

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ им. ПАСТЕРА
(Санкт-Петербург)

ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ НовГУ
им. ЯРОСЛАВА МУДРОГО (Великий Новгород)

В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. К. Ермоленко

ТЕРАПИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА

Руководство для врачей

Санкт-Петербург — Великий Новгород
2004

ББК 52.81

УДК 616-018. 1-095:578. 245-078

Исаков В. А., Архипова Е. И., Ермоленко Д. К. Терапия урогенитального хламидиоза: Руководство для врачей. – СПб.; В. Новгород, 2004. – 76 с.

ISBN 5-94542-098-0

Печатается по решению Ученого совета Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого.

Авторы:

Исаков Валерий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения герпесвирусных инфекций СПбНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, профессор кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней ИМО НовГУ имени Ярослава Мудрого, академик РАЕН.

Архипова Екатерина Ивановна – кандидат медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней ИМО НовГУ имени Ярослава Мудрого.

Ермоленко Дмитрий Константинович – старший научный сотрудник отделения герпесвирусных инфекций СПбНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера.

В книге освещены вопросы эпидемиологии, патогенеза, клинической картины, лабораторной диагностики и основные принципы комплексной терапии урогенитального хламидиоза (УГХ). Подробно изложены вопросы влияния УГХ на беременность, плод и новорожденного. Приводятся особенности клиники, вопросы классификации, значение персистентных форм, принципы комплексной терапии УГХ, в т. ч. хронического УГХ. Даны информация о новых антибактериальных и иммуномодулирующих средствах, применяемых при лечении больных УГХ.

Для акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, инфекционистов, офтальмологов, педиатров, терапевтов, врачей общей практики и студентов медицинских вузов.

Рецензенты:

Турьянов М. Х. – д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней РМАПО;

Рахманова А. Г. – д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом лабораторной диагностики СПИД СПбМАПО.

Изготовлено ООО «Тактик-Студио»

Подписано в печать 23.03.2004 г.

Формат 60×88^{1/16}. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Гарнитура Petersburg. Усл. печ. л. 4,75.

Тираж 3000 экз.

© Коллектив авторов, 2004

Оглавление

Глава I	
Распространенность, генитальный хламидиоз	
и беременность	4
Глава II	
Иммунопатогенез и персистенция хламидий.	
Диагностика	11
Глава III	
Клиническая картина урогенитального хламидиоза	24
Глава IV	
Лечение урогенитального хламидиоза	29
Глава V	
Этиотропная терапия хронического	
урогенитального хламидиоза	42
Глава VI	
Использование циклоферона в терапии	
урогенитальных инфекций	48
Заключение	71
Литература	73

ГЛАВА I

Распространенность, генитальный хламидиоз и беременность

Хламидии – мелкие, чувствительные к антибиотикам бактерии диаметром около 300 нм, которые развиваются только внутри живых клеток («облигатные внутриклеточные паразиты») и вызывают широкий спектр патологических процессов у человека и животных. Естественный цикл развития хламидий проходит в цитоплазматических включениях живых клеток (элементарное тельце → ретикулярное тельце → ретикулярные тельца → промежуточные тельца → элементарные тельца) и продолжается от двух до трех суток. Завершив цикл размножения, хламидии разрушают цитоплазматические включения, выходят из клетки-хозяина во внешнюю среду и заражают новые клетки.

В соответствии с решением юридической комиссии Международной ассоциации микробиологических обществ (МАМО), с 1980 г. эти микроорганизмы получили родовое название Chlamidia. До 1989 г. были известны только 2 вида хламидий – *C. trachomatis* и *C. psittaci*. С 1989 г. выделяют третий самостоятельный вид хламидий – *C. pneumoniae*, а в 1993 г. японскими микробиологами описан и четвертый вид – *C. pecorum* (H. Fukushi, K. Hirai, 1993). По новой классификации речь идет о патогенных для человека микроорганизмах Chlamidia

trachomatis, серовары D-K, принадлежащих к роду *Chlamidia*. К этому же роду относится также вид *C. muridarum*, патогенный для мышей и хомячков, и вид *C. suis*, инфицирующий свиней.

Урогенитальным хламидиозом в мире поражено более 50 млн человек. В нашей стране урогенитальным хламидиозом ежегодно заболевает более миллиона человек. По данным М. А. Башмаковой (1990), хламидиоз встречается в 2–5 раз чаще, чем гонорея. Заболеваемость хламидиозом в Российской Федерации в 1994 г. по сравнению с 1993 г. увеличилась в 1,7 раза и достигла уровня 61,8 на 100 тыс. жителей. В 1995 г. рост заболеваемости продолжился.

Удельный вес хламидийных уретритов – 30–70%, цервицитов – 30–60%. В 16% гениталии беременных инфицированы *C. trachomatis*. Установлена этиологическая роль хламидий в 50–60% случаев трубного бесплодия. Четверть случаев (24%) офтальмопатологии и респираторных заболеваний у новорожденных и детей младшего возраста связана с хламидийной инфекцией.

Хламидии из уретры выделяют от 89% мужчин – половых партнеров женщин с различными воспалительными заболеваниями гениталий. Бессимптомные генитальные инфекции *C. trachomatis* обнаружены у 55% женщин – половых партнеров мужчин, больных хламидиозом, и у 50% мужчин – половых партнеров женщин, инфицированных хламидиями. Соотношение зараженных мужчин и женщин составляет 2,7:1, а в возрастной группе 15–19 лет – 5:1 (М. А. Башмакова, 1990). Однако при анализе распределения больных хламидиозом по полу всегда следует учитывать «происхождение» эпидемиологической информации. Например, по данным кожно-венероло-

гических учреждений г. Санкт-Петербурга соотношение «мужчины-женщины» в 1995 г. составляло 2:1, хотя обобщенные данные по городу показали, что женщин среди больных хламидиозом в 2,3 раза больше, чем мужчин, т. е. соотношение М:Ж = 1:2,3 (М. С. Тищенко и др., 1996).

Серьезные социальные и медицинские последствия хламидиоза гениталий – бесплодие, эктопическая беременность, прерывание беременности на ранних сроках, заболевания новорожденных и другие заболевания; поэтому каждая беременная нуждается в обследовании на хламидиоз.

Проблема хламидийной и герпетической инфекций является весьма актуальной, так как хламидии играют существенную роль в дермато-венерологической, акушерско-гинекологической и урологической патологии. Урогенитальный хламидиоз наиболее часто сопутствует генитальному герпесу. Вполне вероятно, что поражения, обусловленные этими агентами, имеют место и у терапевтических или хирургических больных, однако они, как правило, не распознаются (Т. С. Смирнова, Н. А. Чайка, 1996). Показано, что как монойнфекция урогенитальный хламидиоз (УГХ) встречается в 20% случаев, а чаще в сочетании с трихомониазом, гонореей, уреаплазменной и мицоплазменной инфекцией, гарднереллезом. Микробные ассоциации способствуют лучшей адаптации возбудителя к внутриклеточному паразитированию и усиливают патогенность каждого возбудителя и его устойчивость к антибиотикам. Смешанные урогенитальные инфекции труднее лечатся и сопровождаются более тяжелыми осложнениями. Следует отметить, что трихомонады могут поглощать хламидийную клетку. При лечении трихомониаза разрушаются клетки *Tr. vaginalis* и происходит выход во внеклеточное пространство поглощенных

ранее хламидий, которые стимулируют синтез антител. Рекомендуем при лечении микст-инфекции после излечения трихомониаза повторить обследование пациента на хламидиоз.

Регистрация хламидиоза, как и других инфекций, передающихся половым путем (ИППП) «второго поколения» (гарднереллез, уреамикоплазмоз, урогенитальный кандидоз и др.), не везде является обязательной. Показатели заболеваемости хламидиозом в Санкт-Петербурге выросли в городе со 101,7 на 100 тыс. жителей в 1993 г. до 277,7 на 100 тыс. в 1995 г., т. е. в 2,7 раза. Для сравнения можно напомнить, что показатель заболеваемости уреамикоплазмозом за эти же годы увеличился только в 2,1 раза, а уровень заболеваемости трихомониазом сохранился без изменений. По данным официальной регистрации, хламидиоз в 1995 г. был в г. Санкт-Петербурге третьей по количественным показателям инфекцией, передаваемой половым путем (табл. 1).

Таблица 1

**Этиологическая структура ИППП
в Санкт-Петербурге в 1995 г.***

Инфекция	Число больных	Показатель (на 100 000)	% от общего числа больных
Трихомониаз	24050	497,0	22,8
Гарднереллез	17410	359,8	16,5
Хламидиоз	13453	277,7	12,7
Сифилис	12819	264,9	12,2
Гонорея	12428	256,8	11,8
Уреамикоплазмоз	12108	250,2	11,5
Кандидоз урогенитальный	10207	210,9	9,7
Остроконечные кондиломы	2028	41,9	1,9
Генитальный герпес	998	20,6	0,9
ВСЕГО	107743	2217,3	100,0

* Цит. по Смирновой Т. С., Чайка Н. А., 1996.

Следует отметить, что низкие показатели заболеваемости генитальным герпесом (ГГ) обусловлены, очевидно, необязательностью регистрации ГГ и недостаточной лабораторной диагностикой.

В литературе имеются сведения о связи урогенитального хламидиоза с преждевременными родами и рождением маловесных детей. Возбудитель хламидиоза у беременных локализуется в цервикальном канале, эндометрии, трубах, что может приводить к инфицированию децидуальной оболочки и вызывать хориоамнионит. Доказано как интра-, так и антенатальное заражение плода.

Установлено прямое и косвенное участие генитальной микрофлоры в индукции родов (М. А. Башмакова, 1990). Многие микроорганизмы выделяют ферменты, вовлеченные в круг биохимических реакций, приводящих к развязыванию родовой деятельности. Выяснилось, что сама беременность не является фактором, способствующим развитию хламидийной инфекции. Хламидии одинаково часто обнаруживали у беременных и небеременных женщин (у 12% при культуральном методе диагностики и у 7,8% в ИФА). Однаково часто у беременных и небеременных генитальный хламидиоз протекает скрыто, бессимптомно. У каждой седьмой беременной отмечается латентное течение инфекции.

Хламидиоз на ранних сроках приводит к выкидуши (субклинический эндометрит). Воспаление эндометрия и маточных труб может вызвать эктопическую беременность. У 15% инфицированных в послеродовом периоде развивается эндометрит с нетяжелым течением (если не присоединяется вторичная микрофлора).

По данным А. М. Савичевой и В. Е. Пекер (1990), хлами-

дийная инфекция гениталий, свойственная в основном лицам молодого возраста, неблагоприятно сказывается на течении беременности (лихорадка, обострение воспалительных заболеваний гениталий, токсикоз беременности, многоводие) и ее исходе (преждевременные роды, самопроизвольный выкидыш). У недоношенных и доношенных детей в периоде новорожденности и в раннем детском возрасте возможно развитие фарингита, конъюнктивита и/или пневмонии.

У женщин с урогенитальным хламидиозом во время беременности преобладают заболевания с повышением температуры (ОРЗ, грипп – 24%); в 52% случаев беременность протекает на фоне обострения воспалительных заболеваний гениталий; у 44% женщин отмечается токсикоз (отеки – в 32% случаев, преэклампсия – у 12% беременных); многоводие – в 8% случаев по сравнению с 2,4–3,5% женщин контрольной группы. У 32% беременных с урогенитальным хламидиозом отмечается ранее отхождение околоплодных вод.

Лишь у 80% женщин с урогенитальным хламидиозом беременность закончилась срочными родами, в 16% отмечались преждевременные роды, а у 4% беременных произошли выкидыши. Двое рожденных преждевременно умерли в первые-вторые сутки от аспирационной пневмонии (А. М. Савичева, В. Е. Пекер, 1990).

По данным В. Г. Анастасьевой и др. (1990), несвоевременное отхождение вод отмечалось у 57% рожениц, слабость или дискоординация родовой деятельности – у 27%, кровотечения – у 8%, гнойно-септические осложнения – у 22%. Внутриутробная гипоксия плода развилаась в 9,2% случаев, рождение ребенка в состоянии асфиксии – в 7,4% случаев. Показатель мертворождаемости составил 14,4 на 1000 родов, ранняя

неонатальная смертность – 21,7%, перинатальная смертность – 36,1%.

Хламидийная инфекция приводит и к послеродовым осложнениям – субинволюции матки, делительной лихорадке, эндометриту и пр. Анализ результатов обследования мужчин и женщин в Санкт-Петербурге показал, что хламидии являлись причиной воспалительных заболеваний мочеполовых органов у 34,9% мужчин и у 44,2% женщин (Э. Р. Авазов, 1996). Эти данные согласуются с результатами других исследователей в том, что хламидийная этиология воспалительных процессов была доказана в 40–70% случаев.

ГЛАВА II

Иммунопатогенез и персистенция хламидий. Диагностика

Клетками-мишениями для хламидий является цилиндрический эпителий, поэтому возбудитель локализуется в уретре, цервикальном канале, прямой кишке, конъюнктиве, задней стенке глотки. После латентной фазы на 5–10-й дни появляются специфические Ig M, направленные на липолисахарид (ЛПС) хламидий. Период полураспада этих антител 4–8 дней, они исчезают через 4–6 недель. Между 10–20-м днем синтезируются Ig A с периодом полураспада 4–5 дней. Иммуногlobулины класса G (Ig G) вырабатываются после 20-го дня болезни. Следовательно, Ig M могут регистрироваться в небольших количествах и через 1,5 месяца, далее определяются лишь Ig G и периодически возрастает количество Ig A. Синтез последнего указывает на обострение хронического процесса и доступность антигенного компонента (С. А. Кротов и др., 1997; В. Т. Долгих, 1998).

