

Эффективность терапии больных генитальным уреаплазмозом с применением в комплексном лечении препарата «Лавомакс»

Дюдюн А.Д.[†], Федотов В.П.[†], Полион Н.Н.[†], Горбунцов В.В.[†], Нагорный А.Е.[‡]

[†] Днепропетровская государственная медицинская академия

[‡] Институт урологии АМН Украины

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ З ГЕНІТАЛЬНИМ УРЕАПЛАЗМОЗОМ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПРЕПАРАТУ «ЛАВОМАКС»

Дюдюн А.Д., Федотов В.П., Поліон Н.М., Горбунцов В.В., Нагорний О.Є.

Порівняльний аналіз результатів терапії 60 пацієнтів з уреаплазмозом із застосуванням препарату «Лавомакс» показав, що «Лавомакс» є ефективним і безпечним засобом комплексної терапії хворих з уреаплазмозом. Зроблено висновок, що комплексна терапія із застосуванням препарату «Лавомакс» сприяє швидшому зникненню клінічних проявів уреаплазмозу та елімінації патологічного агента.

EFFICIENCY OF THE THERAPY OF PATIENTS WITH GENITAL UREAPLAMOSIS WITH THE USE OF MEDICATION "LAVOMAX" IN THE COMPLEX TREATMENT

Dyudyun A.D., Fedotov V.P., Polion N.M., Gorbuntsov V.V., Nagorny O. Ye.

The comparative analysis of the results of therapy of 60 patients with ureaplamosis with the use of medication "Lavomax" has demonstrated that "Lavomax" is the effective and safe remedy for the complex therapy of patients with ureaplamyc infection. It may be inferred that the complex therapy with the use of medication "Lavomax" promotes the more speed regression of the ureaplamosis clinical manifestations and elimination of the pathological agent.

В настоящее время сложилась тенденция изменения структуры заболеваний, передающихся половым путем. Всё большее значение приобретают ранее малоизвестные, а также считавшиеся безопасными микроорганизмы, патогенный потенциал которых не учитывался практическими врачами. К таким заболеваниям относится микоплазмоз.

Микоплазмы выделены в самостоятельный класс *Mollicutes* из-за своеобразия биологических свойств, отличающих их от бактерий. Микоплазмы – мельчайшие из известных микроорганизмов:

- не имеют клеточной стенки;
- не окрашиваются по Граму;
- культивируются на специальных питательных средах;
- резистентны к действию антибиотиков, которые подавляют синтез клеточной стенки.

Микоплазмы считаются поверхностными

паразитами клеток слизистых оболочек. Дискуссии о виде паразитирования микоплазм (мембранном или внутриклеточном) ведутся до сих пор. До 1980-х гг. большая часть доказательств была в пользу мембранной локализации микоплазм. Однако в 1989 г. при электронной микроскопии был выявлен внутриклеточный вирусоподобный инфекционный агент, который впоследствии оказался штаммом *M. fermentans*. Позднее та же группа исследователей обнаружила ещё один новый вид микоплазм, который оказался способным проникать в эукариотические клетки посредством специализированных удлинённых структур, что позволило назвать данный вид микоплазм *M. penetrans*. В последние годы удалось в эксперименте проследить механизм внутриклеточной персистенции *M. penetrans*, *M. pneumoniae*, *M. genitalium* в перинуклеарной области клеток человека.

Характерной уникальной особенностью

микоплазм являются супермутации в геноме и постоянно изменяющиеся антигенные свойства, что дает возможность микоплазмам преодолевать иммунный контроль и избегать воздействия антител. Этим объясняется способность микоплазм приобретать наследуемую устойчивость к антибиотикам быстрее, чем другие микроорганизмы. Отмечена способность микоплазм к слиянию с мембранами *T*-лимфоцитов, в результате чего происходит изменение функциональной активности лимфоцитов, индукция и экспрессия лимфокинов на местном и системном уровнях; это нарушает нормальную кооперацию иммунокомпетентных клеток и может приводить к развитию иммуносупрессивного состояния [1-3].

Известно, что человек является хозяином 16 видов микоплазм, 6 из которых выделяют в органах уrogenитальной системы:

- *M. hominis*;
- *U. urealyticum*;
- *M. primatum*;
- *M. genitalium*;
- *M. spermatophilum*;
- *M. penetrans*.

Наиболее значимыми для патологии органов мочеполовой системы человека являются три представителя генитальных микоплазм:

- *M. hominis*;
- *U. urealyticum*;
- *M. genitalium*.

Микоплазмы играют важную роль в патогенезе острых и хронических заболеваний человека и связаны с различными осложнениями, которые могут развиваться спустя длительное время после инфекционно-воспалительного процесса и включают:

- ревматоидные поражения кожи;
- поражения центральной и периферической нервной системы;
- поражения органов дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

К основным факторам патогенности микоплазм относятся:

- адгезины;
- токсины;
- ферменты агрессии;
- продукты метаболизма.

