

Терапия воспалительных заболеваний мужских половых органов хламидийной этиологии с использованием препарата Протефлазид.

Ю.Н. Гурженко¹, П.М. Клименко², А.С. Федорук³

¹ТУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

²Крымский государственный медицинский университет им. Георгиевского, г. Симферополь

³Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

Обследован и пролечен 101 мужчина с урогенитальным хламидиозом с применением препарата Протефлазид. Эффективность терапии Протефлазидом составляет 92,3%. Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, лечение, Протефлазид.

По данным ВОЗ и по результатам многочисленных отечественных и зарубежных исследований урогенитальный хламидиоз является одним из самых распространённых заболеваний, передающихся половым путём [1, 12]. В настоящее время около 10% молодых сексуально активных людей поражены хламидийной инфекцией и ежегодно в мире заболевают около 80 млн человек [5]. В некоторых работах описан бытовой путь передачи этой инфекции [6-8].

По современной классификации хламидии находятся в одной таксономической группе с риккетсиями, с которыми их объединяет внутриклеточный паразитизм.

Жизненный цикл хламидий достаточно широко описан в литературе. Хламидий являются облигатными внутриклеточными микроорганизмами, которые содержат два типа нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и размножаются бинарным делением. Хламидий существуют в двух формах, которые имеют разные морфологические и биологические свойства. Внеклеточной формой является элементарное тельце (ЭТ), которое не чувствительно к антибиотикам и является высококонтагиозным. Внутриклеточная форма - ретикулярное тельце (РТ), способно к репродукции и чувствительно к антибиотикам.

Особенностью хламидий является то, что они способны развиваться только в цилиндрическом эпителии, обладают возможностью персистировать и образовывать атипичные формы.

Коварность хламидийной инфекции состоит в том, что у 75% мужчин хламидийная инфекция редко имеет субклиническое течение. Как правило, наблюдают картину лёгкого «неспецифического» воспаления мочеиспускательного канала, которое продолжается несколько месяцев, или симптомов вообще не наблюдается. В ряде случаев слабовыраженные симптомы заболевания могут выявляться через 3-4 нед. При остром воспалении клиническая картина мало отличается от бактериального уретрита. Но это наблюдается чрезвычайно редко. К особенностям хронического течения заболевания относят отсутствие каких-либо специфических проявлений и выраженной клинической симптоматики. Некоторые ориентиры могут натолкнуть врача на мысль о хламидиозе урогенитального тракта: скудная симптоматика, вялое течение, многоочаговость воспалительного процесса, стойкость к традиционным методам лечения [5]. При хроническом течении клинические проявления зависят от степени втягивания в воспалительный процесс органов мочеполовой системы. Так, рядом с уретритом (передним или тотальным) с разной частотой наблюдают простатит, везикулит, орхоэпидидимит.

Поскольку перенесённая хламидийная инфекция не обеспечивает стойкого иммунитета, возможно повторное инфицирование, которое довольно часто возникает в тех случаях, когда лечение получает только один из сексуальных партнёров, а половые контакты не прекращаются.

Лабораторная диагностика хламидиоза разнообразна. Наиболее достоверный - метод прямой иммунофлюоресценции. Иммуноферментный анализ может быть использован как тест отбора при обследовании большого контингента пациентов.

В диагностике хламидиоза также используют молекулярные методы — иммунохроматографию и полнмеразную цепную реакцию (ПЦР).

При хламидиозе наиболее часто отмечают дисбаланс клеточного звена иммунитета:

- снижение уровня клеток CD4 + (относительное содержание);
- повышение CD8+ и, как следствие, снижение иммунорегуляторного индекса;
- факторы неспецифического иммунитета характеризуются значительным повышением относительного содержания популяции естественных клеток-киллеров, что несвидетельствует о повышении их функциональной активности;
- недостаточной функциональной активностью фагоцитарной системы. Для клинициста такое иммунологическое обследование больного с хламидийной инфекцией необходимо для обоснованного назначения иммуномодулирующих препаратов, в частности, оказывающих стимулирующее действие на нейтрофильно-фагоцитарное и Т-клеточное звено иммунитета.