Важное значение имеет клеточное звено иммунитета в элиминации хламидий и других внутриклеточных патогенов из организма (В. А. Исаков и др., 1999; А. П. Ремезов, 2002). Ключевая роль принадлежит Т-хелперам 1 типа (Th1), которые обеспечивают развитие реакций клеточного типа. При

этом развитие Т-клеточного и макрофагального иммунодефицита приводит к хронизации УГХ, развитию мультифокальных форм и рецидивов болезни, персистенции возбудителя.

Считается, что ведущую роль в патогенезе хламидийной инфекции играют иммунопатологические механизмы. При этом у части больных хроническим УГХ выявляется гипергаммаглобулинемия, поликлональная активация В-лимфоцитов, увеличение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Проблема перsistентной УГХ стала широко обсуждаться в литературе с начала 90-х годов. Так, предполагается, что *in vivo* хламидийная персистенция индуцируется в результате влияния цитокинов воспаления и/или регуляторных цитокинов иммунного ответа. Учитывая способность хламидий ингибировать слияние фагосом с лизосомами, фагоцитоз при хламидийной инфекции непродуктивный. При этом рост хламидий в моноцитах приостанавливается в промежуточном состоянии на стадии между элементарными и ретикулярными тельцами. На этом этапе в цитоплазме моноцитов обнаруживается ЛПС клеточной стенки и отсутствует главный белок наружной мембранны (major outer membrane protein, MOMP). Таким образом, макрофаги презентируют Т-хелперам ЛПС-антigen и не презентируют основной протективный антиген хламидий MOMP. Следовательно, иммунный ответ заведомо формируется к вариабельному ЛПС и оказывается неспецифическим по отношению к *Chlamydia trachomatis*. При этом увеличивается синтез белка теплового шока с молекулярной массой 60 кД (heat shock protein). Данный белок запускает вторичный иммунный ответ, что является важным моментом в иммунопатогенезе персистирующей инфекции и поддержании постоянной воспалительной реакции. Иммунное узнавание hsp60 может

вызывать развитие аутоиммунных реакций за счет молекулярной мимикрии филогенетически схожих белков теплового шока человека и хламидий. Клиническим исходом таких процессов при УГХ верхних отделов мочеполового тракта могут стать трубная аклюзия и женское бесплодие, аутоиммунное поражение сперматозоидов, ведущее к бесплодию у мужчин, и болезнь Рейтера (В. А. Завирохин, 1997; M. Domeika et al., 1998; I. Kligman et al., 1996). Развитие аутоиммунного ответа и его органоспецифичность обусловлены генетическими факторами, действие которых реализуется на разных уровнях. Наличие некоторых клинических симптомов (нарушение спермограммы, трубное бесплодие, внематочная беременность в анамнезе, артриты) при лабораторном подтверждении, вероятно, позволяет указать в диагнозе наличие клинической составляющей аутоиммунного компонента (В. И. Прохоренков и др., 2002).

Процессу персистенции придают важное значение в патогенезе хронического УГХ. Микроорганизмы длительное время пребывают в малоактивной, но жизнеспособной форме, при этом культурально не выделяются и не передаются половым партнерам. При носительстве инфекция протекает бессимптомно, однако возбудитель активно выделяется и инфицирует нового хозяина. По-видимому, диагноз персистирующей инфекции можно ставить при отрицательном результате посева, но положительных результатах молекулярно-биологических методов (ПЦР, ЛЦР) (М. Чернецкий и др., 1996; D. Taylor-Robinson, 1997). Существует ряд доказанных факторов, свидетельствующих о том, что персистирующие формы хламидий не реагируют на антибиотик так, как нормально развивающиеся тельца (В. Л. Битти и др., 1995).

Известно, что из одного общего предшественника Т-хелперов развиваются две функционально различающиеся, но взаимно регулируемые субпопуляции Т-клеток CD4+, продуцирующие собственные цитокины (табл. 2).

Таблица 2

**Профиль цитокинов субпопуляций Т-хелперов
(M. E. Word, 1996)**

Показатели	Th1	Th2
Т-лимфоциты продуцируют:	ИЛ-2, ИФН- γ и лимфотоксин (TNF- β)	ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13
Факторы активации	ИЛ-12, ИФН- γ	ИЛ-4
Факторы подавления	ИЛ-4	ИФН- γ

Иммунный ответ при хламидийной инфекции носит преимущественно Th1-характер, что имеет решающее значение в выздоровлении. Активированные макрофаги вырабатывают такие цитокины, как ИФН- γ , фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и ИЛ-1. Известно, что высокие дозы ИФН- γ полностью подавляют рост хламидий, низкие его дозы индуцируют развитие морфологически aberrантных форм включений (Beatty W. L., 1994). Существует гипотеза, что местом персистенции является не постоянно обновляющийся эпителиальный слой слизистой, а субэпителиальные ткани, куда *C. trachomatis* проникают в профессиональных фагоцитах, где и продолжают персистировать в лимфоцитарных герминативных центрах (Л. К. Глазкова, О. Е. Акилов, 2003).

Большое значение в защите организма от внутриклеточных патогенов (вирусов, хламидий) придается системе интерферонов (ИФН). Для хронических вирусных инфекций (герпес, гепатит В), а также заболеваний невирусной природы харак-

терно выраженное подавление интерфероногенеза. При этом более значительно продукция ИФН подавлена у больных с тяжелым течением хронического заболевания. Фоновые показатели сывороточного ИФН сочетаются с резко угнетенной способностью иммуноцитов синтезировать ИФН- α и ИФН- γ .

Таким образом, система ИФН осуществляет не только первую линию защиты организма от инфекций (когда иммунная система еще не успевает отреагировать), но и участвует в дальнейших (уже иммунных) процессах уничтожения чужеродных объектов. Если иммунная система отвечает за неизменность белкового состава организма, то система ИФН следит за поддержанием генетического гомеостаза, т. е. за сохранением постоянства состава организма на уровне генома (Р. Ю. Ариненко и др., 1997; Ф. И. Ершов, 1996).

С целью объективной оценки состояния системы ИФН в клинической практике используют понятие «интерферонового статуса», который включает ряд показателей: 1) содержание различных типов ИФН в сыворотках крови (сИФН), т. е. количественное определение содержания ИФН, уже присутствующего в организме и выполняющего защитные и регуляторные функции; 2) способность лейкоцитов крови к продукции различных типов ИФН (индукция ИФН, или интерфероновая реакция лейкоцитов). Отмечено, что выраженная спонтанная продукция ИФН может показывать наличие в организме таких индукторов ИФН, как реплицирующиеся вирусы, хламидии и др. (Р. Ю. Ариненко и др., 1997). Следует подчеркнуть, что достаточно полную картину системы ИФН может дать только указанная комбинация показателей, т. к. каждый из них в отдельности не дает четкого представления о происходящих в организме процессах.

В табл. 3 приводятся основные возможные варианты ИФН-статуса у больных с различными формами инфекционного процесса и возможные способы терапии.

Таблица 3

**Характеристика показателей системы интерферонов при различных формах вирусных инфекций
(Р. Ю. Ариненко, 1997; В. А. Исаков, 1999)**

Форма инфекционного процесса	Сывороточный ИФН, МЕ/мл	Продукция ИФН in vitro		Терапия
		ИФН- α/β , МЕ	ИФН- γ , МЕ	
Здоровые люди (норма)	0–10	250–520	110–250	–
Острая инфекция	≥ 25	≤ 110	≤ 55	ИФН, АО; в реконв. – инд. ИФН
Острая инфекция, тяжелое течение	>35	<60	<30	ИФН+ЭТ+ПТ
Хроническая инфекция, иммунодефицитные состояния, ИФН-дефицит	12–25	85–250	45–110	ЭТ+ИМ, затем инд. ИФН
Выраженная депрессия активности ИФН- и иммунной систем (рецидив хрон. инф.)	0–10	≤ 40	≤ 20	Заместительная ИФН-тер. +ПХП, +АБ

Обозначения: ИФН – интерферон; инд. ИФН – индукторы ИФН; АО – антиоксиданты; ЭТ – этиотропная терапия; ИМ – иммуномодуляторы; ПХП – противовирусные химопрепараторы; АБ – антибиотики.

При обследовании здоровых людей в сыворотке крови определяются очень низкие количества циркулирующего ИФН при высокой способности лейкоцитов продуцировать ИФН in vitro. Рекомендуется наряду с абсолютными значениями выражать результаты исследований в процентах от нормы. При патологических состояниях изменяется соотношение циркулирующего и индуцированного ИФН, а также способность

лейкоцитов периферической крови продуцировать ИФН- α/β и ИФН- γ . Анализируя изменения в ИФН-статусе на примере вирусных инфекций (табл. 3), следует отметить, что состояние системы ИФН отражает динамику развития заболевания (Р. Ю. Ариненко и др., 1997).

Острая вирусная инфекция сопровождается повышением содержания общего сывороточного ИФН на фоне снижающейся способности лейкоцитов к продукции разных типов ИФН, что отражает нормальную реакцию организма на активную вирусную (хламидийную) инфекцию. В этой ситуации применение индукторов ИФН окажется малоэффективным. Целесообразно назначение 1–2 курсов современных препаратов ИФН (например, виферона – реаферон в сочетании с антиоксидантами), а в периоде реконвалесценции показано использование индукторов ИФН (циклоферон и др.).

Тяжелое течение инфекции характеризуется выраженным дисбалансом системы ИФН: показатели сывороточного ИФН >35 МЕ/мл при резко сниженной способности лейкоцитов к синтезу ИФН- α/β (<60 МЕ/мл) и ИФН- γ (<30 МЕ/мл). Показана заместительная ИФН-терапия в сочетании с этиотропной и патогенетической терапией.

При **хронической вирусной инфекции** (вирусно-бактериальные, персистирующие) на фоне снижения уровня сИФН отмечается более высокая способность лейкоцитов к продукции индуцированного ИФН- α/β и ИФН- γ по сравнению с острыми вирусными заболеваниями (табл. 3). В этих случаях рекомендуют этиотропную терапию в сочетании с ИФН иммуномодуляторами. Повышение продукции ИФН- α/β и ИФН- γ является показанием для применения индукторов ИФН и классических иммуномодуляторов.

В случае выраженной депрессии активности ИФН- и иммунной систем (рецидив хронической инфекции, активная репродукция вируса, хламидий) можно выявить углубление дисбаланса системы ИФН: существенное снижение сИФН сочетается с резким понижением индуцированной продукции лейкоцитами ИФН- α/β и ИФН- γ до 5–10% от уровня нормы. Система ИФН не в состоянии осуществлять свои защитные функции и реагировать адекватно на стимуляцию. Возможна генерализация инфекционного процесса. Показана заместительная ИФН-терапия, которая может предшествовать назначению антибиотиков и химиопрепараторов, в дальнейшем с ними сочетаясь.

Общая схема иммунного ответа на хламидийную инфекцию может быть представлена следующим образом. Иммунный ответ организма человека на хламидийную инфекцию делится на две фазы – фазу локализации патогена на ограниченной анатомической площади и фазу позднего специфического воздействия, в течение которой локализованная инфекция удаляется.

В заключение данного раздела необходимо отметить, что формирование иммунитета при УГХ является сложным и многокомпонентным процессом, в ходе которого клеточная коопeração может нарушаться на различных этапах. Так, например, активность макрофагов, характер хламидийной инфекции и доставка специфического антигена В-лимфоцитам на индуктивной стадии хламидиоза определяет резистентность организма к этой инфекции. С другой стороны, решающее влияние на УГХ оказывает специфический клеточный иммунитет, опосредованный Т-лимфоцитами. Состояние клеточного иммунитета человека в значительной степени определяет характер течения УГХ и интенсивность рецидивов.

Известно, что при нарушениях иммунного статуса хламидийная инфекция развивается чаще и характеризуется более тяжелым течением, что связано с недостаточностью иммунитета или избыточной иммунной реакцией (А. Л. Позняк, 2003). Механизмы иммунопатологии при хламидиозе разнообразны и включают как ответ на персистирующий антиген, так и неадекватную регуляцию специфического иммунного ответа. Среди иммунопатологических состояний выделяют реакции, индуцированные иммуноглобулинами, иммунопатологию, вызванную иммунными комплексами и Т-лимфоцитами. Выраженность иммунопатологического компонента при УГХ, по-видимому, можно снизить путем воздействия на отдельные звенья иммунной системы.

Показано, что у больных УГХ снижена продукция эндогенного интерферона, активность натуральных киллеров и антителозависимая клеточная цитотоксичность, уменьшено абсолютное число и снижена активность Т-лимфоцитов (СД3 $^{+}$ и СД4 $^{+}$ клеток) и нейтрофилов, повышенено количество иммунных комплексов. В условиях ослабленного иммунологического контроля становится невозможной полная элиминация внутриклеточно расположенного возбудителя. Следует отметить, что выявленные нарушения в иммунном статусе сохраняются при хроническом УГХ длительно, что необходимо учитывать при лечении больных хламидиозом. Состояние местного иммунитета, и в частности содержание sIgA в секрете цервикального канала, имеет наибольшую диагностическую и прогностическую ценность. Снижение sIgA (секреторного IgA) в секрете цервикального канала женщин при УГХ и нормализация этого показателя по окончании терапии позволяет использовать данный тест для контроля эффективности лечения (Т. Л. Могилевец, 2002).