Адгезины входят в состав поверхностных антигенов и способствуют адгезии микоплазм на клетках хозяина, что имеет ведущее значение в иницировании инфекционного процесса.

Эндотоксины обнаружены у многих гени-

тальных микоплазм, а их введение лабораторным животным сопровождается пирогенным эффектом, лейкопенией, геморрагическими высыпаниями, коллапсом. Структура и некоторые свойства эндотоксинов отличаются от липополисахаридов грамотрицательных бактерий.

К ферментам агрессии микоплазм относят фосфолипазу *A* и аминопептидазы, гидролизующие фосфолипиды мембраны клеток. Ряд микоплазм синтезируют нейроаминидазу, взаимодействие которой с поверхностными структурами клетки нарушает архитектуру клеточных мембран. Среди других ферментов имеют значение:

- протеазы, вызывающие дегрануляцию клеток, в частности тучных; расщепление молекул антител и незаменимых аминокислот;
- РНКазы, ДНКазы и тимидинкиназы, обладающие способностью нарушать метаболизм нуклеиновых кислот в клетках макроорганизма.

До 20 % общей ДНКазной активности сосредоточено в мембранах микоплазм, что обеспечивает способность фермента нарушать метаболизм клетки.

Микоплазмы можно назвать «оптимальными паразитами», так как они, не убивая макроорганизм, способны длительно противостоять иммунной системе человека, паразитируя на фоне иммунодефицита и, в свою очередь, вызывая его. В последние десятилетия показано, что клинические проявления инфекционных процессов в значительной степени зависят не от инфекционного агента, как такового, а от взаимоотношений между макро- и микроорганизмами. Чувствительность макроорганизма к инфекциям, в том числе и микоплазменным, в значительной степени определяется реакцией иммунных органов [1, 2].

Для микоплазменной инфекции характерны частые рецидивы, так как микоплазмы являются персистирующими инфекциями. По отношению к другим микроорганизмам микоплазмы выступают как синергисты, а в ряде случаев – и как триггеры, приводя к манифестации воспалительного процесса. Основным депо персистирующих микоплазм в организме человека служит костный мозг, являясь постоянным источником реинфекции [1, 2, 4].

У мужчин клиническими проявлениями микоплазмоза является уретрит и его осложнения в виде:

- баланопостита;

- простатита;
- везикулита;
- эпидидимита.

У женщин генитальные микоплазмы вызывают:

- уретрит;
- вагинит;
- цервицит;
- фоновые заболевания шейки матки;
- эндометрит;
- сальпингоофорит;
- преждевременные роды;
- самопроизвольные выкидыши;
- мертворождения.

Осложнениями воспалительных процессов органов урогенитальной системы, обусловленных генитальными микоплазмами, является бесплодие у мужчин и женщин.

Генитальные микоплазмы выявляются у 50-70 % мужчин с НГУ и у 15-80 % сексуально активных женщин; количество их существенно возрастает с увеличением числа половых партнеров. У здоровых лиц из глотки выделяются

- *U. urealyticum* – в 5-10 % наблюдений;
- *M. hominis* – в 1,5-3 % наблюдений.

Широкое распространение генитальных микоплазм среди клинически здоровых женщин разного возраста позволило большинству исследователей рассматривать их как комменсалов в составе нормального вагинального микроценоза, которые способны при определенных условиях к реализации патогенных свойств.

В настоящее время для лечения воспалительных процессов, ассоциированных с генитальными микоплазмами, применяются препараты тетрациклинового ряда, макролиды и фторхинолоны. Следует иметь в виду, что *U. urealyticum* устойчивы к аминогликозидам и линкозамидам, а *M. hominis* – к некоторым макролидам. Оба вида проявляют чувствительность к тетрациклам и фторхинолонам. Однако до 10 % штаммов генитальных микоплазм обладают резистентностью к препаратам из группы тетрациклинов и макролидов.

Клиническая эффективность лечения генитального микоплазмоза с применением современных этиотропных препаратов с учетом чувствительности возбудителя составляет, по официальным данным, 65-80 %, что послужило основанием для широкого применения неспецифической иммунотерапии [5, 6].

Цель работы – оценка эффективности обладающего иммуномодулирующим действием

препарата «Лавомакс» в комплексном лечении больных уреоплазмозом.

Материалы и методы исследования. Клиническое наблюдение включало 60 больных уреоплазмозом (22 женщины и 38 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет) с давностью заболевания от 6 месяцев до двух лет.