Лечение урогенитального хламидиоза является довольно сложную задачей. Принципы лечения и особенности терапии хламидиоза обусловлены двухфазным жизненным циклом хламидий, включающим последовательную смену активно размножающихся внутриклеточных и внеклеточных форм. Цикл развития хламидий продолжается 40-72 ч [4]. Поэтому существуют определённые принципы лечения хламидиоза:

1. Препарат должен обеспечивать высокую бактерицидную концентрацию внутри клетки. В последние годы препаратами выбора становятся макролиты нового поколения (klarитромицин, азитромицин) и фторхинолоны.
2. Длительность антибактериальной терапии должна соответствовать 3-4 жизненным циклам хламидии, т.е. не менее 14 дней.
3. Выявление и одновременное лечение сопутствующих урогенитальных инфекций (трихомоноза, гарднереллеза, кандидоза и др.).
4. Иммунотерапия.
5. Обследование и параллельное лечение всех половых партнёров.
6. Контроль увлечённости (мониторинговые исследования) проводят не раньше чем через 4-6 нед после окончания приёма антибиотиков.

От правильного применения и сочетания современных схем лечения зависит эффективность терапии.

Существует много препаратов для иммунотерапии, которые можно успешно использовать при урогенитальном хламидиозе у мужчин. Интересны такие вещества, как флавоноиды, поскольку они одновременно обладают как высокой эффективностью, так и высоким профилем безопасности.

Протефлазид - препарат, полученный из диких злаковых растений *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epigeios* L. Активными веществами Протефлазида являются флавоноиды. Специфические свойства Протефлазида определяются тем, что в фармакологическом плане в условиях организма действует не один флавоноид, а система биохимических превращений с наличием высокоактивных промежуточных продуктов-радикалов.

Протефлазид нормализует синтез эндогенного α - и γ -интерферона до физиологического уровня, обладает прямым противовирусным действием в отношении и ДНК и РНК-содержащих вирусов (за счёт ингибирования вирусспецифических ферментов тимидинкиназы, ДНК-полимеразы, обратной транскриптазы, ДНК-зависимой РНК-полимеразы) [3, 10]. Препарат обладает антиоксидантным действием.

Отличительной особенностью препарата является то, что он не вызывает рефрактерность клеток иммунной системы при длительном применении [11]. Под рефрактерностью (гипореактивностью) понимают неспособность клеток отвечать продукцией интерферона на повторное (многократное) введение индуктора [2]. Отсутствие рефрактерности клеток иммунной системы на введение Протефлазида является важным аргументом в выборе препарата, поскольку в условиях дисбаланса клеточного звена иммунитета, обусловленного воздействием возбудителя, а также приёмом антибиотиков, которые усугубляют сниженную реактивность иммунной системы, важно нормализовать

показатели неспецифического гуморального иммунитета как пускового звена иммунологических реакции. Только в условиях адекватного функционирования иммунной системы повышается эффективность антибактериальной терапии и элиминация возбудителя.

Сочетание перечисленных выше свойств препарата обеспечивает нормализацию показателей неспецифического и специфического (адаптивного) клеточного иммунитета и переход незавершённого фагоцитоза в завершённый, что имеет огромное значение в патогенезе хламидийной инфекции. Протефлазид также стабилизирует функциональную активность естественных клеток-киллеров, что повышает эффективность элиминации возбудителя и успешность терапии [13]. Благодаря апоптозмодулирующему действию препарат способствует самоуничтожению инфицированных клеток.

Цель исследования: изучить эффективность Протефлазида в комплексном лечении хламидиоза; разработать схему лечения, позволяющую повысить эффективность терапии хламидиоза, снизить частоту рецидивов и предотвратить хронизацию воспалительного процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» проведено исследование эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний мужских половых органов с помощью препарата Протефлазид производства НПК «Экофарм» (Украина). Исследование проводили в соответствии с принятыми в Украине требованиями к клиническим испытаниям лекарственных препаратов [9].