А. П. Ремезов (2003) выделяет иммунологические критерии неблагополучного развития хронического УГХ с высокой частотой тяжелых форм и осложнений: уменьшение количества CD4-лимфоцитов, снижение функциональной активности фагоцитирующих клеток и ухудшение интерферонового статуса.

Диагностика и контроль эффективности лечения. Сегодня не существует единой реакции, которая смогла бы дать однозначный ответ о наличии жизнеспособных хламидий в организме больного. В связи с этим предлагается использовать двухэтапную диагностику – комбинацию скринингового метода (прямая иммунофлюоресценция – ПИФ) и уточняющего – полимеразная цепная реакция (ПЦР) или культуральная методика диагностики хламидиоза (посев на среду McCoy, Hela или L-929). Чаще эти же лабораторные тесты используют для оценки эффективности терапии. Существуют и клинические критерии излеченности.

Лейкоцитоз в уретральном отделяемом может быть индивидуальной особенностью больного и не зависеть от наличия хламидиоза. Обратное развитие морфологических изменений в области половых органов также нельзя применить в качестве критерия излеченности.

ПИФ. Часто в практической работе используется метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) с моноклональными антителами против *C. trachomatis*. Метод ПИФ достаточно легко воспроизводим в обычной клинической лаборатории, не является дорогостоящим, чувствительность 65–90%, специфичность 85–90% (в сравнении с культуральным). При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляли наличие включений с зеленой или желто-зеленой флюоресценцией на коричнево-оранжевом фоне цитоплазмы, морфологические особен-

ности, процент инфицированных клеток в мазках-соскобах из уретры, цервикального канала, шейки матки, прямой кишки. Метод ПИФ дает представление о морфологических свойствах клеток и изменении локализации антигенов хламидий.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – следует применять только в тех случаях, когда до лечения результаты в ПЦР были положительными. Уже через несколько дней на фоне лечения результаты обследования в ПЦР будут отрицательными. При оценке диагностической эффективности методов ПИФ, ИФА и ПЦР оказалось, что их чувствительность составила соответственно 77,8, 64,7 и 71,4%, а специфичность – 99, 100 и 100% соответственно (H. Thejls et al., 1994). Одно хламидийное включение, выявляемое культуральным методом, соответствует 600 копиям ДНК и 87 иммунофлюоресцирующим частицам (Е. Г. Бочкирев, 2000). Указанные исследования говорят о том, что нередко ПЦР может быть альтернативой культуральному методу. Отрицательный результат ПЦР не является основанием для того, чтобы считать пациента извлеченным, за исключением тех случаев, когда при комплексном обследовании больного до начала лечения только в ПЦР были выявлены маркеры *C. trachomatis*. В таких случаях следует внимательнее уточнять наличие клинических симптомов, результаты обследования половых партнеров.

Следует иметь в виду, что после лечения наличие остатков цитоплазматических мембран хламидий или генома возбудителя, с чем связаны положительные результаты реакций ПЦР и ПИФ, не говорит о наличии в организме жизнеспособного возбудителя. Показаны контрольные исследования спустя 4 недели после окончания терапии (С. А. Сельков и др., 2001; А. А. Халдин и др., 2003). Причем используют лишь те методы,

которыми были обнаружены маркеры *C. trachomatis*. Применять диагностические методы, которыми возбудитель не был выявлен до начала терапии, не следует (В. В. Михайличенко и др., 2002).

Культуральный метод позволяет выявить живого возбудителя. Можно определить чувствительность *C. trachomatis* к основным антибиотикам, что повысит эффективность этиотропной терапии. Надо помнить, что не любой материал подходит для каждого диагностического теста. Считают, что эякулят нецелесообразно использовать для выявления хламидий культуральным методом, так как ферменты эякулята способны оказывать токсичное воздействие на клетки McCoys.

Серологическое обследование. Выявляют в крови, эякуляте IgM, IgG и IgA к *C. trachomatis*. Обнаружение IgM имеет значение лишь при обследовании лиц, впервые заразившихся хламидиозом. Выявление IgG и IgA более информативно. Так, обнаружение IgG против хламидий в крови независимо от их титра говорит о двух фактах: 1) пациент болел хламидиозом и на момент обследования излечился; 2) человек какое-то время уже болеет хламидиозом. Последнее положение можно доказать только выявлением возбудителя.

Если результат ПИФ положительный, а ПЦР и культуральный анализ отрицательный, но есть IgG, то в этом случае подойдет выжидательная тактика с повторным обследованием через 4 недели.

Обнаружение в крови IgA к *C. trachomatis* позволяет поставить диагноз острого хламидиоза (W. Weidner et al., 1996; F. R. Ochsendorf et al., 1999). Наличие антихламидийных IgA в крови даже при отрицательной ПЦР и культуральном методе надо расценивать как активно протекающий хламидиоз

(В. В. Михайличенко и др., 2000). Определены корреляции IgA к хламидиям в семенной плазме с сывороточными IgA и IgG к *C. trachomatis* ($p<0,01$). После лечения доля сперматозоидов с прямолинейно-поступательным движением увеличилась в среднем на $21,3 \pm 5,3\%$ ($p<0,05$), а доля сперматозоидов, имеющих нормальное строение, – на $9,7 \pm 5,6\%$ ($p<0,001$). Подробно вопросы диагностики хламидиоза изложены в соответствующих руководствах и статьях.

Наиболее перспективным критерием оценки эффективности терапии может быть **реакция транскрипционной амплификации** (ТА), в основе которой лежит определение рибосомальной т-РНК *C. trachomatis*, т. е. жизнеспособности возбудителя (А. А. Халдин и др., 2003).

Диагностика персистентных форм. Возможно использование электронной микроскопии, серологических и молекулярно-биологических тестов. Для постановки диагноза персистентного УГХ необходимо обследовать больного одновременно двумя методами: РНГА (ведущий в постановке диагноза) и ДНК-зондовая гибридизация – наличие отрицательного результата ДНК-ЗГ при высоком титре (более чем в 4 раза выше диагностического) хламидийных антител свидетельствует о персистирующей инфекции (Л. К. Глазкова и др., 2003).

ГЛАВА III

Клиническая картина урогенитального хламидиоза

До 40% инфекций нижнего отдела мочевыводящих путей вызывают *C. trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum*. Хламидийная инфекция вызывает воспалительный процесс различной интенсивности без каких-либо специфических черт. По клиническому течению различают острую, подострую, хроническую и рецидивирующую воспалительную реакцию.

Многие авторы отмечают необходимость осуществления скрининга – специальной программы лабораторной диагностики и контроля за генитальными хламидиозными инфекциями, особенно в группах риска (больные ИППП, проститутки, гомосексуалисты, сексуально активные подростки и др.). В этих группах хламидиозы встречаются очень часто – например, при тщательном клинико-лабораторном обследовании 212 больных различными формами сифилиса хламидии были обнаружены в 36,3% случаев (К. К. Борисенко и др., 1988). Еще чаще хламидийную инфекцию выявляли у гомосексуалистов, больных первичным и вторичным сифилисом, – 42% по сравнению с 15% у бисексуалов (К. К. Борисенко и др., 1990).

По клиническим проявлениям хламидийная инфекция сходна с гонореей, но протекает менее остро. Гонококковая инфекция может вызвать реактивацию субклинической или латентной хламидийной инфекции. Следует иметь в виду, что у большинства больных сифилисом хламидийная урогени-

тальная инфекция протекает бессимптомно, что очень важно в эпидемиологическом аспекте.

Инкубационный период может быть коротким (7–10 дней) или продолжаться 3 недели и более. Далее больные могут жаловаться на легкое покалывание при мочеиспускании, боли внизу живота и в паховой области. У части больных хламидиозом отмечаются боли в яичках, в 62% случаев – рези, зуд при мочеиспускании и слизистые выделения из уретры. В двустаканной пробе мочи у 39% больных выявляют хлопья в обеих порциях (тотальный уретрит). У 18% пациентов отмечается астенозооспермия, у 29% – олигозооспермия I и II степени, у 30% олигозооспермия III степени, у 28% – азооспермия и аспермия. Если заболевание не лечить, симптоматика постепенно стихает, но может вновь появиться через несколько недель или даже месяцев. В последующем уретрит может осложниться простатитом в 20–40% случаев и более.

Урогенитальная хламидийная инфекция дает осложнения в 37–51% случаев. Хламидии являются причиной бесплодия более чем у половины мужчин (А. В. Болотовский, Ю. Н. Перламутров, 1990).

Больных урогенитальным хламидиозом беспокоят боли внизу живота, усиленное выделение белей перед менструацией (12%), зуд в области наружных половых органов (15%). У 27% больных определялась бессимптомная хламидийная инфекция, развившаяся после острой формы – по-видимому, в результате неполноценной и нерациональной терапии, проведенной ранее (С. В. Батыршина, А. Е. Щербинов, 1990).

Хламидийный сальпингит – одно из наиболее опасных проявлений хламидийной инфекции женских половых путей, т. к. может осложняться непроходимостью маточных труб, приво-

дящей к бесплодию (хламидийная инфекция является причиной хронических воспалительных процессов в придатках матки с последующим развитием трубного бесплодия у 20–30% женщин).

Клинические проявления хламидийного сальпингита не имеют существенных отличий от проявлений сальпингита другой этиологии. Кроме того, он часто протекает в субклинической форме, что диктует необходимость более широкого использования лабораторных методов диагностики (О. Н. Аракелова, С. Д. Воропаева, 1990).

Часто отмечается микст-инфекция. В случаях смешанного инфицирования невыясненной этиологии хламидийная инфекция является основной причиной постгонорейных и посттрихомонадных уретритов. В результате лечения гонореи гонококки могут исчезнуть, но хламидии при этом нередко сохраняются. Поэтому если после излечения от гонореи остаются катаральные явления, следует подумать о возможной хламидийной инфекции.

Клиническими особенностями хламидийной инфекции гениталий у женщин являются:

- 1) первично-хроническое течение заболевания;
- 2) частые рецидивы;
- 3) высокая частота поражения шейки матки;
- 4) выраженное несоответствие между тяжелыми деструктивными изменениями внутренних половых органов и умеренно выраженной клинической симптоматикой (М. С. Тищенко и др., 1996).

Не должно вызывать удивления, что самые разнообразные причины, нарушающие течение беременности, реализуются через ряд общих звеньев, в частности, через срыв нормальных им-

мунологических взаимоотношений в системе мать–плацента–плод и имеют общие последствия в виде прерывания беременности, пороков развития, эндокринопатий, иммунодефицитных состояний. Особое место в нарушении внутриутробного развития и формировании первичного иммунологического статуса новорожденного, в том числе и атопического, и аутоиммунного, занимает внутриутробная инфекция. Дело в том, что репродуктивный статус беременной и иммунологический статус плода отличаются высокой напряженностью механизмов иммуносупрессии и низкой цитотоксичностью, что облегчает возникновение инфекционного процесса, особенно при наличии хронических очагов инфекции у матери. Особенность воспаления на различных стадиях антенатального развития определяет характер ответа на различные возбудители с преимущественной альтерацией, избыточной пролиферативной реакцией или генерализованным септическим процессом. Однако роль инфекционного агента не ограничивается прямым повреждением тропной ткани. Лимбоцитотропные вирусы, в том числе и герпесвирусы, нарушают формирование самой иммунокомpetентной ткани, тимуса, что может привести к различным формам иммунопатологии, и прежде всего к иммунологической недостаточности.

Остается открытым вопрос о классификации УГХ. Некоторые авторы выделяют впервые диагностированный и хронический рецидивирующий УГХ (А. А. Хрянин и др., 1998), активную, хроническую, обострение хронической и рецидивирующую хламидийную инфекцию (В. А. Исаков и др., 1997), острую и хроническую (Г. В. Булыгин и др., 1996). К. К. Борисенко и др. (1996) выделяют хламидиоз нижних отделов, верхних отделов мочеполового тракта и органов малого таза и хламидиоз с поражением других органов, в т. ч. болезнь Рейтера.

Международная классификация болезней X пересмотра (МКБ-Х) констатирует необходимость топической диагностики УГХ, однако она абсолютно не отражает давность инфицирования и патогенетическую составляющую хламидийной инфекции, не учитывая последние важные научные достижения. Следует отметить, что несостоительной оказалась попытка перенести на УГХ классификацию гонореи (свежий процесс – до 2 месяцев, хронический – более 2 месяцев). Кроме этого, при УГХ установить инкубационный период, когда преобладает субъективно-асимптомное, латентное течение практически невозможно.

Современная классификация УГХ должна основываться на совокупности анамнестических, клинических и лабораторных данных и давать четкую характеристику нозологии. От решения этой проблемы во многом зависят схемы антибиотикотерапии, применение иммунотропных средств, местное лечение и эффективность терапии (В. И. Прохоренков, М. В. Шапран, 2002).

Классификация УГХ должна быть удобна в практической работе. Когда врач выбирает тактику терапии он, основывается на учете локализации поражения: генитальный (уретрит, эндочервицит и пр.) и экстрагенитальный (проктит, фарингит и пр.). Учитывает клиническое течение (острое, подострое, торpidное, субъективно-асимптомное) и его исход (неосложненная и осложненная формы), результаты лечения: полное выздоровление, с постхламиидными воспалительными заболеваниями, обусловленными микст-инфекцией или резидуальными (В. В. Чеботарев и др., 1997). По мнению авторов, подобная классификация позволит врачу назначить адекватную терапию.

