

А.В. МОЛОЧКОВ

МОНИКИ им М.Ф.  
Владимирского, Москва

# Место иммунотерапии в комплексном лечении хронической урогенитальной хламидийной инфекции

*Урогенитальный хламидиоз – одна из наиболее распространенных ИППП, поражающая не только мужчин и женщин, но и детей, в том числе новорожденных и вызывающая большое количество осложнений и неблагоприятных последствий (бесплодие, нарушение половой функции и т. д.).*

**Р**езультаты больших клинических и эпидемиологических исследований, в том числе основанных на иммунотипировании хламидий, позволяют в настоящее время считать, что хламидиозы – это группа болезней, вызываемых своеобразными микробами-возбудителями рода *Chlamydia*, отличающихся источником и механизмом передачи инфекции, характером поражения макроорганизма и клиническими проявлениями, имеющими повсеместное (орнитоз, пневмохламидиоз, мочеполовой хламидиоз, паратрахома и др.) или преимущественно эндемичное (трахома, лимфогранулема) распространение (5).

Хламидии – мелкие граммотрицательные (иногда грамвариабельные) кокковидные бактерии, являющиеся облигатными внутриклеточными паразитами, не синтезирующими энергетические субстраты АТФ, ГТФ («энергетические паразиты»).

В связи с преимущественным тропизмом возбудителя к цилиндрическому эпителию первичный очаг инфекции у мужчин формируется, как правило, в уретре, протекая в большинстве случаев в дальнейшем как уретропростатит, везикулит, эпидидимит, а у женщин – в уретре и шейке матки, нередко являясь источником восходящей инфекции (захватывающей матку, маточные трубы, яичники, брюшину

и т. д.) и экстрагенитальных инфекций различной локализации, в том числе поражения прямой кишки, обусловленного способностью к существованию возбудителя в клетках плоского эпителия.

В патогенезе урогенитального хламидиоза важная роль отводится, как непосредственному воздействию возбудителя на инфицированные эпителиальные клетки, осуществляемому и за счет токсической активности хламидий, так и повреждению окружающих тканей гидролитическими лизосомальными ферментами, выбрасываемыми из инфицированных клеток в период размножения микроорганизма, а также токсическому влиянию продуктов аутолиза разрушенных клеток.

Патологический процесс в эпителиальной ткани, развивающийся в результате воздействия хламидий, которые находятся не только на поверхности эпителия, но проникают в подслизистый соединительнотканый слой, характеризуется воспалительными изменениями, аналогичными таковым при гонококковой инфекции. Выраженность его зависит от местных и общих защитных и компенсаторных реакций макроорганизма.

Важная роль в патогенезе урогенитального хламидиоза отводится иммунным нарушениям. В настоящее время получены убедительные доказательства того, что первичная хламидийная инфекция приводит к существенной активации различных звеньев иммунной системы, хотя и не способна создать стойкий иммунитет к последующей инфекции (11). Постинфекционный иммунитет при урогенитальном хламидиозе нестойкий и кратковременный.

Иммунный ответ на *C. trachomatis* характеризуется развитием клеточных и гуморальных иммунных реакций, причем реализация клеточного иммунного ответа связана с продукцией цитокинов Т-хелперами I-го типа (Тх-1), а гуморального – с продукцией цитокинов Т-хелперами II типа (Тх-2) (10).

Исследованиями последних лет установлено, что течение урогенитального хламидиоза зависит не только от формирования определенного спектра цитокинов, но и связанного с ними функционирования макрофагов и естественных клеток киллеров (13). Так, хронический урогенитальный хламидиоз, характеризуясь угнетением клеточного звена иммунитета, снижением фагоцитарной активности полинуклеаров крови и макрофагов, подавлением активности неспецифических факторов защиты организма (6), у мужчин сопровождается снижением уровня IL-1 $\beta$  и IL-1 $\alpha$  в эякуляте, повышением уровня IL-1 $\beta$  в сыворотке крови, увеличением спонтанной продукции IL-1 $\beta$  мононуклеарами периферической крови (у больных урогенитальным хламидиозом в виде моноинфекции) и снижением его продукции активированными клетками (за счет нарушения IL-1-синтезирующей способности иммунокомпетентных клеток, обусловленного как особенностями антигенного стимула, так и влиянием других цитокинов), снижением спонтанной и индуцированной секреции IL-2 и уровня интерферона- $\gamma$  (при удовлетворительной возможности его продукции), значительным повышением продукции IL-10 (2), а у женщин с хроническим хламидийным эндоцервицитом – снижением секреции IL-2, а также количества естествен-