Был обследован 101 мужчина в возрасте 26-42 лет: 52 больных - 1-я группа (основная), 49 пациентов - 2-я группа (контрольная). Продолжительность заболевания - от 6 мес до 3 лет.

Распределение больных по локализации патологического процесса приведено в табл. 1.

Обследование пациентов проводили в начале лечения, через 1 и 3 мес после окончания терапии.

Были проведены клиническое, микробиологическое, серологическое, иммунологическое и инструментальное исследования. Оценивали общее состояние больных, анализ секрета предстательной железы, общий анализ мочи, данные цистоскопии мазка.

Лабораторную диагностику хламидиоза проводили с помощью реакции прямой иммунофлуоресценции (ПИФ) или реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ), а также ПЦР. Также осуществляли определение уровней специфических иммуноглобулинов к хламидийному антигену в сыворотке крови путём выполнения ИФА. В сомнительных случаях проводили диагностическое выделение хламидий в культуре клеток L-929.

Кроме того, в пробах крови определяли наличие антител к вирусам герпеса I и II типов.

Бактериологическое исследование секрета предстательной железы позволило выявить наличие других «специфических» и «неспецифических» возбудителей (табл. 2).

Из 101 больного у 69 (68,3%) микроорганизмы обнаруживали в двух- и трёхкомпонентных ассоциациях.

Изучение состояния иммунитета у обследованных пациентов включало определение показателей клеточного, гуморального иммунитета и неспецифической резистентности организма. Исследование интерферонового статуса состояло из определения: титров циркулирующего в крови интерферона - сывороточного интерферона; уровня продукции α -интерферона лейкоцитами периферической крови при его индукции *in vitro* вирусом болезни Ньюкасла; уровня продукции γ -интерферона, синтезируемого лимфоцитами периферической крови при его индукции *in vitro* фитогемагглютинином. Титрование интерферона (ЕД/мл) проводили по общепринятой методике.

При иммунологическом обследовании больных обеих групп анализ полученных результатов показал, что изменения в системе иммунитета характеризовались достоверным

снижением иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ ($1,06 \pm 0,17$, в норме $2,56 \pm 0,35$; $p < 0,05$) за счёт достоверного повышения относительного содержания CD8+ клеток в периферической крови ($33,2 \pm 3,7\%$, в норме $13,1 \pm 1,6\%$; $p < 0,03$) пациентов.

При исследовании гуморального звена иммунитета наблюдалось достоверное снижение концентрации IgG ($4,8 \pm 0,6$ г/л, в норме $11,5 \pm 1,8$ г/л, $p < 0,05$) а также наблюдалась тенденция к повышению количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови.

При изучении показателей фагоцитарного числа нейтрофильных гранулоцитов было выявлено достоверное его снижение ($3,41 \pm 0,5$ у.е., в норме $7,1 \pm 2,4$ у.е., $p < 0,05$). Показатели фагоцитарного числа моноцитов и функционального резерва ней-трофильных гранулоцитов выявили тенденцию к снижению.

Показатели интерферонового статуса характеризовались повышением концентрации сывороточного интерферона до $7,12 \pm 1,21$ ЕД/мл (в норме $3,0 \pm 1,9$ ЕД/мл, $p < 0,05$) несмотря на снижение способности клеток периферической крови к продукции α -интерферона в 6,1 раза и γ -интерферона в 4,8 раза в сравнении с нормой ($p < 0,05$) в ответ на адекватную индукцию.

Лечение хронического урогенитального, в том числе осложнённого хламидиоза, проводили комплексно. Общая продолжительность курса лечения составляла 30 сут. Пациенты 1-й группы (основной) получали Протефлазид (30 капель в сутки). Назначали антибактериальные, антипротозойные препараты. С целью улучшения проникновения антибиотика в зону воспаления назначали протеолитические ферменты или системную энзимотерапию. пациенты также получали симптоматическое лечение, физиотерапию (лазеротерапию, магнитотерапию), противогрибковые препараты, витамины; по показаниям - гепатопротекторы, спазмолитики, пробиотики. Пациенты 2-й группы (контрольной) проходили курс терапии без Протефлазида.