ГЛАВА IV

Лечение урогенитального хламидиоза

Общие принципы лечения УГХ. В последние годы наблюдается интенсивный рост частоты воспалительных заболеваний вульвы, влагалища и эндоцервика в популяции женщин репродуктивного возраста. Среди гинекологических заболеваний воспалительные процессы половых органов бактериально-вирусной природы занимают 50–55% (И. Е. Колуканов, Н. А. Чайка, 1994). Изменилась структура возбудителей инфекционно-воспалительного процесса гениталий. Наряду с условно-патогенными микроорганизмами, не утратившими своего значения, резко увеличились патологические состояния, вызванные хламидиями, мико- и уреаплазмами, вирусами. Возросла частота таких дисбиотических состояний влагалища, как «бактериальный вагиноз» и кандидоз. Последний рассматривается нами как маркер неблагополучного влагалищного биоценоза и иммунодефицита (М. М. Сафонова, 1991). Не утратили своего значения трихомонады, отмечается рост сифилитической и гонорейной инфекций.

Успехи в профилактике и лечении урогенитальной, как правило, смешанной вирусно-бактериальной инфекции непосредственно зависят от совершенства используемых методов диагностики, которые применяются не менее 2 раз при работе с пациентом – при идентификации возбудителей и при определении степени излеченности. Как мы уже отмечали выше, необходимо

использовать комплекс методов лабораторной диагностики урогенитальных инфекций, а именно классические вирусологические, бактериологические, серологические, молекулярно-биологические (ПЦР, дот-гибридизация) методы, а также определение чувствительности патогенов к антибиотикам и противовирусным ХПП. Такое обследование носит многокомпонентный характер и является дорогостоящим. Поэтому особое значение приобретает расширенная кольпоскопия – высокоинформативный и доступный метод диагностики для выявления как манифестного, так и хронического, торpidно протекающего воспаления слизистой влагалища и эктоцервика.

Осмотр кожных покровов и слизистых оболочек позволяет уточнить характер воспалительного процесса (очаговый, диффузный или фолликулярный кольпит), а также достоверно выявить трихомонадную и вирусную этиологию воспаления (М. М. Сафонова и др., 1992). Обнаружение причинных факторов наряду с возможностью топической диагностики позволяет обеспечить своевременную и адекватную терапию.

По нашим данным, вирус простого герпеса (ВПГ) на слизистых оболочках нижнего отдела гениталий часто ассоциирует с микоплазменно-хламидийной контаминацией, которая, как правило, дает скучную клиническую картину поражения (дискомфорт в области наружных половых органов в виде легкого жжения, увеличение количества выделений из влагалища).

Методом расширенной кольпоскопии при этом можно диагностировать отек вульвы в виде неровного сосочкового рельефа, особенно в области наружного отверстия мочеиспускательного канала с сероватым отделяемым в складках; во влагалище – явления фолликулярного цервицита, йод-позитивного при проведении пробы Шиллера. При микроскопии мазков,

как правило, характерно наличие большого количества лейкоцитов, а также патогномоничная для микоплазм и хламидий соответственно мелкопузырчатая и крупнопузырчатая вакуолизация цитоплазмы клеток. Таким образом, микоплазменно-хламидийная инфекция вызывает изменения в эпителии не на уровне межклеточного взаимодействия, а участвует непосредственно в трансформации мембранны и цитоплазмы самой клетки, являясь протективной контаминацией по отношению к вирусной инфекции (В. А. Исаков, М. М. Сафонова, 1997).

Особенностью современного течения всех урогенитальных инфекций является частая ассоциация их друг с другом, с заболеваниями, вызванными другими микроорганизмами, многоочаговость поражения, малосимптомность, наличие тяжелых осложнений и сложность терапии. Смешанные инфекции среди заболеваний, передаваемых половым путем, выявлены в 52% случаев, из них более трети имели сочетание трех и более возбудителей (Е. Ф. Кира, 1996).

Лечение урогенитальных инфекций, вызванных хламидиями, микоплазмами и гарднереллами, представляет значительные трудности. Дело в том, что данные возбудители обладают не только высоким тропизмом к эпителиальным клеткам очагов поражения, но и персистируют в особых мембраноограниченных зонах эпителия, что является предпосылкой для переживания возбудителями периода лекарственной терапии и может вести к неудачам в лечении. Это обуславливает применение не только этиотропных, но и патогенетических средств, учитывая возможность перехода заболевания в асимптомное и латентное состояние.

При лечении бактериальных инфекций необходимо учитывать ряд факторов: вид возбудителя и спектр его чувствитель-

ности к антибактериальным препаратам, фазу менструального цикла у женщин, наличие сопутствующих хронических воспалительных заболеваний урогенитального тракта, длительность болезни и частоту рецидивов. Терапию вирусно-бактериальных инфекций (герпес в сочетании с бактериальным заболеванием) следует начинать с назначения этиотропных средств, активных в отношении хламидий, микоплазм и других возбудителей. Эффективное лечение бактериальной (протозойной) инфекции нередко способствует наступлению ремиссии генитального герпеса.

Однако необходимо учитывать, что чувствительными к антибактериальным веществам при хламидиозе являются только ретикулярные тельца в период активной жизни (а именно в это время они и недоступны, находясь за мембраной включения). Элементарные же тельца, которые являются метаболически неактивной формой внеклеточного существования хламидий, устойчивы к воздействию антибактериальных агентов; вот почему монотерапия антибиотиками малоэффективна. Между тем, если опираться на особенности биологии хламидий и вспомнить экспериментальные данные о том, что инактивированные нагреванием до 38°C хламидии сохраняют жизнеспособность, но теряют свойство блокировать слияние лизосом с эндосомой, то можно использовать эти особенности в лечении. Патогенетически, очевидно, было оправданным применение пиротерапии при всех свежих, торpidно текущих и хронических инфекциях нижних отделов мочеполового тракта (продигиозан, пирогенал), назначаемой до начала антибактериальной терапии и в период ее применения, также рационально использовать менструальный цикл во время лечения антибиотиками.

Повышение температуры тела будет способствовать гибели части популяции вирусов герпеса, активации процессов фагоцитоза, выработке эндогенных интерферонов и вируснейтрализующих ингибиторов сыворотки крови. Однако в связи с побочными реакциями на продигиозан и пирогенал от их использования отказались.

Следующий момент, который может быть использован, – это внеклеточное существование хламидий в форме элементарных телец. Они нечувствительны к антибиотикам, но чувствительны к антителам, цитокинам, ИФН- γ , ФНО- α , интерлейкину-1 и комплементу, поскольку при хламидийной инфекции основной иммунный ответ индуцируют богатые цистeinом белки наружной мембранны (60 кД), синтезируемые в конце ростового цикла и определяемые только на внеклеточном элементарном телеце (Л. К. Глазкова, Н. М. Герасимова, 1996). Что касается ИФН- γ – цитокина, который высокоактивен против элементарных телец – хламидий, то, к сожалению, известна лишь одна лекарственная форма на его основе (имукин, Boehringer Ingelheim). Доступные для практического использования интерфероны относятся, в основном, к α - и β -классам. Некоторые исследователи отмечают их неплохую эффективность как при системном, так и при местном применении. Терапия ИФН- γ должна быть весьма активной и продолжительной, т. к. малые дозы этого цитокина только индуцируют образование персистентных форм хламидий. Доказано, что хламидийная инфекция хотя и вызывает выработку ИФН- γ (подобно вирусным инфекциям), но далеко не достаточную для уничтожения микроорганизма.

В связи с вышеизложенным считаем обоснованным использование **индукторов интерферонов**, способствующих синтезу

эндогенных α - и γ -интерферонов, при лечении хламидиоза. В частности, нами с успехом применялся циклоферон, являющийся супериндуктором интерферонов и других цитокинов.

Показано, что заметная активация комплемента, увеличение продукции антител происходит при использовании биологических и биофизических методов терапии – пиротерапии, локальной гипертермии, ультрафиолетом и лазерном облучении крови. Аутотрансфузии ультрафиолетом облученной крови (АУФОК) проводились в первую фазу менструального цикла в количестве 3–5 процедур перед антибиотикотерапией (Л. К. Глазкова, Н. М. Герасимова, 1996). Данные авторы, основываясь на собственном опыте и учитывая данные литературы, убеждены в том, что терапия хламидийной инфекции должна использовать уникальные особенности биологии микроорганизма и патогенетического взаимодействия его с макроорганизмом, а именно: снимать блокирование лизосомного слияния, усиливать опсонизацию антителами внеклеточных элементарных телец, увеличивать интерфероногенез, активность комплемента и лизоцима. Только на фоне этих процессов будет эффективной и антибиотикотерапия.

Этапное лечение хламидиоза.

1-й этап – назначение иммуномодуляторов – важный фактор повышения эффективности этиотропной терапии и предупреждения персистенции возбудителя. Он может проводиться до химиотерапии (ХТ) или параллельно ей с учетом известных изменений в иммунитете.

Используют тималин (либо тимоген по схеме) по 1 мл парентерально ежедневно в течение 5 дней, перед месячными. Хорошо себя зарекомендовали индукторы интерферона циклоферон, ридостин. Мы назначали за 2 дня до месячных по

1 ампуле (150 мг) циклоферона внутримышечно 1 раз в день 2 дня подряд и затем еще 4–5 инъекций препарата с интервалом в 48 часов на фоне антибиотикотерапии (см. ниже).

Возможна интерферонозаместительная терапия. **Виферон-3** содержит в ректальных свечах по 1 500 000 МЕ человеческого рекомбинантного ИФН α -2b, 5% токоферола ацетата и аскорбиновую кислоту. Применяют ежедневно по 1 свече 2 раза в сутки (10 дней), затем в той же дозе через день (3 раза в неделю) до 3–12 недель (С. Н. Занько и др., 2003).

Применяют **вакцину солктриховак** (Швейцария) – лиофилизат инактивированных штаммов *Lactobacillus acidophilus*. Вакцинация показана при хроническом УГХ при снижении уровня IgA в шеечной слизи, вагинальном секрете и низком ответе на ФГА, при микст-инфекции. Цель – стимуляция неспецифической резистентности организма. Препарат вводят параллельно антибиотику для нормализации биоценоза гениталий. Вакцинация обеспечивает в течение года защиту от повторного инфицирования и рецидивов, вызывает гибель патогенных микроорганизмов, нормализует экосистему и pH влагалища. Основная вакцинация – 3 инъекции по 0,5 мл внутримышечно с интервалом в 2 недели; спустя 12 месяцев ее повторяют – 0,5 мл однократно. Используют другие иммуномодуляторы.

2-й этап – антибиотикотерапия.

Требования к химиотерапии (ХТ):

- высокая активность в отношении возбудителя;
- хорошее проникновение химиопрепарата (ХПП) в клетку, создание в ней концентрации, необходимой для подавления размножения патогена;
- лечение должно перекрывать 4–6 циклов развития паразита (цикл составляет 48–72 часа);

- низкая токсичность и доступная цена;
- выбор ХПП должен быть ориентирован на сроки инфицирования и клиническую картину болезни;
- учет данных лабораторного обследования.

Показаны препараты тетрациклической группы: доксициклин (юнидокс, вибрамицин) назначают по 100 мг 2 раза в день или метациклин (рондомицин) по 0,3 г 4 раза в день в течение 7 дней (острые формы) и 15–20 дней (хронические, осложненные формы). Побочное действие этих ХПП на желудочно-кишечный тракт, развитие устойчивости хламидий ограничивает их применение. Эффективность ХПП тетрациклической группы 60–70% и ниже.

Макролиды. Эритромицин по 0,25–0,5 г 4 раза/сутки 10–14 дней подряд. Джозамицин (вильпрафен) внутрь по 1 г (2 таблетки) однократно, затем по 0,5 г 2 раза/сутки 10 дней подряд. Используют азитромицин (сумамед) по схеме 2 недели. Возможно использование фторхинолонов, курс 3 недели. Препарата резерва считают рифампицин, далацин С, сульфаниламидные средства (бисептол).

В последние годы при лечении урогенитальных инфекций широко используется новый высокоэффективный антибиотик макропен (мидекамецин), который синтезирован и производится фирмой «КРКА» (Словения). Макропен относится к группе макролидных антибиотиков, которые имеют в своей химической структуре макроциклическое лактоновое кольцо с 16 звеньями. Главным представителем этой группы является эритромицин. Макропен связывается с рибосомами и таким образом ингибирует синтез белков в бактериальных клетках. В низких дозах препарат действует бактериостатически, а в более высоких – бактерицидно.

После перорального приема 600 мг макропена его максимальная концентрация в сыворотке взрослых достигается через 40 минут, в размере 2,7–3 мкг/мл. Прием пищи не оказывает существенного влияния на уровень сывороточных концентраций препарата. Макропен быстро распределяется по тканям, концентрация в которых существенно превышает его концентрацию в плазме. Макропен в процессе метаболизма дает еще два метаболита, также обладающих противомикробным действием. Макропен выводится через печень и почки.

Следует подчеркнуть широкий противомикробный спектр действия макропена. Так, препарат высокоактивен в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов и некоторых грамотрицательных бактерий, а также внутриклеточных патогенов – микоплазм (уреаплазм), хламидий и легионелл. Препарат активен по отношению к стафилококкам, резистентным к пенициллину, тетрациклином и т. п.

Макропен активен в отношении возбудителя гонореи, независимо от резистентности гонококков к пенициллину. Препарат назначается по 400–600 мг 3 раза в день в течение 3 недель.