ных клеток киллеров и макрофагов слизистой оболочки шейки матки.

Дефицит макрофагов, являющихся источником апоптотического сигнала для CD3+, обеспечивающих элиминацию из очага воспаления отработавших нейтрофилов, ведет к нарушению механизма негативной селекции этой популяции клеток с дефектной перестройкой генов, сопровождающейся неадекватной специфичностью рецепторов и создающей предпосылки к развитию на фоне хронизации воспаления аутоиммунных процессов. На фоне дефицита макрофагов также нарастает экспрессия Dg-антигенов эпителиоцитами, однако факультативные антиген-презентирующие клетки в большинстве случаев не способны адекватно стимулировать Т-лимфоциты и им отводится роль в усилении и поддержании тканевых воспалительных реакций (9). T.Tague и соавторы (1997) рассматривают несвойственную клетке экспрессию HLA II класса на эпителиоцитах этапом в патогенезе аутоиммунного процесса.

Гуморальный иммунный ответ при урогенитальном хламидиозе направлен против переменных поверхностно расположенных доменов MOMP и проявляется выработкой при свежем процессе специфических циркулирующих IgM, а при хроническом – специфических циркулирующих IgG и специфических секреторных IgA (sIgA). В частности, хронический хламидийный простатит ассоциируется с закономерным присутствием в семенной жидкости противохламидийных IgA и только в 23% случаев с обнаружением IgG (10).

Важной особенностью хламидийной инфекции является способность *C. trachomatis* к L-трансформации, которая может быть основой одного из механизмов, индуцирующих развитие персистирующей формы хламидийной инфекции. Возможность персистенции хламидий в эпителиальных клетках и фибробластах слизистых оболочек доказана как при моделировании *in vitro*, так и установлена в организме больного. Появление таких аберрантных форм возбудителя связано с нарушением жизненного цикла хламидий на различных фазах за счет ингибирования перехода внутриклеточных ЭТ в РТ или РТ в ЭТ под действием антибиотиков (в том числе противохламидийных при нерациональном режиме их применения),

цитокинов или ввиду недостатка питательных веществ (в частности эссенциальных аминокислот). Использование метода ультраструктурного анализа позволило доказать возможность персистенции хламидий в эпителиальных клетках и фибробластах слизистых мембран при латентном течении урогенитального хламидиоза (1).

Патогенез персистирующей хламидийной инфекции связан с изменением антигенного состава клеточной стенки хламидий, в частности с уменьшением на ее поверхности MOMP и LPS, а также суперэкспрессией белка теплового шока хламидий – *heat shock protein* (hsp 60) – антигена, индуцирующего образование специфических антител и состояние гиперчувствительности замедленного типа. Такой аутоиммунный ответ был индуцирован в экспериментах на животных (9).

Как установлено, hsp 60 по антигенным характеристикам на 50% сходен с таким же белком мембраны клетки человека, в связи с чем его иммунная и фагоцитарная системы не способны распознавать этот антиген как чужеродный, поэтому антитела к нему также могут вызывать аутоиммунные поражения тканей (8). Резистентность персистентных форм урогенитального хламидиоза к проводимой терапии связывают с уменьшением на клеточной стенке возбудителей количества MOMP, способного функционировать как порин, пропуская в стенку большие гидрофильные молекулы антибиотиков или с переживанием возбудителями периода лекарственной терапии при их пребывании в особых мембраноограниченных зонах эпителия и трихомонад, а также в нейтрофилах, макрофагах, лимфоцитах, в эндотелиоцитах лимфатических капилляров и во внеклеточных фагосомах.