Таблица 1
Распределение больных по локализации воспалительного процесса

Локализация воспалительного процесса	Количество больных, абс. число (%)	
	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=49)
Хронический уретрит	15 (28,8)	14 (28,6)
Хронический уретропростатит	25 (48,1)	24 (49,0)
Хронический уретропростатовезикулит	12 (23,1)	11 (22,4)

Таблица 2
Виды возбудителей и их распределение среди пациентов

Вид возбудителя	Количество больных, абс. число (%)
Ureaplasma urealyticum	12 (11,9)
Herpes simplex II	21 (20,8)
Chlamidia trachomatis	101 (100)
Staphylococcus saprophyticus	15 (14,9)
Staphylococcus aureus	11 (10,9)
Staphylococcus epidermidis	9 (8,9)
Streptococcus faecalis	4 (4,0)
Escherichia coli	7 (6,9)

Динамика симптомов у пациентов основной и контрольной групп на 10–14-е сутки терапии

Симптомы, показатели	Пациенты 1-й группы (n=52), абс. число (%)	Пациенты 2-й группы (n=49), абс. число (%)
Ликвидация болевых ощущений	31 (59,6)	21 (42,9)
Исчезновение дизурических явлений	41 (78,8)	27 (55,1)
Исчезновение выделений из мочеиспускательного канала	45 (86,5)	33 (67,3)
Исчезновение гиперемии наружного отверстия мочеиспускательного канала	48 (92,3)	43 (87,8)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценку эффективности лечения проводили после окончания антибиотикотерапии на основании следующих критериев: отсутствие клинических симптомов воспаления; отсутствие этиологического фактора воспалительного процесса: отсутствие рецидивов заболевания в период наблюдения по данным инструментальных исследований, а также при помощи определения индексов IPSS (Международного индекса заболеваний предстательной железы) и качества жизни.

Переносимость препарата оценивали пациенты по субъективным ощущениям в баллах - от 1 (очень хорошая) до 5 (крайне неудовлетворительная).

Таблица 4

Лейкоцитарная реакция секрета предстательной железы

Группы	Количество лейкоцитов в поле зрения микроскопа	
	До лечения	После лечения
Основная (n=52)	84,7±6,8 p<0,05*	8,2±1,3
Контрольная (n=49)	76,2±4,2 p<0,05*	11,8±2,1

* – достоверность показателей до и после лечения.

Лечение с использованием Протефлазида обеспечивало более быстрый клинический эффект. У пациентов 1-й группы наблюдался более быстрый регресс симптомов на 10-14-е сутки терапии по сравнению с пациентами 2-й группы (табл. 3).

Результаты световой микроскопии секрета предстательной железы до и после лечения представлены в табл. 4.

Контрольное обследование на хламидии через 1 мес после окончания лечения методом ПЦР у 48 (92,3%) пациентов 1-й группы инфекции не выявило; у 4 человек (7,7%) выявлена *Chlamidiatrachomatis*. Через 3 мес после продления курса лечения Протефлазидом и смены антибиотика хламидии методом ПЦР не были выявлены. Во 2-й группе через 1 мес у 42 (85,7%) пациентов методом ПЦР хламидии не были выявлены, а 7 (14,3%) пациентов получили дополнительное лечение. Через 1 мес после его окончания возбудитель не был обнаружен.

Через 1 мес после лечения методом ИФА у 19 (36,3%) мужчин 1-й группы отмечалось значительное снижение специфических антихламидийных антител, у 29 (55,8%) - отсутствие, у 4 (7,7%) больных сохранился высокий титр антител к хламидиям. Во 2-й группе соответственно: титр снизился у 19 (38,8%); исчез - у 23 (46,9%) сохранился - у 7 (14,3%).