Используют **рокситромицин (рулид)** – по 150 мг 2 раза в день за 30 минут до еды в течение 10 дней. Важно отметить, что азитромицин и рокситромицин обладают низкой токсичностью и стимулируют фагоцитоз, что выгодно отличает их от других антибиотиков. Хорошо себя зарекомендовал новый антибиотик из группы макролидов – **ровамицин (спирамицин)**. Ровамицин обладает лучшим средством к тканям и клеткам, не дает специфических и очень неприятных побочных явлений, которые вообще присущи группе макролидов. Ровамицин назначают по 3 млн ЕД 3 раза в день в течение 10 дней. Кларитромицин (клацид) – по 250 мг 2 раза/сутки в течение 10–14 дней.

Фторхинолоны – эффективность 72–95% (курс до 3 недель). Высокоэффективен офлоксацин (таривид) в дозе 200 мг 2 раза в день, курс 10 дней. Используют норфлоксацин (норильт) по 400 мг 2 раза в день до еды, курс 10–18 дней. Умеренная эффективность выявлена у пефлоксацина в дозе 400 мг 2 раза в день после еды, курс 10–18 дней. С 5-го дня приема антибиотиков назначают нутролин Б по 2 капсулы 2 раза в день во время антибиотикотерапии (для уменьшения явлений дисбактериоза).

Считают, что в настоящее время применение пульс-терапии не обосновано, т. к. достоверная разница в эффективности лечения пульс-терапией и комплексной отсутствует (В. В. Чеботарев, 1997).

На фоне приема антибиотиков назначают инъекции трипсина кристаллического 1 раз в день в течение 10 дней. Трипсин помогает антибиотикам активно проникать внутриклеточно, усиливая противохламидийный эффект лечения.

3-й этап – всем больным в связи с развитием дисбактериоза кишечника и нарушением биоценоза влагалища применяют эубиотики первого, второго поколения. Назначают также биопрепараты внутрь и местно. Рекомендуют нутролин Б по 1 капсуле 1 раз в день в течение 10 дней. Местно во влагалище: 1,5 чайных ложки живой культуры лактобактерина в сочетании с 0,5 чайной ложки бифидумбактерина. Добавляют в стакан 10–15 мл охлажденной кипяченой воды, после чего смоченные тампоны оставляют во влагалище на 2 часа. Процедуры выполняют в течение 10 дней. Можно рекомендовать 10 сеансов оксигенобаротерапии по 40 минут.

Некоторые авторы рекомендуют местное применение иммуномодуляторов в комплексном лечении хламидийных уретри-

тов у мужчин. Так, назначение 21 больному ежедневных инстиляций в мочеиспускательный канал раствора тимогена или тимоптина в течение 10–15 дней в составе комплексной терапии уретритов усиливало регенерацию эпителиальной ткани, стимулировало нормальную дифференцировку эпителиальных клеток и способствовало восстановлению морфологической структуры эпителия мочеиспускательного канала у мужчин.

Местное лечение кремом. Крем «Флёр Энзим», или «Флёр Энзим с Витамедином», или «Вителла» наносится на головку полового члена, включая губки устья уретры, венечную борозду и крайнюю плоть, 3–4 раза в день тонким слоем в течение всего срока основного лечения – 30 дней (А. П. Ремезов, 1996).

Лечение гарднереллеза. Хороший эффект оказывают препараты из группы 5-нитроimidазола. Курс лечения тинидазолом следует проводить по схеме: в первые 2 дня по 2,0 г одновременно, на 3–4-е сутки по 0,5 г 2 раза в день. Лечение длится 4 дня, на курс необходимо 6,0 г препарата. Применение у женщин 1%-ного раствора перекиси водорода в виде вагинального орошения способствует раннему исчезновению гарднерелл.

При осложненных и хронических формах заболевания назначают тинидазол по следующей схеме: 1-й день – по 0,5 г 4 раза в день, 2-й день – по 0,5 г 2 раза в день, 3-й день – по 0,5 г 4 раза в день, 4-й день – по 0,5 г 2 раза в день. Курсовая доза 6,0 г. Параллельно назначают е-аминокапроновую кислоту внутрь по 2,0 г 3 раза в день в течение 6 дней. Местно проводят вагинальные орошения раствором томоцида (6–8 процедур).

Либо назначают курс метронидазола по 0,5 г 3 раза в день 6 дней подряд, на 7-й день – по 0,5 г 2 раза в день. Местно рекомендуют влагалищные свечи клиона Д на ночь в течение 7 дней. После курса лечения гарднереллеза проводят терапию биопрепаратами (как указано выше).

Хороший эффект оказывает местное использование вагинального крема далацина (клиндамицина фосфат 2%). Применяют по одному аппликатору вагинального крема на ночь 7 дней подряд. Противопоказания: гиперчувствительность к клиндамицину или линкомицину.

Лечение микоплазмоза (уреаплазмоза). Принцип лечения такой же, как при терапии хламидиоза, но курс антибиотикотерапии короче, от 10 до 14 дней. Хорошо зарекомендовали себя макропен, доксициклин, азитромицин.

Лечение трихомониаза. Применяют атрикан 250 (Франция) по 250 мг 2 раза в день в течение 4 дней во время месячных. Через 1 месяц повторяют курс лечения. Назначают тиберал (после еды) по схеме: а) разовый прием – 3 таблетки (по 500 мг) однократно вечером; б) пятидневный курс – по 1 таблетке 2 раза в день. Могут возникать слабо выраженные головные боли, желудочно-кишечные расстройства.

При смешанной трихомонадно-уреаплазменно-хламидийной инфекции рекомендуют следующую методику лечения: вначале проводят курс протистоцидной терапии (метронидазол, на курс лечения – 5,5 г) на фоне диаминодифенилсульфонтерапии: первые 2 дня – по 0,1 г 2 раза в день, далее – по 0,05 г 2 раза в день; на курс – 1,2 г. С 3-го дня добавляют эрицикллин по 0,5 г 4 раза в сутки, курс лечения – 16 г. Нередко используются гепатопротекторы, в частности, эссенциале forte по 1 капсуле 3 раза в день во время приема антибиотиков.

Хорошо себя зарекомендовал тержинан (производство Lab. du Docteur E. Bouchara, Франция) при комплексном лечении вагинитов и кольпитов. В состав тержинана входят тернидазол, нистатин, неомицина сульфат и преднизолон. Поэтому тержинан используют при лечении трихомониаза, грибковой и бактериальной инфекций урогенитального тракта. Препарат назначают по одной вагинальной таблетке перед сном 10 дней подряд. Не прекращать лечение даже во время менструации. При подтверждении микозов лечение продолжают до 20 дней. Перед введением во влагалище таблетку необходимо смочить в воде 20–30 секунд. После введения тержинана во влагалище следует полежать 10–15 минут.

ГЛАВА V

Этиотропная терапия хронического урогенитального хламидиоза

В. А. Исаков, Д. К. Ермоленко, Е. И. Ермоленко

Внедрение в клиническую практику высокочувствительных методов диагностики, изменение биологических свойств возбудителя, сложившаяся в мире эпидемиологическая ситуация позволили в настоящее время отнести хламидии к наиболее часто встречающимся возбудителям инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Так, только в США ежегодно выявляется более 4 млн случаев урогенитального хламидиоза (УГХ). В Санкт-Петербурге за период с 1993 по 1995 г. зарегистрировано более 25 000 случаев острого и хронического УГХ.

Хламидии размножаются в цилиндрическом, а также многослойном плоском эпителии, что обуславливает широкий спектр клинических проявлений хламидиоза (Е. Ф. Кира и др., 1998). При УГХ поражаются различные отделы мочеполового тракта, следствием заболевания является мужское и женское бесплодие, неблагоприятное течение и исход беременности.

Выявление УГХ у пациента требует назначения рациональной этиотропной и патогенетической терапии, при этом выбор

эффективных антибиотиков нередко имеет решающее значение, учитывая возможность формирования резистентности хламидий к лекарственным препаратам (В. А. Исаков и др., 1999; В. И. Прохоренков, М. В. Шапран, 2002).

Работа посвящена оценке клинической эффективности современных противомикробных препаратов в терапии больных хроническим УГХ (ХУГХ). Проводился клинико-лабораторным контролем в динамике с определением чувствительности возбудителей к противохламидийным препаратам. Обследовано 120 больных обоего пола в возрасте от 18 до 45 лет, продолжительность болезни от 1 года до 3 лет. Подтверждение диагноза проводили лабораторно с помощью реакции прямой иммунофлюoresценции (ПИФ), выявляя в мазках-соскобах из уретры, цервикального канала, шейки матки и прямой кишки цитоплазматические включения, морфологические изменения и процент инфицированных клеток. Классическим культуральным методом обследовали сок простаты, отделяемое из уретры и цервикального канала. В работе использовали противохламидийные моноклональные антитела сыворотки «ХламоноСКРИН» производства «НИАРМЕДИК».

До лечения проводилось исследование чувствительности хламидий к препаратам путем культивирования выделенных от больных штаммов возбудителя в присутствии исследуемых химиопрепаратов. Лекарственные средства считались эффективными в случае полного подавления ими размножения бактерий (Т. А. Крылова и др., 1998).

102 пациента (85%) из 120 обследованных больных ранее уже лечились антибиотиками тетрациклической группы и макролидами. В 75 (63%) случаях было рецидивирование УГХ, у 34 (28%) – повторное инфицирование, у 11 (9%) больных

не удалось установить причину повторного выделения хламидий. У 38 (55%) из 70 женщин возбудитель выделен из уретры, боковых сводов влагалища, шейки матки и цервикального канала, у 22 (32%) – из шейки матки, цервикального канала и уретры, у 6 (9%) женщин хламидии обнаружены только в цервикальном канале и шейке матки.

Лабораторное обследование 50 мужчин дало следующие результаты. В 30 случаях (60%) хламидии выделены только из уретры, у 12 (25%) больных – из уретры и секрета простаты, у 5 (10%) – лишь из секрета предстательной железы, у 2 (5%) – одновременно из уретры и прямой кишки.

Клинические проявления заболевания были слабо выражены. Так, 56 (80%) женщин жаловались на различные выделения из половых путей. В то же время у 64 (92%) больных этой группы при специальном исследовании микрофлоры влагалища отмечено снижение содержания лакто- и бифидумбактерий, дисбиоз влагалища по типу анаэробного вагиноза. В 29 (42%) случаях отмечено чувство дискомфорта в области половых органов, у 24 (35%) женщин выявлена эрозия шейки матки.

Среди 50 мужчин 8 (17%) человек с хроническим хламидийным уретритом жаловались на чувство дискомфорта в области уретры, у 19 (39%) человек выявлена гиперемия губок уретры, редкие скучные выделения в виде «утренней капли». Пациенты с хроническим простатитом жаловались на дискомфорт и тяжесть в области промежности и мошонки. Необходимо подчеркнуть, что бессимптомное течение УГХ опасно в связи с возможностью инфицирования полового партнера, прогрессированием патологических изменений в трубах и яичках.

Терапия ХУГХ была комплексной и включала антибиотики, к которым были чувствительны возбудители, препараты, повышающие иммунобиологическую резистентность организма, местную и симптоматическую терапию. Считаем, что комплексное лечение УГХ предпочтительнее по сравнению с монотерапией антибактериальными средствами (Л. К. Глазкова, Н. М. Герасимова, 1996; В. А. Исаков и др., 1999).

Лечение проводилось тремя десятидневными циклами с интервалом в 10 дней с последующим лабораторным контролем через 3 недели, а затем еще дважды с интервалом в 1 месяц. Клиническую эффективность оценивали следующим образом: клиническое выздоровление (исчезновение всех исходных симптомов болезни); улучшение (улучшение состояния, неполное исчезновение всех признаков заболевания); отсутствие эффекта.

Бактериологическую эффективность оценивали по следующим критериям: этиологическое излечение (исчезновение возбудителя); персистирование (переход возбудителя в персистентную форму); отсутствие эффекта (сохранение хламидий в биологически активной форме).

Чувствительность к метациклину и доксициклину была выявлена у 17 и 26% проб соответственно (табл. 4). Более высокие показатели чувствительности хламидий регистрировались к современным лекарственным препаратам. Так, к кларитромицину были чувствительны 75% штаммов, реже выявляли хламидии, чувствительные к азитромицину (67%) и рокситромицину (63%), значительно реже – к мидекамицину (48%). Характерно, что 85 больным (71%) ранее назначались препараты из группы макролидов, азалидов или тетрацикличес с целью терапии УГХ.

Таблица 4

Чувствительность штаммов хламидий к химиопрепаратам у больных хроническим урогенитальным хламидиозом

Препараторы	Количество чувствительных штаммов хламидий	
	Абс. ч.	%
Препараторы тетрациклического ряда		
Доксициклин	31*	26
Метациклин	20	17
Макролиды и азалиды		
Кларитромицин (клацид)	90	75
Азитромицин (сумамед)	80	67
Рокситромицин (рулид)	75	63
Мидекамицин (мацропен)	57	48
Фторхинолоны		
Офлоксацин	100	84
Ломефлоксацин	90	75
Пефлоксацин	72	60

* Обследовано 120 штаммов хламидий, выделенных от больных.

15% (18 штаммов) выделенных штаммов хламидий были устойчивы или обладали крайне низкой чувствительностью к исследованным препаратам. При этом 14 (80%) из них оказались чувствительными к рифампицину, 3 (16%) – к клиндамицину, 15 (85%) – к комбинации сумамеда (азитромицина) и рифампицина, 9 (50%) – к сочетанию ломефлоксацина и бисептола.