Решающая роль в выздоровлении от персистирующей хламидийной инфекции (как и от хламидийной инфекции в целом) принадлежит Th1-иммунному ответу, продуктами активации которого являются IL-2, ФНО и вырабатываемый активированными макрофагами – интерферон  $\gamma$ , не только ингибирующий (в высоких дозах) рост хламидий, но и стимулирующий выработку IL-1 и IL-2. Однако происходящий на этом фоне непрерывный синтез hsp 60 (15) ведет к дефициту Th1-иммунного ответа со снижением выработки интерферонов альфа и гамма и переключению им-

мунного ответа с Th1 на Th2, что приводит к развитию в генитальном тракте иммунопатологических реакций (12), сопровождающихся выработкой цитокинов Th2-ответа, в частности IL-6 и IL-10, гиперпродукцией специфических

Важная роль в патогенезе урогенитального хламидиоза отводится иммунным нарушениям. В настоящее время получены убедительные доказательства того, что первичная хламидийная инфекция приводит к существенной активации различных звеньев иммунной системы, хотя и не способна создать стойкий иммунитет к последующей инфекции. Постинфекционный иммунитет при урогенитальном хламидиозе нестойкий и кратковременный.

секреторных IgG и IgA (10), стимуляцией запуска аутоиммунных реакций, развитием стресс-реакции у хламидий с остановкой их клеточного цикла на стадии РТ. В этих условиях активированные макрофаги также продуцируют TNF- $\alpha$ , который опосредованно через IL-1 активирует пролиферацию основных клеток соединительной ткани, способствуя фиброобразованию, а также повышает адгезивную способность лимфоцитов к эндотелию сосудов и реактивирует макрофаги, а IL-6 поддерживает экспрессию на Т-лимфоцитах антигена bcl-2, защищающего клетки от апоптоза (13).

Персистирующая хламидийная инфекция развивается при хроническом урогенитальном хламидиозе, т. е. при воспалительном процессе с давностью более 2 месяцев, с наличием инфильтративных изменений в субэпителиальном слое уретры и многочисленных осложнений со стороны мочеполовых органов. Этому не противоречит и предложение ряда зарубежных авторов рассматривать наличие у больного антител к hsp 60 в качестве критерия хронической хламидийной инфекции (9).

Таким образом, можно предположить, что персистирующая хламидийная инфекция является аутоиммунным процессом, не требующим в своем дальнейшем течении микробного агента. Как известно, с развитием аутоиммунной реакции, связывают, в частности, патогенез хронического простатита и поражения суставов при болезни Рейтера (14), спячного про-



цесса при сальпингитах и перигепатитах, первичного бесплодия и повторяющихся спонтанных аборт (7).

Лечение урогенитального хламидиоза является весьма сложной проблемой. С одной стороны это обусловлено неясностью многих аспектов взаимодействия хламидий и антибиотиков *in vivo* и *in vitro*, с другой – изменением патогенных, вирулентных свойств возбудителя и нарастанием частоты его устойчивости к антибактериальным препаратам на фоне снижения защитных сил организма. Весьма настораживает и происходящее в результате масштабного применения антибактериальных агентов увеличение частоты мультирезистентных штаммов хламидий, изменение их структурно-функциональной организации и как следствие этого нарастание частоты рецидивов и неуспехов в лечении урогенитального хламидиоза. Таким образом, становится совершенно очевидной неадекватность лечения хронического урогенитального хламидиоза монотерапией антибактериальными препаратами.

Патогенетическая терапия включает мероприятия, направленные на устранение явлений конгестии в малом тазу и улучшение оттока застоявшегося секрета в предстательной железе, разрешение инфильтратов, стимуляцию кровотока и лимфообращения и нормализацию функции пораженных органов мочеполового тракта, нормализацию иммунного статуса, подавление аутоагрессии.

