

Некоторые аспекты применения препарата Протефлазид в комплексном лечении угрозы прерывания беременности у женщин с хламидийной инфекцией

О.Н. Островская Ивано-Франковская государственная медицинская академия

Резюме. В статье приведены последние данные о применении нового отечественного препарата Протефлазид в акушерской практике. Описаны механизмы действия, иммуномодулирующий эффект применения препарата. Освещена эффективность применения Протефлазида в комплексном лечении угрозы прерывания беременности у женщин с хламидийной инфекцией. Показано отсутствие побочного действия препарата. Результаты работы свидетельствуют об эффективности лечения и перспективности использования Протефлазида с целью улучшения программ терапии угрозы прерывания беременности при сопутствующем хламидиозе. **Ключевые слова:** угроза прерывания беременности, хламидиоз, Протефлазид.

Введение

Как известно, ежегодно в мире урогенитальным хламидиозом болеет около 90 млн. людей. Хламидиозом поражено до 40-60% женщин и мужчин, у которых есть негонококковые заболевания мочеполовых органов. Хламидийная инфекция в акушерской практике может привести к патологии беременности и родов, послеродовых осложнений у матери и заболеваний новорожденных. Среди беременных в общей популяции *Chlamydia trachomatis* (Ct) составляет 4-13% случаев, при хронических воспалительных заболеваниях урогенитального тракта и осложненном акушерском анамнезе (мертворождаемость, преждевременные роды и постоянное невынашивание) - достигает 34-74%. При этом у половины инфицированных встречаются произвольные аборты, хориоамниониты, эндометриты при родах и в послеродовом периоде [12].

На сегодняшний день хламидийная инфекция занимает от 5,3 до 27,4% среди причин антенатальной гибели плода. У половины новорожденных от матерей с хламидиозом выявляются клинические проявления инфекции: у 35-50% - конъюнктивит, у 12-20% - респираторные симптомы, у 60-70% - генерализованные инфекции (менингоэнцефалиты, пневмонии) [12,13].

За последние годы количество урогенитальных хламидиозов возросло в 3 раза [12]. Это связано не только с изменением общего микробного фона, частым применением антибиотиков и гормональных препаратов, что истинно меняет биоценоз в организме, но и с изменениями иммунной резистентности человека. По данным Н.В. Унгвицкой и соавт. (1996) частота хламидийной инфекции составляет 36,36±3,74%; чаще ее выявляют у городских жителей и учащейся молодежи. У 88,16±3,25% беременных доминируют бессимптомные и атипичные формы заболевания. Комплексное клиничко-лабораторное обследование дает возможность выявить присутствие хламидийной инфекции у 38,2% беременных и у 30,6% рожениц с хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, у 6,4% беременных и 8,3% рожениц с неосложненным акушерским и гинекологическим анамнезом [9, 10].

Гестационный период у женщин с урогенитальным хламидиозом характеризуется большой частотой акушерских осложнений. Так, по данным И.В. Унгвицкой (1996), хламидиоз осложняет течение беременности, вызывая увеличение частоты ранних (21,7±4%) и поздних (50,94±4,86%) токсикозов; хронической утробной гипоксии (16,98±3,65%) и гипотрофии плода (14,15±3,39%); частота преждевременных родов увеличивается до 7,0±2,55%, произвольных выкидышей — до 2,0±1,4% и мертворождений - до 3,0±1,71%; кроме того, гнойно-септические осложнения составляют 36,7±0,98%, слабость родовой деятельности - 22,2±0,65%, эндометриты - 9,52±0,46% [5,13].

Несомненно, более частым и, вместе с тем, трагическим осложнением хламидийной инфекции при беременности является ее прерывание. Основной сложностью при этой проблеме в акушерстве является инфицирование хламидиями амниона, что приводит к лимфоцитарной инфильтрации, отложению фибриноида и других специфических инволютивно-дистрофических процессов в плаценте

(Н.Н. Мезикова и соавт., 1991). Такие морфофункциональные изменения последа приводят к хронической фетоплацентарной недостаточности, которая проявляется состоянием напряжения гормональной функции плаценты, замедлением плацентарного кровообращения, что, в свою очередь, у одной трети беременных инициирует развитие внутриутробной гипотрофии и гипоксии плода.