Клиническое выздоровление отмечено у 115 больных (96%), улучшение – у остальных пациентов. Этиологическое излечение наступило в 106 случаях (89%). После проведенного лечения хламидии повторно выделены у 14 больных (11,6%) – у 5 мужчин с простатитом, у 3 – с хроническим уретритом и

проктитом и у 4 женщин, имеющих эрозии шейки матки. Обострение ХУГХ перешло в форму персистенции у 6 (5%) больных после лечения фторхинолонами. Терапия не имела эффекта у 8 пациентов (6,6%).

Таким образом, можно считать закономерным увеличение случаев резистентности хламидий к наиболее употребляемым лекарственным препаратам тетрациклического ряда, макролидам и азалидам, а также фторхинолонам. Настораживает появление полирезистентных штаммов *C. trachomatis*. Считаем более перспективным использование в терапии ХУГХ антибиотиков из группы макролидов и азалидов (кларитромицин, азитромицин и рокситромицин).

По-видимому, при лечении ХУГХ фторхинолоны целесообразно назначать, чередуя их с антибиотиками бактериостатического действия. Показана достаточная активность рифампицина в отношении полирезистентных штаммов хламидий. Однако рифампицин остается высокоэффективным при лечении туберкулеза, в связи с чем его использование в терапии ИПП ограничено.

В заключение следует признать, что даже целенаправленная, а не эмпирическая антихламидийная терапия не позволила достичь этиологической излеченности ХУГХ у всех больных. Причинами неудач в лечении отдельных больных могут быть очаги инфекции, резистентность (полирезистентность) возбудителя, отсутствие полного совпадения результатов определения чувствительности хламидий к химиопрепаратам *in vitro* и *in vivo*. В то же время целенаправленное клинико-лабораторное обследование с индивидуальным подбором перспективного антибиотика повышает вероятность клинического и этиологического излечения пациента с хроническим УГХ.

ГЛАВА VI

Использование циклоферона в терапии урогенитальных инфекций

Индукторы интерферонов — новый класс эффективных препаратов

Среди многочисленных цитокинов, обладающих регуляторными функциями, особое место отводится интерферонам (ИФН), которые защищают организм от инфицирования вирусами, бактериями, простейшими, потенцируют лимфоциты, подавляют рост злокачественных клеток. Особое место ИФН занимают потому, что индукция их синтеза, прежде всего, натуральными киллерами, клетками моноцитарного ряда, а также дендритными клетками предшествует формированию специфических иммунных реакций, как это хорошо известно на целом ряде вирусных инфекций (M. Hall et al., 1992; A. Gollob Jared et al., 1998). Подобно другим цитокинам специфические защитные эффекты ИФН также реализуются через каскады проведения сигналов.

Согласно классификации различают ИФН I типа (ИФН- α , лейкоцитарный, и ИФН- β , фибробластный) и II типа (ИФН- γ , иммунный). Считается, что для ИФН- α и ИФН- β в большей степени характерны противовирусные свойства, тогда

как для ИФН- γ – иммунорегуляторные и антипролиферативные (S. Baron et al., 1991; R. Gazzinelli, 1996). Обозначенные выше эффекты ИФН позволяют рассматривать их в качестве важных компонентов иммунокорригирующей терапии при различных патологиях (И. С. Фрейдлин, 1995). Применение ИФН в терапии, как и любого другого препарата, сопровождается не только побочными эффектами, но также развитием толерантности к применяемым дозам, что приводит к их последующему повышению. Это происходит из-за образования аутоантилел против экзогенного рекомбинантного ИФН (табл. 5), что особенно заметно при длительно протекающих заболеваниях, требующих многократного введения ИФН в высоких концентрациях. Другим немаловажным фактором при использовании рекомбинантных ИФН является высокая

Таблица 5
Побочные эффекты интерферонотерапии* (T. Okanoue, 1996; G. Fattovich, 1996) (цит. по: М. Дейл, 1998)

- Гриппоподобный синдром
- Сахарный диабет
- Заболевания щитовидной железы
- Синдром депрессии
- Аутоиммунный синдром: ревматоидный артрит, волчаночный синдром, тромбоцитопеническая пурпуря
- Угнетение костно-мозгового кроветворения
- Гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения
- Ишемический колит, мелена
- Сепсис
- Отслоение сетчатки
- Ухудшение слуха
- Импотенция

* Встречаемость синдромов до 1,5%, большинство носят обратимый характер.

стоимость препаратов, что делает их недоступными для широкого применения (Ф. И. Ершов, 1996, 1998).

В этой связи представляется весьма перспективным применение альтернативного подхода к лечению целого ряда заболеваний, при которых ИФН оказывают протективный эффект, а именно **индукторов синтеза интерферона (ИСИ)**. По современным представлениям ИСИ являются группой веществ природного или синтетического происхождения, способных индуцировать в организме человека продукцию эндогенного интерферона. В отличие от препаратов рекомбинантного ИФН индукторы его синтеза обладают рядом преимуществ: 1) при введении ИСИ образуется эндогенный ИФН, не обладающий антигенностью; 2) индуцированный ИФН подвергается многоуровневому контролю за его активностью, предупреждая проявления побочных эффектов, типичных при кумуляции рекомбинантного ИФН; 3) они лишены побочных эффектов рекомбинантных ИФН; 4) однократное введение ИСИ обеспечивает относительно длительную циркуляцию эндогенного ИФН (табл. 6).

Среди ИСИ нового поколения особого внимания заслуживает отечественный препарат **циклоферон** (ЦФ), прошедший длительные и разнообразные клинические испытания (табл. 6). Циклоферон принадлежит к числу низкомолекулярных ИСИ, к классу акрилонов, представляет собой порошок светло-желтого цвета, хорошо растворимый в воде, слегка опалесцирующий. Фармакокинетика: препарат индуцирует синтез раннего ИФН- α . Согласно проведенным исследованиям ЦФ индуцирует высокий уровень синтеза ИФН- α не менее чем на протяжении 72 часов в тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, тогда как в сыворотке крови нормального

Таблица 6

Преимущества эндогенного ИФН перед препаратами экзогенного ИФН

- Вырабатывается эндогенный ИФН при введении индукторов ИФН, не обладающий антигенностью
- Не возникает негативных эффектов, присущих препаратам экзогенного ИФН
- Синтез индуцированного ИФН в организме сбалансирован и подвергается контрольно-регуляторным механизмам (репрессор-трансляции), обеспечивающим защиту организма от перенасыщения ИФН
- Однократное введение в организм индуктора ИФН обеспечивает относительно долгую циркуляцию эндогенного ИФН
- Сочетается с различными медикаментозными средствами, традиционно применяемыми в клинике, обеспечивая при комбинированном использовании синергидный эффект

человека содержание высоких уровней ИФН сохраняется лишь 48 часов. Формы выпуска ЦФ: 250 мг 12,5% раствора в ампулах по 5 мл; таблетки по 0,125 г; 5% линимент по 5 мл во флаконе. Срок хранения – 2 года.

Использование ЦФ не приводит к его кумуляции в организме; также он не обладает пирогенным, аллергенным, мутагенным, тератогенным, эмбриотоксическим, канцерогенным эффектами; не обладает способностью к индукции аутоиммунных процессов. У препарата не описано побочных действий, он хорошо сочетается с традиционными терапевтическими средствами лечения (антибиотики, витамины, иммунотропные препараты и т. д.).

Преимущества применения ЦФ: быстрое проникновение в кровь, низкий уровень связывания с белками сыворотки, высокая биодоступность в органах, тканях, биологических

жидкостях организма; преобладающий способ элиминации из организма – через почки (99% введенного препарата) в неизменном виде, в течение 24 часов (Ф. И. Ершов, М. Г. Романцов, 1997).

Таким образом, можно полагать, что циклоферон как представитель группы ИСИ органично дополняет применение препаратов рекомбинантных ИФН в клинике. В течение 10 лет доказана высокая эффективность циклоферона в клинической практике.

В декабре 2003 г. за разработку и внедрение в клиническую практику циклоферона фирма «Полисан» удостоена премии Правительства Российской Федерации.

Таблица 7

Итоги изучения клинической эффективности циклоферона 12,5% раствора

(Ф. И. Ершов, М. Г. Романцов, А. Л. Коваленко, 1999)

Заболевание	Процент эффективности
ВИЧ-инфекция (стадия 1А–2В)*	70–80
Грипп	60–85
Вирусные гепатиты	40–90
Хламидиозы	65–67
Герпетическая инфекция	67–94
Нейробореллиоз	72–79
Серозные менингиты	56–75
Рассеянный склероз	77–79
Ревматоидный и реактивный артриты	67–84
Псориаз	72–85
Язвенная болезнь	67–89
Эндометриоз	85–87

* Применение препарата приводит к снижению «вирусной нагрузки» и улучшению показателей иммунного ответа (CD4⁺).

Возможные механизмы действия циклоферона. Механизм действия ЦФ продолжает интенсивно изучаться, однако в настоящее время хорошо описаны прямые и опосредованные иммунотропные эффекты ЦФ.

Влияние на клетки неспецифического иммунитета: ЦФ повышает образование активных форм кислорода фагоцитами, способствуя завершенному фагоцитозу с элиминацией захваченных возбудителей, повышению уровня НК клеток в периферической крови.

Влияние на клетки специфического иммунитета: 1) повышение CD4⁺ (вероятно, преимущественно Тх1 типа) и снижение CD8⁺ Т-лимфоцитов, нормализация иммунорегуляторного индекса уже при однократном и при курсовом применении ЦФ; 2) применение ЦФ приводит к снижению уровня В лимфоцитов в периферической крови, но к повышению продукции высокоаффинных антител, что, возможно, отражает его влияние на переключение синтеза классов иммуноглобулинов в В клетках. Указанные вторичные эффекты ЦФ могут частично быть объяснены за счет индукции синтеза разными клетками иммунной и других систем организма интерлейкинов (ИЛ) 2, 1, ИФН- α , - γ , а также подавления синтеза ИЛ-8, ФНО- α (методом ИФА, RT-PCR). Кроме того, на основании полученных данных можно полагать, что ЦФ способен индуцировать синтез ИЛ-10 и/или TGF- β . К другим иммунокоррелирующим эффектам ЦФ можно отнести экспериментально обнаруженный радиозащитный эффект и стимуляцию репаративного остеогенеза (в области перелома трубчатой кости у животных).

На примере модели инфекции, вызванной ВПГ-1, а также ВИЧ-инфекции установлено, что ЦФ через индукцию синтеза

эндогенных ИФН нарушает репродуктивный цикл вирусов, приводя к формированию дефектных интерферирующих частиц в инфицированных клетках, неспособных заражать здоровые клетки.

Изучение циклоферона на добровольцах. В проведении клинического исследования принимали участие здоровые добровольцы обоего пола, средний возраст 22,5 года. Препарат в виде 12,5% раствора, содержащего 250 мг циклоферона, вводили парентерально (внутримышечно) Изучены две разовые дозы: 250 и 500 мг с интервалом введения 24 и 48 часов, курсовые дозы составили 1250 и 2500 мг.

Таблица 8

**Сравнительная оценка интерферонового ответа
у добровольцев, получавших циклоферон
через 4, 8, 24 и 48 часов**

Циклоферон, мг	Показатели ИНФ-ответа in vivo	Концентрация препарата в МЕ/мл				
		Исходный фон	4	8	24	48
250	α-ИНФ	1,3	23,9	78,6	23,3	9,9
	γ-ИНФ	2,8	1,4	4,5	3,3	1,6
Плацебо	α-ИНФ	2,0	2,1	1,2	1,5	0,7
	γ-ИНФ	3,3	4,0	4,7	4,0	1,1
500	α-ИНФ	47,2	58,7	52,8	50,6	48,2
	γ-ИНФ	52,7	71,0	76,2	80,0	66,2

При изучении интерферонового ответа у здоровых добровольцев на введение препарата отмечено, что в дозах 250 и 500 мг циклоферон индуцирует ранний (до 8 часов от введения препарата) альфа-тип интерферона, который сохраняется в течение суток от момента введения препарата. В дозе 500 мг циклоферон индуцирует продукцию лейкоцитами гамма-типа

интерферона *in vitro* с сохранением титров гамма-интерферона в течение суток. Рекомендуется дифференцированный подход в выборе дозы препарата (250 или 500 мг) в зависимости от заболевания, в комплексном лечении которого требуется применение циклоферона

Таким образом, циклоферон в дозах 250 мг (курсовая доза 1250 мг) и 500 мг (курсовая доза 2500 мг), не оказывает токсического воздействия на основные жизненно важные системы организма (сердечно-сосудистую, дыхательную, выделительную, нервную), а также на показатели гомеостаза.

Отмечено влияние препарата на показатели Т-клеточного иммунитета и макрофагально-фагоцитарную систему, а также на индукцию в организме раннего альфа-типа интерферона и гамма-типа интерферона.

Установлен дозо- и интервалозависимый эффект препарата, что необходимо учитывать при применении препарата и при проведении дальнейших клинических исследований.

Эффективность циклоферона при урогенитальных смешанных инфекциях. В терапии больных смешанными урогенитальными инфекциями используются ИФН и его индукторы в комплексе со специфическими химиопрепаратами. Изучена эффективность лечения больных генитальными инфекциями ЦФ в комбинации с экзогенным ИФН, антибиотиками и химиопрепаратами с оценкой показателей клинического и микробиологического (элиминация возбудителя) выздоровления.