В связи с нарушением при хроническом урогенитальном хламидиозе клеточного и гуморального звеньев иммунитета, важную роль в его лечении играет иммунотерапия. Она особенно важна при персистирующей хламидийной инфекции, не чувствительной к антибиотикотерапии. Иммунотерапия (проводимая в комплексе с ферментотерапией, физиотерапией и адек-

ватным местным лечением) приводит к реверсии персистентных форм возбудителя в вирулентную форму, чувствительную к противохламидийной антибиотикотерапии.

Исходя из описанных выше изменений характерных для патогенеза хронической хламидийной инфекции, оптимальным на сегодняшний день препаратом для иммунотерапии является интерферон альфа, в широчайший спектр действия которого входит не только стимулирующее влияние Th1 клетки, но и непосредственное влияние на персистентные штаммы хламидий с потенцированием реверсии к исходным формам. В практике дерматовенеролога достаточно давно и широко используются инъекционные препараты рекомбинантного интерферона альфа, однако выраженные побочные эффекты неизбежны при парентеральном введении, к сожалению, значительно ограничивают показания к применению этого эффективного средства для иммунозаместительной терапии.

В результате фундаментальных исследований, проведенных в отделе интерферонов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН под руководством профессора Малиновской В.В., была найдена возможность обойти сложности, возникающие при парентеральном применении препаратов интерферона (гриппоподобный синдром, артралгии, депрессивные состояния и др.). В процессе углубленных исследований функционирования системы интерферона в онтогенезе был выявлен ряд закономерностей, позволивший решить стоявшие перед разработчиками задачи: снижение дозировки интерферона при сохранении эффективности, пролонгирование действия интерферона, устранение побочных эффектов, характерных для парентерального введения

интерферона, обеспечение возможности применения препарата в педиатрической и акушерской практике.

Терапевтическое действие комплексного препарата Виферон обеспечивается не только эффектами входящего в его состав рекомбинантного интерферона, а всем комплексом компонентов препарата, активно дополняющих друг друга. В состав виферона входят мембраностабилизирующие препараты – антиоксиданты – витамины Е и С в терапевтически эффективных дозах. Это усиливает противовирусную и иммуномодулирующую активность препарата в 10-14 раз по сравнению с реафероном (3). Лекарственная форма препарата – ректальные суппозитории также обеспечивает уменьшение побочных реакций, характерных для парентерального введения препаратов интерферона, таких как повышение температуры, гриппоподобный синдром; и кроме того придает препарату новые фармакокинетические свойства: при сравнении титров ИФН в сыворотке крови здоровых добровольцев при внутривенном, внутримышечном и ректальном с антиоксидантами введении рекомбинантного ИФН $\alpha$ 2b, отмечено, что при введении 1 млн МЕ ИФН ректально, титр ИФН в сыворотке крови превышал таковой как при внутривенном, так и при внутримышечном введении 2 млн МЕ ИФН (4). Существенно, что даже при длительном применении виферона (в течение 2 лет) не образуются антитела, нейтрализующие антивирусную активность ИФН  $\alpha$ 2b.

Взаимодействие компонентов виферона позволяет значительно снизить курсовые дозы и продолжительность курсов антибиотикотерапии, а также в значительной степени уменьшить иммуносупрессивный и токсический эффекты, связанные с применением антибактериальных препаратов. 