Таким образом, и на сегодняшний день проблема влияния хламидийной инфекции на перинатальную и акушерскую патологию очень актуальна. Решение ряда аспектов применения комбинированной и взаимодополняющей этиотропной и иммуномодулирующей терапии при хламидиозе [6, 7], позволяет улучшить профилактику и снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений.

Новые возможности в решении этой проблемы открывает внедренный в 2001 году в клиническую практику отечественный препарат растительного происхождения (флавоноидные гликозиды с диких злаков *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epiglois* L.) - Протефлазид [4]. Первичный эффект действия [4] препарата - это способность угнетать ДНК-полимеразу в клетках, инфицированных вирусами, вследствие чего наступает блокирование репликации вирусной ДНК и прерывание цепи размножения вируса. Но нас, в первую очередь, интересует способность Протефлазида центробежным направлением действия на систему эндогенных интерферонов восстанавливать активность клеток макрофагального ряда с последующей модуляцией состояния клеточного иммунитета и запуска репаративно-регенераторных процессов. Экспериментальными исследованиями установлено, что Протефлазид не оказывает токсического действия во время приёма на протяжении 6 месяцев эксперимента и согласно критерия ЛД-50 по токсичности принадлежит к 4-му классу опасности (более 20 000 мг/кг). Препарат не имеет кумулирующих свойств, аллергизирующего, канцерогенного, эмбриотоксического и тератогенного эффектов.

Ряд вышеперечисленных особенностей механизмов действия Протефлазида свидетельствует о его эффективном применении в комплексном лечении угрозы прерывания беременности у женщин с хламидийной инфекцией.

Целью данного исследования была оценка влияния Протефлазида на гуморальный и клеточный иммунитет у беременных с хламидийной инфекцией.

Материалы и методы

Обследовано 42 женщины с угрозой прерывания беременности, у которых методом иммуноферментного анализа по типоспецифическим иммуноглобулинам С и А и методом прямой иммунофлюоресценции соскобов с цервикального канала верифицировано присутствие хламидийной инфекции. Контрольная группа состояла из 28 практически здоровых людей. Исследования проводились в начале и на 4-6-й неделе комплексного лечения с использованием отечественного препарата Протефлазид внутрь, нанесенного на чайную ложку сахара: 1-я неделя — по 5 капель 3 раза в сутки; 2-3-я неделя - по 10 капель 3 раза в сутки; 4-я неделя - по 8 капель 3 раза в сутки. Эффективность препарата оценивалась по изменениям субпопуляций лимфоцитов периферической крови.

Материалом для исследования была сыворотка крови. Лимфоциты выделяли с периферической крови по методу Л.Б. Хейфец, В.Ф. Абалкина (1973).

Результаты исследований и их обсуждение.

Проведенные исследования показали, что при угрозе прерывания беременности у женщин с хламидийной инфекцией показатели СВ4-положительных клеток до начала лечения были значительно снижены ($p < 0,05$) во всех группах исследования (табл. 1). Так, у пациентов основной группы с комплексной терапией уровень СВ4 до лечения составил $28,32 \pm 2,18\%$ ($p < 0,001$), при показателях СВ4 у ПЗЛ $-45,82 \pm 6,80\%$. В этой группе данная субпопуляция лимфоцитов оставалась устойчивой к терапии, чётко выраженной положительной динамики не имела. Напротив, при применении в комплексном лечении препарата Протефлазид, то есть в контрольной группе, были получены следующие данные. После окончания курса лечения показатели СВ4-положительных клеток составил $41,35 \pm 3,15\%$, значительно приблизившись к показателям ПЗЛ.

Таблица 1

Динамика изменений субпопуляций лимфоцитов при угрозе прерывания беременности у женщин с хламидийной инфекцией в зависимости от схемы лечения ($M \pm T$)

Показатели (%)		ПЗЛ (11=28)	Схема терапии угрозы прерывания беременности	
			комплексная терапия (n=20)	комплексная терапия + Протефлазид (n=30)
CD4	До	45,82±6,80	28,32±2,18*	29,41±3,22 41,35±3,15
	После		34,84±1,59*	
CD8	До	32,14±4,82	47,42±3,53	46,89±2,46 38,75±3,24
	После		45,04±2,72	
CD56	До	17,42±3,24	12,63±1,21	12,82±1,83 17,15±1,85
	После		13,36±1,52	