Под наблюдением находились 36 больных обоего пола в возрасте 19–43 лет с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов хламидийной, герпетической и смешанной хламидийно-герпетической этиологии (ОГ). Контрольную группу

(КГ) составили 25 пациентов, получавших такое же лечение но без ЦФ и экзогенного ИФН. В зависимости от этиологического диагноза заболевания и назначенной терапии больные были разделены на 4 группы. Все больные ОГ получали ЦФ в различных сочетаниях с препаратами ИФН (реальдирон, виферон), противохламидийными (доксицилин, рулид), противогерпетическими (зовиракс) средствами. Ранее, до начала лечения, всем больным неоднократно проводилось как местное лечение, так и общая антибактериальная терапия, однако это не привело к выздоровлению.

Схема 1. Лечение больных урогенитальным хламидиозом (УГХ – группа 1) с одновременным применением ЦФ (2 мл в/м через сутки – 5 инъекций) и доксицилина (0,3 г в сутки – 10 суток) обеспечило клиническое выздоровление и элиминацию возбудителя – *C. trachomatis*, т. е. имело место клиническое и микробиологическое выздоровление.

Схема 2. Эффективность лечения больных генитальным герпесом (группа 2) с использованием комбинированной схемы (ЦФ по указанной выше схеме и зовиракс в капсулах по 0,2 г 5 раз в сутки) в течение 10 дней была несколько ниже.

Схема 3. Лечение 23 больных хронической хламидийно-герпетической инфекцией проводили в два этапа. 11 больных (группа 3) в течение первого курса получали рекомбинантный ИФН внутримышечно по 2 млн ЕД (курсовая доза 20 млн ЕД) в сочетании с зовираксом и ЦФ по указанной выше схеме. Второй курс лечения назначали сразу после первого, он предусматривал применение ЦФ по 2 мл внутримышечно через сутки – 5 инъекций с одновременным назначением доксицилина (100 мг 3 раза в сутки) или рулида (150 мг 2 раза в сутки) в течение 10 дней.

Схема 4. 12 человек с сочетанной хламидийно-герпетической инфекцией (группа 4) получала лечение двумя курсами по той же схеме 3, за исключением приема экзогенного ИФН.

После окончания двух курсов лечения в группе 3 у 7 из 11 (63,6%) больных отмечено клиническое и этиологическое выздоровление, а в группе 4 у 6 из 12 (50%) человек. Таким образом, сочетанное применение ЦФ с этиотропными препаратами и экзогенным ИФН при лечении больных урогенитальной хламидийно-герпетической инфекцией оказалось высокоэффективным по сравнению с монотерапией этиотропными средствами.

Опыт применения циклоферона в терапии сифилиса у беременных. Исследование открытое, предусматривало сравнительное изучение результатов лечения в двух группах беременных женщин в возрасте 18–47 лет, страдающих С: 1-я группа (основная – ОГ) – женщины, получающие специфическое противосифилитическое лечение антибиотиками в комплексе с ЦФ, и 2-я (контрольная группа – КГ) группа – женщины, которым назначалась только антибактериальная терапия без ЦФ. Всего обследовано 100 беременных женщин, страдающих С по 50 человек в каждой группе. В ОГ больные распределились следующим образом: lues latens – 32, lues 2 recidiva – 18 больных; из них у 8 диагностировали серорезистентность. В КГ lues latens – 28 больных, lues 2 recidiva – 22 больных. Сроки беременности были от 7 до 31 недели. При первичном УЗИ-обследовании больных обеих групп в ОГ у 12 человек диагностирована ХВГП, в КГ – у 9 беременных.

Схема лечения. ЦФ вводили внутримышечно по 2 мл на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и 29-й день лечения. Противопоказания – декомпенсированный цирроз печени, больные

с расстройствами психики в анамнезе, непереносимость ЦФ. Все больные хорошо перенесли курс терапии ЦФ, побочных реакций не было. После терапии ЦФ показатели лейкоцитоза и СОЭ достоверно чаще нормализовались по сравнению с БТ. Показано, что у больных ОГ по сравнению с КГ достоверно чаще роды наступали в период от 36 до 40 недель (81,2 и 40% соответственно), реже были симптомы токсикоза. Количество преждевременных родов в ОГ было в 3 раза меньше (15,6%), чем в КГ (56,7%), при этом у одной беременной женщины КГ был выкидыши. В группе больных С, получавших ЦФ, чаще рождались доношенные дети по сравнению с КГ женщин.

Таким образом, применение ЦФ в комплексе с противосифилитическими средствами оказалось высокоэффективным при лечении различных стадий С у беременных. Использование ЦФ улучшает общее самочувствие больных, биохимические и гематологические показатели крови, уменьшает сроки регресса специфических серологических реакций, значительно снижает количество осложнений антибактериальной терапии.

Состояние антипролиферативных механизмов иммунной системы при лечении наружного генитального эндометриоза циклофероном (НИИ акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург). С целью повышения эффективности терапии наружного генитального эндометриоза (НГЭ) в качестве иммуномодулятора направленного действия был использован ЦФ. Основную группу составили 133 пациентки в возрасте от 23 до 44 лет, у которых диагноз НГЭ был подтвержден во время лапароскопии или чревосечения, а также результатами гистологического исследования. Контрольную группу (КГ) составили 12 fertильных здоровых женщин.

Схема лечения. 96 пациенткам введение ЦФ начинали с 1-го дня менструального цикла (10 внутримышечных инъекций по разработанной схеме: первые 5 инъекций в 1, 2, 4, 6 и 8-й дни цикла, следующие 5 инъекций – после двухнедельного перерыва один раз в день с тем же интервалом). ЦФ применялся после хирургического лечения (коагуляция очагов эндометриоза, цистэктомия, адгезиолизис и т. д.) в качестве монотерапии и в сочетании с антагонистами гонадотропинов (даназолом), или агонистами гонадотропинрилизинг-гормона золадексом, или прогестагенами (норколутом).

Эффективность лечения оценивалась клинически и на основании повторных лабораторных исследований. Для объективной количественной оценки полученного эффекта лечения ЦФ ввели понятие коэффициента стимуляции (КС), который рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Коэффициент стимуляции (КС)} = \frac{V_K - V_H}{V_H},$$

где V_K – показатель после лечения; V_H – показатель до лечения.

После лечения ЦФ у всех пациенток наблюдалось увеличение продукции ИФН- γ , особенно выраженное при II и IV степенях заболевания. Наиболее перспективными для назначения индукторов ИФН нам представляются больные, резистентные к проведенному ранее комбинированному лечению НГЭ (хирургическое с последующим приемом даназола в течение 5–6 месяцев).

Применение ЦФ по указанной выше схеме приводило к нормализации цитотоксической активности NK-клеток. У 27 больных потребовалось назначение повторного, а у 10 пациенток –

третьего курса лечения ЦФ, после чего наблюдалось значительное улучшение иммунологических показателей. Назначение ЦФ может стать важным компонентом патогенетической терапии НГЭ.

Линимент циклоферона 5% в клинической практике

Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), – это группа инфекций, возбудители которых передаются преимущественно при половом контакте. Спектр подобных возбудителей очень широк; они включают в себя бактерии, вирусы, простейшие, грибы. Оценить истинную распространенность заболеваний, передающихся половым путем, очень трудно, учитывая возможность малосимптомного или бессимптомного течения, большое число нераспознанных случаев, а также отсутствие учета. У врачей заболевания, передающиеся половым путем, обычно ассоциируются с гонореей, сифилисом и ВИЧ-инфекцией, хотя другие заболевания этой группы по распространенности значительно превосходят (например, трихомониаз, хламидийная инфекция мочеполовых органов) или по крайней мере не уступают им (генитальный герпес).

Начиная с конца 80-х – начала 90-х годов на территории Российской Федерации отмечается рост заболеваний, передаваемых половым путем. Проблема диагностики, лечения и профилактики ИППП является одной из актуальных проблем здравоохранения для многих регионов России (Б. М. Тайц, 1994; Б. И. Ильин, 1996; Г. С. Смирнова, 1996). По официальной статистике, только в Санкт-Петербурге регистрируется в год от 80 до 100 тыс. случаев заболеваний, передаваемых половым путем (Б. М. Тайц с соавт., 1997).

Таблица 9

Частота инфекций, передающихся половым путем, в мире (данные ВОЗ)

Заболевание	Число случаев в год (млн)
Трихомониаз	120
Хламидийная инфекция половых органов	50
Генитальные кондиломы	30
Гонорея	25
Генитальный герпес	20
Сифилис	3,5
Шанкроид	2

До настоящего времени варианты местной терапии, применяемой специалистами-гинекологами, венерологами и урологами, основывались в основном на антибиотиках и других лекарственных формах, зачастую не дающих полной местной санации, при этом вызывающих нарушение биоценоза, возникновение кандидозных поражений, нарушение местного иммунитета слизистых уретры и влагалища. Появление жидкого линимента циклоферона позволяет решить многие проблемы, возникающие при лечении ИППП.

Линимент циклоферона – жидккая мазь, содержащая 5% N-(l-дезокси-d-глюкозил-1-ил)N-метиламмоний 10-метилкарбоксилат акридона с 1% антисептика катапола и 1,2-пропиленгликоль в качестве основы до 100%. Установлено выраженное антибактериальное и антихламидийное действие препарата за счет активации системы иммунитета, противовоспалительное и антипалиферативное действие ЦФ. Показана эффективность линимента ЦФ (лЦФ) в комплексной терапии острых и хронических бактериальных инфекций (хламидиозы, бактериальные и грибковые инфекции мочеполовой сферы).

Изучение эффективности лЦФ проводилось по нескольким направлениям: 1) в ходе монотерапии вагинальных инфекций (бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, неспецифический бактериальный вагинит); 2) в комплексной терапии вагинальных инфекций; 3) при лечении ЗППП у мужчин. Полученные результаты обобщены и предлагаются вашему вниманию для изучения и использования во врачебной практике.

Опыт применения линимента циклоферона 5% в ходе монотерапии вагинальных инфекций (бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, неспецифический бактериальный вагинит). Циклоферон линимент 5% был применен в ходе монотерапии указанных вагинальных инфекций у 50 пациенток репродуктивного периода (сроки болезни 10–90 дней). Причинами обращения к врачу являлась клиническая симптоматика заболевания: боли, зуд, жжение в области наружных половых органов, явления диспареунии (внешнее нарушение половой функции). Продолжительность наблюдения составила 10 дней. Всем больным во время первичного и контрольного осмотра проводилось комплексное микробиологическое исследование вагинального секрета, выделений из уретры и цервикального канала.

Схема лечения. Пациенткам с неспецифическим бактериальным вагинитом (НВ – 22 больных), бактериальным вагинозом (БВ – 16 больных) и кандидозным вагинитом (КВ – 12 больных) проводились интравагинальные инстилляции линимента циклоферона 5% в объеме 5 мл ежедневно в течение 10 дней. Для предотвращения свободной эвакуации препарата вход во влагалище тампонировался небольшим стерильным ватным тампоном на 2–3 часа. В случае сочетанного пораже-

ния слизистой влагалища и уретры применяли сочетание интравагинальных и внутриуретральных инстилляций (в объеме 5 мл на последнюю ежедневно в течение 10 дней при помощи шприца без иглы).

Эффективность монотерапии 5% линимента циклоферона составила:

- в группе больных НВ – 60% наблюдений (n=13);
- в группе больных БВ – 100% наблюдений (n=16);
- в группе больных КВ – 83% наблюдений (n=10).

В целом эффективность монотерапии линиментом циклоферона 5% в виде интравагинальных инстилляций составила 78% по оценкам врачей и 88% – по оценкам пациентов.

Опыт применения линимента циклоферона как монотерапии в клинике некоторых заболеваний, передающихся половым путем. Исследуемая группа состояла из 46 человек. Возраст больных от 15 до 43 лет. Продолжительность наблюдения составила 30–45 дней.

Схема лечения. Пациентам проводились аппликации либо инстилляции лЦФ в количестве 3 мл на аппликацию и 5–10 мл на инстилляцию, процедуры проводились через день. Продолжительность инстилляции 30 мин аппликации – 2 часа.

При хроническом рецидивирующем кандидозном баланопостите, безуспешности лечения в течение 6 месяцев противокандидозными препаратами у 14 пациентов (87,5%) после лечения лЦФ наступило стойкое клинико-бактериологическое излечение

При рецидивирующем генитальном герпесе, резистентном к ацикловиру, применялись аппликации лЦФ, что позволило снизить стоимость лечения, увеличить межрецидивный период. Метод может быть рекомендован в комплексном лечении

генитального герпеса, а также для профилактики обострения во время вакцинации рекомбинантной противогерпетической вакциной.

Применение лЦФ у больных хроническим тотальным хламидийным уретритом и мягким инфильтратом передней и задней уретры не приводило к клиническому разрешению инфильтрата либо к микробиологическому излечению. В то же время инстилляции практически у всех больных этой группы вызывали чувство жжения в уретре и дополнительный отек слизистой, что было отмечено во время уретроскопии. Лишь у 2 пациентов, у которых была отмечена хламидийно-бактериальная контаминация, наступило клиническое улучшение.

При стрептостафилококковом эрозивном баланопостите был получен максимальный клинический эффект на 7-й день лечения у 10 из 11 больных. Лечение рецидивирующих остро-конечных кондилом проводилось совместно препаратаами: лЦФ и содкодермом, через 2 месяца после безуспешного лечения подофиллином. Во всех случаях отмечена положительная динамика и отсутствие периферического роста через 1 месяц после окончания лечения. 2 пациентам из 5 было проведено 2 курса лечения с перерывом в 14 дней, после чего кондиломы полностью элиминировались. Таким образом, линимент циклоферона явился эффективным препаратом для лечения вирусной, кандидозной, стрептостафилококковой инфекции и может быть рекомендован для применения в клинической практике.