## Список литературы:

- Брагина Е.Е., Кубанова А.А., Абдумаликов Р.А. и др. Осложнения хронических простатитов // Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит-2-е изд. перераб. доп.-М., Медицина-2004-С. 108-123
- Возианов А.Ф., Дранник А.Н. Девиация функциональной активности Т-хелперов 1 и 2 типов как фактор иммунопатогенеза хронического урогенитального хламидиоза // Международный журнал иммунореабилитации-2000.-№2.-С.95-101
- Деленян Н.В., Ариненко Е.Н., Мешкова Е.Н. и др. Виферон // Руководство для врачей под ред. В.В.Малиновской – М., 2004
- Джуминго П.А. Интерферонообразование и продукция специфических антител в процессе комбинированной терапии реафероном и антиоксидантами у больных простым рецидивированием герпесом // Дисс. канд. мед. наук – М., 1990
- Лобзин Ю.В., Ляшенко Ю.И., Позняк А.Л. Хламидийные инфекции-СПб.:ООО «Издательство ФОЛИАНТ»–2003
- Серов В.Н., Краснопольский В.И., Делекторский В.В. и др. Хламидиоз. Клиника, диагностика, лечение // Методические рекомендации –М.-1999
- Aslienary-Elbar M. Immune consequences of Chlamydia infections in pregnancy and in vitro fertilization outcome // Infection Diseases in Obstet. And Gynecol.-1996.-Vol.4.-P.143-148
- Beatty W.L., Morrison R.P., Byrne G.I. Immunoelectron-microscopic quantitation of differential levels of chlamydial proteins in a cell culture model of persistent Chlamydia trachomatis infection // Infect Immunology. – 1994. – Vol.62, № 9. – P.4059-4062
- Brunham R.C., Peeling R.W. Chlamydial trachomatis antigens: role in immunity and pathogenesis // Infect. Agents Dis. – 1994. – Vol.3, № 5. – P.218-233
- Mazzoli, Ospedale S.M. 6th Cong EADV 1997. Dublin, Ireland. Abstr. JEADV 1997 – 9(1)-S.28
- Schachter J., et al. Chlamydial infection. Cambridge University Press, – 1986. – P.67-70
- Su H., Caldwell H.D. // Infect. Immun.-1995.-Vol.63.-P.3302-3308
- Tague T., Marrack P., Kappler J. et al. // J. Immunol.-1997.-Vol.158.-P.5791-5796
- Taylor-Robinson D., Gilroy C.B., Thomas B.J., Keat A.C. Detection of Chlamydia trachomatis DNA in joints of reactive arthritis patients by PCR // Lancet. – 1992. – Vol.340. – P.81-82
- Ward M.E. Proc 3-ed Meet Eur. Soc Chlam. Res.-11-14 Sept. 1996, Vienna, Austria- 1996.-P. 58-62

ГЕРПЕС И ЦИТОМЕГАЛИЯ

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С, D

ХЛАМИДИОЗ, МИКОПЛАЗМОЗ  
УРЕАПЛАЗМОЗ

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ И  
БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ПИЕЛОНЕФРИТ,  
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

ДИСБАКТЕРИОЗ

ЭНДОМЕТРИОЗ И  
ВУЛЬВОВАГИНИТ

МЕНИНГИТЫ

КАНДИДОЗ

ГРИПП И ОРВИ

# СУППОЗИТОРИИ И МАЗЬ ВИФЕРОН®

ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АЛЬФА-2 И АНТИОКСИДАНТЫ

Препарат разрешен к применению у беременных  
женщин и новорожденных детей

**ВНИМАНИЕ!** С 1 января 2007 года  
МЕНЯЕТСЯ УПАКОВКА



**БЫЛО**



**СТАЛО**

## ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ УПАКОВКИ

### НА НОВОЙ УПАКОВКЕ:

- ➔ Отсутствует привычное разделение на **Виферон-1, Виферон-2, Виферон-3, Виферон-4**
- ➔ Вместо этого указана дозировка **150 000 МЕ; 500 000 МЕ; 1 000 000 МЕ; 3 000 000 МЕ.**
- ➔ Каждой дозировке суппозитория соответствует свой цвет надписи: **голубой, зеленый, фиолетовый, красный.**
- ➔ Отличительный цвет полосы на упаковке мази – **оранжевый.**
- ➔ Маркировка номера серии и срока годности суппозитория нанесена на правом торцевом клапане коробки с помощью специального устройства.

Производитель ООО «ФЕРОН»

123098, Москва, ул Гамалеи, 18, корп.А

Тел./факс: 193-3060, 193-4332, 193-55-58 (коды г.Москвы - 495 и 499)

E-mail: viferon@rol.ru www.viferon.su www.interferon.su

 **ферон**