Исследуя в динамике показатели иммунной системы, следует отметить, что при использовании традиционных схем терапии воспалительных заболеваний у мужчин без применения Протефлазида через 3 мес наблюдалась значительная дестабилизация иммунного гомеостаза:

- повысился уровень сывороточного интерферона до 11,3±1,7 ЕД/мл (в норме 3,0 ±1,9 ЕД/мл) (p<0,05):

- усилилось угнетение способности клеток периферической крови продуцировать α -интерферон ($11,2 \pm 4,2$ ЕД/мл, и норме $50,4 \pm 8,5$ ЕД/мл, $p < 0,05$) и γ -интерферон ($5,3 \pm 1,6$ ЕД/мл, $p < 0,03$) в ответ на адекватную индукцию;
- снизилось соотношение CD4+/CD8+ ($1,42 \pm 0,2$; в норме $2,56 \pm 0,35$, $p < 0,05$) и концентрация IgG в сыворотке крови ($5,37 \pm 1,1$ г/л, в норме $11,5 \pm 1,8$ г/л, $p < 0,05$);
- повысился уровень спонтанной продукции фактора некроза опухолей до $29,3 \pm 1,7\%$ (в норме $15,0 \pm 4,2\%$);

Таблица 5

Изменения индексов IPSS и качества жизни

Показатели	1-я группа (n=52)			2-я группа (n=49)		
	До лечения	Через 1 мес	Через 3 мес	До лечения	Через 1 мес	Через 3 мес
IPSS (баллы)	11,9 \pm 1,1	8,7 \pm 1,1*	5,9 \pm 0,8**	12,3 \pm 1,2	10,2 \pm 0,6*	7,9 \pm 0,9**
декс качества жизни (баллы)	5,4 \pm 0,5	4,1 \pm 0,2*	2,7 \pm 0,2**	5,2 \pm 0,4	4,7 \pm 0,2*	3,5 \pm 0,1**

товерность показателей до и после лечения $p > 0,05$; ** – достоверность показателей до и после лечения $p < 0,05$.

$p < 0,05$), а также индуцированной его продукции до $52,6 \pm 5,8\%$ (в норме $31,6 \pm 5,3\%$) ($p < 0,05$).

Оценивая те же показатели в группе больных, получавших в курсе комплексной терапии Протефлазид, следует отметить восстановление титров сывороточного интерферона, продукции фактора некроза опухолей, функциональной активности фагоцитирующих клеток, показателей клеточного и гуморального иммунитета уже через 3 мес после окончания терапии.

Необходимо также отметить, что у 21 пациента с высокими титрами антител к вирусу герпеса II типа, выявленных до лечения, отмечалась нормализация данных показателей спустя 3 мес после терапии Протефлазидом.

Терапевтическую эффективность Протефлазида оценивали также на основании индексов IPSS и качества жизни (табл. 5).

Данные результаты свидетельствуют о практически полной нормализации мочеиспускания у больных основной группы. На существенное уменьшение дизурических явлений и отрицательных ощущений указывают выраженные положительные изменения показателей индексов IPSS и качества жизни. У пациентов контрольной группы эффективность лечения по данным показателям достоверно ниже.

Частота возникновения рецидивов заболевания у пациентов, которых наблюдали на протяжении 3 мес после лечения, составила 30,6% (15 пациентов) во 2-й группе; у пациентов 1-й группы, получавших Протефлазид в схеме лечения, - 7,7% (4 пациента), $p < 0,05$.

Препарат хорошо переносился пациентами. Не зафиксировано ни одного случая побочных эффектов, связанных с приёмом Протефлазида.

Эффективность терапии с Протефлазидом среди пациентов основной группы составила 92,3%, контрольной группы - 85,7% ($p < 0,05$).