Оценка эффективности препарата циклоферон линимент 5% в лечении ИППП.

Схема. Препарат получали 89 больных с ИППП. Возраст больных составил от 18 до 35 лет. Больные получали антибак-

териальную терапию, лЦФ вводился эндоуретрально в объеме 10 мл через 24 часа, на курс лечения 7–9 инстилляций. Контрольную группу составили 19 человек, которым проводили инстилляции физиологическим раствором по аналогичной схеме на фоне антибиотиков.

Клинико-лабораторная эффективность лЦФ оценивалась на основании клинических, микробиологических, молекулярно-биологических параметров, в виде совокупной оценки эффекта: улучшение – исчезновение клинической симптоматики, элиминация возбудителя, нормализация микробиологических параметров; без эффекта – отсутствие динамики клинико-лабораторных показателей.

Эффективность сочетанной терапии с использованием лЦФ составила 75–100%, переносимость лЦФ была хорошей. Эффект терапии антибиотиками в КГ отмечен по всем наблюдаемым группам у 59–63% больных.

Выводы. Линимент циклоферона 5% в виде монотерапии рекомендуется при хламидиозе, хламидиозе + уреаплазмозе, уреаплазмозе. В ряде случаев, при уреаплазмозе и гонорейном уретрите, необходимо подключение юнидокса (после 2–4 инсталляций). Хламидиоз + трихомониаз необходимо лечить с использованием только комбинированной специфической терапии. Схему введения можно считать оптимальной: по 5–10 мл инстилляции линимента циклоферона 5% через 24 часа № 7–10. Антибиотики целесообразно подключать после 2–4 инстилляций. Повторный курс можно проводить через 10–15 дней после окончания первого курса.

Применение линимента циклоферона эффективно у женщин как в ходе монотерапии урогенитальных инфекций, так и в виде комбинированного лечения. Препарат хорошо сочетается

как с различными официальными интравагинальными препаратами, так и с лекарственными смесями, приготовленными ex tempore. Проведенные исследования позволили доказать эффективность лЦФ у женщин при следующих ИППП: неспецифический бактериальный вагинит, бактериальный вагиноз, кандидозный вагинит, неспецифический уретрит.

У мужчин эффективность лЦФ вmono- и комбинированной терапии доказана при хламидиозе, уреаплазмозе, гонорейном уретrite, генитальном герпесе, кандидозном баланопостите, стрептостафилококковом баланопостите, рецидивирующих остроконечных кондиломах, хроническом простатите, хроническом колликулите.

Схемы для лечения линиментом циклоферона урогенитальных инфекций могут быть вариабельны в зависимости от тяжести заболевания, его нозологической формы и характера местных изменений.

Базовыми можно считать нижеприведенные схемы.

1. При генитальном герпесе – внутриуретральные (интравагинальные) инстилляции один раз в сутки по 5 мл (один флакон) в течение 10–15 дней ежедневно. Возможно сочетание линимента с другими противогерпетическими средствами (как системными, так и местными) в виде мазевых аппликаций к очагу поражения.

2. При терапии неспецифических и кандидозных уретритов: интрауретральные инстилляции в объеме 5–10 мл (1–2 флакона) в зависимости от уровня поражения мочеиспускательного канала. При поражении переднего отдела уретры у мужчин канюлю шприца с линиментом вводят в наружное отверстие мочеиспускательного канала, затем отверстие зажимают на 1,5–3 мин. После чего инстилляционный раствор эвакуируется

самотеком. Через 30 мин пациенту рекомендуют помочиться. Более длительная экспозиция препарата может привести к отеку слизистой уретры. При поражении заднего отдела уретры, области семенных желез применяют внутриуретральные инстилляции по катетеру в объеме 5–10 мл препарата в течение 10–14 дней через день (на курс 5–7 инстилляций).

3. При терапии уретритов специфической этиологии – сочетанное применение внутриуретральных инстилляций циклоферона со специфическими антимикробными лекарственными средствами по традиционным схемам.

4. При терапии кандидозного вагинита, неспецифического вагинита (эндоцервицита) и бактериального вагиноза возможно применение препарата как в виде монотерапии, так и в ходе комплексного лечения. Применяют интравагинальные инстилляции препарата по 5–10 мл (1–2 флакона) ежедневно в течение 10–15 дней. Для предотвращения свободной эвакуации препарата вход во влагалище тампонируется небольшим стерильным ватным тампоном на 2–3 часа.

Параллельно в случае сочетанного поражения слизистых влагалища и уретры целесообразно применение сочетания интравагинальных и внутриуретральных инстилляций (в объеме 5 мл ежедневно, 10–14 дней). При хронических формах заболеваний лЦФ хорошо сочетается с использованием как официальных лекарственных средств (вагинальных таблеток, свечей), так и приготовленных ex tempore.

Учитывая широкий спектр воздействия циклоферона линимента 5%, можно предсказать, что он не только займет свое место в лечении урогенитальных инфекций, но и потеснит традиционные препараты, используемые в лечении ИППП, если не заменит их в ряде случаев полностью, так как, обладая

рядом специфических достоинств, не имеет их недостатков.

Практическим результатом проведения данных исследований явилось включение препарата циклоферон в обязательный стандарт лечения при состояниях, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицитного синдрома (Р. М. Хайтов Стандарты диагностики и лечения нарушений иммунной системы. М., 2000. С. 107–110. Утверждено Ученым советом Министерства здравоохранения РФ).

Новые иммуномодуляторы

Неовир – отечественный индуктор интерферонов, преимущественно α -типа, который обладает противовирусной и противоопухолевой активностью. Препарат назначают для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, с целью коррекции иммунодефицитных состояний. Неовир используют для профилактики и лечения вирусных ОРЗ, герпетической инфекции, хламидиоза, микоплазмоза, уреаплазмоза, гонореи, вирусных гепатитов В и С. При лечении генитального герпеса препарат назначают по 2 мл 12,5% раствора внутримышечно на 1, 2, 4, 6 и 8-й дни лечения. Возможны другие схемы применения неовира. Противопоказания: индивидуальная непереносимость, хроническая почечная недостаточность II–III степени, гипериммунный вариант фульминантной формы острого вирусного гепатита, гломерулонефрит, системные заболевания соединительной ткани, ревматизм и любые аллергозы. Неовир совместим с другими лекарственными формами. Форма выпуска: ампулы по 2 мл 12,5% раствора (250 мг) препарата.

Амиксин – новый отечественный пероральный индуктор всех типов эндогенных интерферонов, относится к низкомоле-

кулярным синтетическим соединениям класса флуоренононов (Ф. И. Ершов и др., 1998). Амиксин проникает через гематоэнцефалический барьер и индуцирует синтез интерферонов в клетках мозга. Важной особенностью амиксина является длительная циркуляция (до 8 недель) терапевтической концентрации интерферона (50–100 ед/мл) после приема препарата по одной таблетке (0,125 г) в неделю в течение 2 месяцев. Показана хорошая эффективность амиксина при лечении гриппа и ОРЗ, вирусных гепатитов и рассеянного склероза, урогенитального герпеса и хламидиоза.

При рецидивирующем генитальном герпесе в сочетании с ацикловиром (базовая схема 5–10 дней) амиксин назначали по 0,25 г в сутки в течение 2 дней, затем по 0,125 г через 48 часов в течение 4 недель. Включение амиксина в терапию способствовало удлинению межрецидивного периода в 3 раза у большинства больных.

Для лечения урогенитального хламидиоза применяли базовую схему амиксина. На третий день назначали клацид в дозе 0,5 г (на 1-й прием), затем через каждые 12 часов по 0,25 г в течение 10 дней. Клиническое и этиологическое излечение отмечено у 96% леченных больных (Ф. И. Ершов и др., 1998).

Ликопид (глюказаминимурамил дипептид) – иммуномодулятор нового поколения, производство ЗАО «ПЕПТЕК» (Москва). Применение ликопида вызывает значительное повышение эффективности антибактериальных, противогрибковых и противовирусных средств, снижает их курсовые дозы. Ускоряет выздоровление, повышает резистентность организма. Ликопид безопасен, отлично переносится, незаменим в амбулаторной практике, разрешен к применению у детей. Показания к применению ликопида: для лечения патологии ды-

хательных путей, гриппа и ОРЗ, туберкулеза, лечения гнойных послеоперационных осложнений.

Для лечения поражений шейки матки вирусом папилломы человека по 1 таблетке (10 мг) 1 раз/сут. внутрь 3 курса по 7 дней с интервалом 14 дней, при тяжелых формах – по 1 таблетке (10 мг) 1 раз/сут. внутрь 10 дней.

Ликопид применяют в терапии бактериального вагиноза, базовая схема по 10 мг/сут. в течение 10 дней. Выздоровление отмечено у 70%, рецидив через 3 месяца у 10% больных. При этом восстанавливается нормальный микробиоценоз, что позволило рекомендовать ликопид в качестве иммунокорректора и корректора микробиоценоза влагалища (Т. М. Андронова и др., 2002).

Заключение

Таким образом, лечение больных урогенитальным хламидиозом (УГХ) представляет довольно сложную задачу для практического врача, требует от него профессиональных навыков ведения таких больных, дифференцированного подхода в зависимости от клинической формы заболевания, а также состояния иммунной системы пациента. Важным этапом комплексного лечения таких больных является санация от сопутствующих бактериальных и вирусных инфекций. Приходится констатировать, что даже комплексная терапия больных УГХ в части случаев, к сожалению, не предотвращает рецидивов болезни, возможно развитие хронического УГХ с персистенцией возбудителя.

В то же время накопленный опыт убеждает, что стратегическое направление на комплексный подход при лечении больных УГХ, а тем более хронических форм УГХ, является целесообразным и обоснованным. Использование комбинаций современных антбиактериальных препаратов, иммуномодулирующих препаратов, энзимов, имеющих различную химическую структуру и принципиально различный механизм действия, может приводить к усилению антивирусного эффекта аддитивного или синергидного характера. Это позволяет снизить токсическое воздействие препаратов. Кроме того, комбинированное применение противохламидийных средств с различным механизмом действия (ХПП с интерферонами, индукторами ИФН, иммуномодуляторами, антиоксидантами, вакциной)

снижает вероятность появления резистентных мутантов *C. trachomatis*.

Регуляторами клеточного гомеостаза в организме являются интерфероны, наделенные различными биологическими эффектами. Активная выработка эндогенного интерферона – залог устойчивости организма к возникновению заболеваний и к быстрой локализации очага инфекции, в то время как сниженный иммунный статус и развивающийся на фоне заболеваний иммунодефицит препятствует выработке интерферона в организме. Циклоферон дает начало цепочки: индукция–продукция–действие–эффект. В настоящем руководстве обобщен опыт клинического применения отечественного индуктора цитокинов – циклоферона, который выпускается в трех основных лекарственных формах – стерильный раствор в ампулах, таблетки и линимент. 10 лет использования циклоферона в практической медицине доказали его высокую эффективность в терапии различных заболеваний

Литература

1. Глазкова Л. К., Герасимова Н. М. Современные аспекты лечения хламидийной инфекции // ЗППП. 1996. № 4. С. 9–13.
2. Делекторский В. В., Яшкова Г. Н., Лукош И. Н. и др. Семейный хламидиоз. Меделайд, 1996. 23с.
3. Исаков В. А., Архипов Г. С., Аспель Ю. В. и др. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза. Руководство для врачей. Новгород–СПб.: Аполлон, 1999. 150 с.
4. Кира Е. Ф., Цвелеев Ю. В., Кочеровец В. И. и др. Диагностика и лечение сексуально-трансмиссивных заболеваний в гинекологической практике. СПб.: Яблочко, 1996. 48 с.
5. Козлова В. И., Пухнер А. Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей. (Изд. 6-е, обновленное и дополненное). М.: Триада-Х., 2003. 439 с.
6. Крылова Т. А., Артеменко Н. К. Культуральные свойства к антибиотикам урогенитальных штаммов *Ch. trachomatis*. Клеточные сообщества / Под ред. В. В. Тец. СПб., 1998. 203–211.
7. Прохоренков В. И., Шапран М. В. О классификации урогенитального хламидиоза // ИППП. 2002. № 2. С. 3–6.
8. Ремезов А. П., Неверов В. А., Коняхин Д. Е., Канбеков С. Ш. Хроническая хламидийная урогенитальная инфекция: вопросы клиники и лечения // Terra Medica. 1996. № 4. С. 36–38.
9. Савичева А. М., Башмакова М. А. Урогенитальный хла-

мидиоз у женщин и его последствия. Медицинская книга. Изд-во НГМА, 1998. 180 с.

10. Сафонова М. М. и др. Состояние репродуктивной функции женщин в различные возрастные периоды. М., 1992. С. 105–110.

11. Сельков С. А., Есипов А. С., Веденеева Г. Н., Крылова Т. А. Методические проблемы диагностики урогенитального хламидиоза // Terra Medica. 2001. № 1. С. 42–45.

12. Серов В. Н. и др. Значение генитальных инфекций в формировании распространенных гинекологических заболеваний и их современное лечение. М., 1997. 18 с.

13. Тищенко М. С., Серебряков М. Ю., Чайка Н. А. Хламидийная инфекция: Рекомендации для врачей. СПб., 1996. 48 с.

14. Чеботарев В. В. и др. Урогенитальный хламидиоз (последствия инфицирования, принципы терапии): Учебно-методическое пособие для врачей. Ставрополь, 1997. 15 с.