Примечание: * - достоверность разницы показателей между группами до и после лечения, $p < 0,001$

Рецепторы СВ-4 несут клетки, описанные как Т-лимфоциты с хелперными (индукторными) свойствами [1, 8]. В их функцию входит распознавание антигена, который представлен презентующими клетками, продукция лимфокинов да, как результат, запуск и регуляция всех Т-клеточнозависимых иммунных реакций [3,11,14]. Поэтому их увеличение у исследованного нами контингента пациенток, которые вместе со стандартной терапией получали препарат Протефлазид, в сравнении с группой пациенток, которые получали только стандартную терапию, является положительным свидетельством такого метода лечения.

Показатели СВ8-положительных клеток на момент первичного обследования в двух группах исследования были повышенными ($p < 0,05$) и составляли в среднем $47,18 \pm 2,53\%$, при показателях СВ8 у ПЗЛ- $32,14 \pm 4,82\%$ (табл. 1). Как и в предыдущих случаях, показатель СВ8 в основной группе, по сути, не изменялся в процессе терапии. Показатели СВ8-положительных клеток во второй группе исследования имели лучшую динамику. Так, после окончания лечения показатель CD8 в этой группе составил $38,75 \pm 3,24\%$, при нормальных данных $32,14 \pm 4,82\%$. Таким образом, у женщин с угрозой прерывания беременности на фоне хламидиоза, которые наряду со стандартной терапией получали Протефлазид, в сравнении с группой больных, которые получали только стандартную терапию, уровень CD8-положительных клеток уменьшился, что является положительным свидетельством проведённой терапии.

Показатель CD56-положительных клеток (табл. 1) на момент первичного обследования пациенток был ниже показателей ПЗЛ ($17,42 \pm 3,24\%$) и составил соответственно в основной группе $12,63 \pm 1,32\%$, в контрольной - $12,82 \pm 1,83\%$ ($p < 0,05$). После лечения в первой группе достоверного повышения показателя CD56-положительных клеток нами не установлено. При использовании в комплексном лечении беременных препарата Протефлазид нами были получены такие результаты: показатель CD56-положительных клеток после лечения составил $17,15 \pm 1,85\%$ и приблизился к норме ($17,97 \pm 3,49\%$).

Полученные данные свидетельствуют о значительном дисбалансе в спектре лимфоцитарных субпопуляций сыворотки крови при угрозе прерывания беременности у женщин с хламидийной инфекцией.

Как известно, хламидии захватываются антигенпрезентующими клетками (АПК). В данном процессе важным является присутствие молекул гистосовместимости первого (HLA I) и второго типов (HLA II) -это пептидные фрагменты возбудителя [3,14]. HLA I определяются предшественниками CD8+ и способствуют их созреванию. HLA II определяются предшественниками CD4+ -нулевыми Т-хелперами (Th_0) [3]. После поглощения хламидии АПК начинают синтезировать IL-1, TNP, IL-12. Следствием действия IL-12, который обеспечивает клеточное звено иммунного ответа при хламидийной инфекции, является дифференциация предшественников нулевых Т-хелперов (Th_0) в Т-хелперы первого типа (Th_1). Th_1 через IFN- γ влияют на соматические клетки, инфицированные хламидиями и АПК, которые имеют рецепторы к данному трансмиттеру. Таким образом происходит активация NO-синтазы и образуется свободный NO, который максимально обеспечивает цитолиз хламидии. Также Th_1 продуцирует, в свою очередь, IL-2, который способствует созреванию CD8+ лимфоцитов [2,14], активации естественных киллеров (NK) - неспецифическая цепь антихламидийной защиты. Использование препарата Протефлазид в комплексном лечении угрозы прерывания

беременности у женщин с хламидийной инфекцией, путём прямой индукции эндогенных интерферонов и улучшения процессов кооперации Т-и В-лимфоцитов [4], способствует увеличению IFN- γ , а значит [8], и улучшает процессы освобождения пораженных клеток от возбудителей хламидиоза. А санация организма от хламидии даст возможность прервать целый каскад патологических механизмов, которые в конечном этапе приводят к прерыванию беременности.

Выводы

1. Уровни CD4, CD8, CD56-положительных клеток могут служить одним из критериев оценки эффективности лечения угрозы прерывания беременности у женщин с хламидийной инфекцией.

