает торпидно и в 60,6% случаев осложняется хроническим простатитом.
2. Иммунологическое исследование у мужчин с УГХ, осложненным хроническим простатитом, выявило состояние иммунитета, соответствовавшее хронической бактериальной инфекции.
3. Включение иммуномодулятора Иммуномакс в комплексную терапию больных УГХ, осложненным хроническим простатитом, позволило достичь более высоких результатов как этиологического излечения в основной группе (96%) по сравнению с группой контроля (85,7%), так и клинического выздоровления (92 и 76,2% соответственно).
4. Данные, полученные в результате проведенного исследования, подтверждают, что в тактике терапии осложненного урогенитального хламидиоза у мужчин целесообразно применение иммуномодуляторов. ●

Литература

1. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. VIII / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. М., 2007. 1008 с.
2. Дерматовенерология. Национальное руководство / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1024 с.
3. Инфекции, передаваемые половым путем. Учебное пособие / под ред. Э.А. Баткаева. М., 2006.
4. Баткаев Э.А., Липова Е.В. Урогенитальный хламидиоз. Пособие для врачей. М., 2004. 60 с.
5. Соловьев А.М., Перламутров Ю.Н., Атауллаханов Р.И. и др. Обоснование и опыт применения иммунотерапии при лечении рецидивирующих остроконечных кондилом // Трудный пациент. 2004. Т. 2. № 6. С. 34–37.
6. Гомберг М.А., Ковальк В.П. Хламидиоз и простатиты // ИППП. 2002. № 4. С. 3–8.

Urogenital chlamydia infection complicated with chronic prostatitis: add-on therapy with Immunomaxe

Е.А. Batkayev¹, М. V. Urpin²

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Department of Dermatovenereology and Clinical Mycology

² Korolenko City Clinical Hospital No.14, Moscow

Contact person: Eduard Alekseyevich Batkayev, dermrudn-fpk@yandex.ru

Immunomaxe as add-on therapy to the standard drug treatment and physical therapy was studied in 46 patients with urogenital chlamydia infection complicated by exacerbated chronic prostatitis. In patients with complicated urogenital chlamydia infection, adding Immunomaxe resulted in improved etiologic (96% vs. 85.7%, respectively) and clinical cure rates (92% vs. 76.2%, respectively) in comparison with the control group. The results support the use of immunomodulators in male patients with complicated urogenital chlamydia infection.

Key words: urogenital chlamydia infection, chronic prostatitis, Immunomaxe