Таким образом, проведение сравнительного анализа эффективности применения традиционного лечения воспалительных заболеваний половых органов у мужчин, обусловленных хламидиозом, и разработанного комплекса терапии с включением Протефлазида свидетельствует об эффективности использования препарата, подтверждённой клиническими показателями, результатами микробиологического, иммунологического и серологического исследований.

ВЫВОДЫ

Использование Протефлазида в комплексной терапии позволяет ускорить наступление фазы ремиссии и повысить эффективность терапии до 92,3%.

Протефлазид хорошо переносится и не даёт побочных эффектов.

Учитывая иммуотропное действие Протефлазида, и прежде всего, его влияние на неспецифический клеточный иммунитет, обосновано его применение в схеме лечения

воспалительных заболеваний половых органов с целью достижения высокой эффективности терапии и снижения риска развития рецидивов.

Терапія запальних захворювань чоловічих статевих органів хламідійної етіології з використанням препарату Протефлазід у чоловіків Ю.М.Гурженко, П.М. Клименко, О.С. Федорук

Обстежено та проліковано 101 чоловіка із запальним захворюванням статевих органів хламідійної етіології з використанням препарату Протефлазід. Ефективність терапії Протефлазідом складає 92,3%.

Ключові слова: урогенітальний хламідіоз, лікування, Протефлазід.

Therapy of the man's genitals inflammatory diseases of chlamydiosis etiology with the use of the medicine Proteflazid
YU.M. Gurzhenko, P.M. Klimenko, O.S. Fedoruk

101 men with chlamydiosis were examined and treated by the medicine Proteflazid. Clinical efficiency of using makes 92,3%.

Key words: chlamydiosis, treatment, Proteflazid.

ЛИТЕРАТУРА

1. Возіанов О.Ф., Пасечніков С.П., Павлова Л.П. Досягнення і проблеми урологічної допомоги населенню України. Урологія 2001, №4. - С.3-6.
2. Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Романцов М.Г., Голубев С.Ю., Вишнев С.Г. Герпетическая инфекция: вопросы патогенеза, методические подходы к терапии. - М., 1997. - 97с.
3. Звіт про доклінічне вивчення нових (лікувальних) форм Протефлазиду на моделях вірусу гриппу. АМН України. Інститут епідеміології та інфекційних хвороб. Л.В. Громашевського. - К., 2006.
4. Клінічна сексологія та андрологія/Заред. О.Ф. Возіанова, І.І. Горпинченка. - К.: Здоров'я, 1996. - 536с.
5. Комплексная терапия смешанной инфекции урогенитального тракта и ее осложнений, метод реком. - Донецк. 2002. - 18 с.
6. Комплексне лікування хворих на сечостатевий хламідіоз із застосуванням джозаміцину, ехінацину та силібіну: Метод, реком. - К, 2002. - 22 с.
7. Мавров Г.И. Урогенитальные инфекции и бесплодие. Методические указания для врачей-интернов. - Харьков, 1994. - 12с.
8. Мавров Г.И. Организация медицинской помощи больным урогенитальными венерическими заболеваниями и бесплодием. Методические рекомендации для врачей. - Харьков, 1994. - 8с.
9. Методические рекомендации по клиническим испытаниям лекарственных средств в Украине. - К.: МОРИОН, 1999. - С. 1-74.
10. Отчет о научно-исследовательской работе «Проведение дополнительных клинических испытаний препарата Протефлазид». Институт эпидемиологии и инфекционных болезней (ИЭИБ). - К., 2002.
11. Панасюк О.Л. Етіопатогенетична терапія герпесвірусної інфекції із застосуванням Протефлазиду. Автореф. ...дис. канд. мед. наук. - К., 2007.
12. Сексологія і андрологія, под ред. А.Ф. Возіанова, І.І. Горпинченка. - К.: Абрис, 1997, 880с.
13. Чоп'як В.В., Потьомкіна Т.О., Вальчук І.В. та ін. Ефективність монотерапії препаратом Протефлазід при лікуванні хворих на хронічну EBV-вірусну інфекцію в стад реактивації // Імунологія та алергологія. – 2008. - № 1.