2. Назначение препарата Протефлазид в комплексном лечении угрозы прерывания беременности у женщин с хламидиозом (внутри каплями, нанесенными на чайную ложку сахара: 1-ю неделю — по 5 капель 3 раза в сутки, 2-3-ю неделю - по 10 капель 3 раза в сутки, 4-ю неделю - по 8 капель 3 раза в сутки) обеспечивает восстановление механизмов кооперации в системе лимфоцитарных субпопуляций, увеличивает продукцию γ -интерферона. Это улучшает процессы освобождения пораженных клеток от возбудителя хламидиоза и тем самым способствует нормализации показателей иммунного статуса организма: после окончания курса лечения показатель CD4+-клеток значительно увеличился (на 13,03%), приблизившись к показателям нормы; показатель CD56+-клеток также увеличился (на 4,52%) по сравнению с исходным и приблизился к норме; уровень CD8+-клеток уменьшился на 15,04%, что свидетельствует о высокой эффективности проведенной терапии.

3. Санация организма от хламидий дает возможность прервать целый каскад патологических механизмов, которые в конечном итоге приводят к прерыванию беременности.

4. Применение препарата Протефлазид у беременных с хламидийной инфекцией способствует уменьшению частоты таких осложнений, как невынашивание беременности. Результаты этих исследований будут представлены в следующей работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вплив уrogenігального хламідіозу на частоту акушерської та перинатальної патології / Т.Г. Романенко, Л.Г. Бородавко, Н.О. Данкович та ін. // Матеріали науково-практичної конференції «Перинатальні втрати та TORCH-інфекція». - К., 2000. - С. 62-64.
2. Гласкова Л.К., Герасимова Н.М. Состояние факторов неспецифической защиты организма женщин при хламидиозе // Вестник дерматовенерологии. - 1998. - № 1. - С. 7-10.
3. Глузман Д.Ф., Абраменко И.В. Современные представления о дифференцировке в фенотипических субпопуляциях лимфоцитов крови. - США, Бостон, 1993. - С. 12-31.
4. Карпенко О.А. Протефлазид не панацея, но многое ему по силам // Doctor. - 2001. - № 5. - С. 93-94.
5. Мавров Г.И. Состояние проблемы венерического хламидиоза в Украине // Doctor. - 2001. - № 5. - С. 58-60.
6. Мавров И.И., Шатилов (НЕТ ИНИЦИАЛОВ) Особенности местного применения иммуномодуляторов в комплексном лечении хламидийных уретритов // Вестник дерматовенерологии. - 1994. - № 4. - С. 15-17.
7. Методики лікування і профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом / І.І. Мавров, Г.І. Мавров, Л.Д. Калюжна, В.Г. Коляденко. - Харків, 2001. - 54 с.
8. Погодин О.К. Хламидийная инфекция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. - Петрозаводск, 1997. - 166 с.
9. Поетапна спеціалізована медична допомога населенню при TORCH-інфекціях / Л.М. Шотрович, Ю.П. Вдовиченко, Т.М. Поканевич та ін. // Матеріали науково-практичної конференції "Перинатальні втрати та TORCH-інфекція". - К., 2000. - С. 12-26.
10. Привычное невынашивание беременности и хламидийная инфекция: диагностические и прогностические аспекты / В.Я. Голота, Е.Н. Стукалова, А.В. Руденко и др. // Здоровье женщины. - 2001. - № 3 (7). - С. 22-25.
11. Сидоренко С.П. Поверхностные антигены клеток человека, систематизированные международными рабочими совещаниями по дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека // Иммунология и аллергология. - 1998. - № 3. - С. 16-38.
13. Чучупалов П.Д. Влияние урогенитальной хламидийной инфекции на исход беременности у женщин с привычным невынашиванием: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Алма-Ата, 1991. - 22 с.
12. Шалдун Д.Р., Тимошенко Л.В., Глазков І.С. та ін. Хламідійна інфекція в сучасній перинатології // Матеріали науково-практичної конференції «Перинатальні втрати та TORCH-інфекція». - К., 2000. - С. 44-54.
14. Hassled C. Granulocyte apoptosis and inflammatory disease // British Medical Bulletin. - 1997. - V. 53 (3). - P. 669-683.