Этиологическую диагностику заболевания у наблюдаемых больных проводили при помощи микробиологических, бактериологических и некультуральных методов исследования согласно пособию для врачей-лаборантов «Уніфікація лабораторних методів дослідження» [7].

Всем наблюдаемым больным до и после лечения проводили общеклинические лабораторные исследования:

- а) общий анализ крови и мочи;
- б) биохимические исследования крови – определение:
 - общего и прямого билирубина;
 - печеночных трансаминаз;
 - щелочной фосфатазы;
 - тимоловой пробы.

У всех пациентов проводилась оценка иммунного статуса с помощью комплекса методов, позволяющих охарактеризовать как клеточные, так и гуморальные звенья иммунной системы: определяли субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови в цитотоксическом тесте с использованием моноклональных антител.

Перед проведением лечения наблюдаемые больные были рандомизированы методом случайной компьютерной выборки и распределены на две группы по 30 больных (обе группы – основная и группа сравнения были сопоставимы между собой как по возрастному составу, так и по клинической картине, течению заболевания, топике поражения).

Во время проведения физикального обследования оценивалась степень выраженности клинических признаков основного заболевания:

- гиперемия слизистых урогенитальной системы;
- болезненность;
- отёк тканей;
- патологический характер выделений.

Этиотропная терапия всех больных включала использование антибиотиков согласно действующим стандартам и рекомендациям МЗ Украины по лечению уреоплазмоза. Пациенты основной группы параллельно с этиотропным лечением принимали препарат «Лавомакс», ко-

торый назначался по 125 мг в сутки первый и второй день с дальнейшим переходом на прием препарата по 125 мг один раз в два дня (через 48 часов); курсовая доза препарата «Лавомакс» составила 1250 мг.

Препарат «Лавомакс» обладает свойством стимулировать образование в организме человека α -, β - и γ -интерферонов. Основными продуцентами интерферонов в ответ на введение данного препарата являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, *T*-лимфоциты и нейтрофилы. Препарат «Лавомакс», дает иммуномодулирующий, противовирусный эффект, стимулирует стволовые клетки костного мозга. В зависимости от применяемой дозы, препарат усиливает антителообразование, уменьшает иммунодепрессивные состояния, восстанавливает соотношение *T*-хелперы/*T*-супрессоры. Механизм антивирусного действия связан с ингибированием трансляции вирусспецифических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется редупликация вирусов. Препарат «Лавомакс» хорошо и быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность препарата «Лавомакс» составляет более 60 %. Около 80 % препарата связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения препарата «Лавомакс» составляет 48 часов; выводится препарат практически в неизменном виде с калом (70 %) и мочой (9 %). Препарат не подвергается биотрансформации и не накапливается в организме.

В основе критериев эффективности была оценка динамики жалоб пациента, динамики объективных клинических признаков и лабораторных признаков основного заболевания. В оценке терапевтической эффективности использовали следующие критерии:

- а) выраженный эффект:
 - отсутствие субъективной и объективной симптоматики (клиническое выздоровление);
 - лабораторно – нормализация уровня *IgG*, *M* и показателей иммунограммы;
- б) удовлетворительный эффект:
 - уменьшение субъективной и объективной симптоматики;
 - лабораторно – нормализация уровня *IgG*, *M* и показателей иммунограммы;
- в) неудовлетворительный эффект:
 - отсутствие эффективности или ухудшение субъективной и объективной симптоматики;
 - ухудшение лабораторных данных.

Оценка безопасности препарата «Лавомакс» основана на регистрации нежелательных явлений в ходе исследования. В данном исследовании под нежелательным явлением понималось

любое неблагоприятное явление, а также клинически значимые отклонения лабораторных показателей, возникающие у субъекта во время проведения исследования, независимо от того, связано оно или нет, по мнению исследователя, с приемом исследуемого препарата.

Микробиологический контроль проводимого лечения проводили согласно инструктивным документам по лечению и контролю больных ИППП.

Результаты исследования и их обсуждение.

Больные основной и контрольной групп предъявляли жалобы, характерные для клинических проявлений генитального уреаплазмоза. Анамнестические данные позволили установить у 51 (85 %) больного генитальным уреаплазмозом в прошлом перенесенные другие инфекции, относящиеся к ИППП.

Проводимое комплексное лечение наблюдаемых больных основной группы показало высокую эффективность. У 29 (96,7 %) больных к концу проводимой терапии произошло разрешение объективных и субъективных клинических проявлений заболевания и наступила полная элиминация уреаплазм. Среди больных контрольной группы клинико-микробиологическое излечение наступило у 26 (87,7 %) больных.

Увеличенное количество натуральных киллеров (клеток, непосредственно участвующих в защите от инфекции), а также *T*-супрессоров и *B*-лимфоцитов в периферической крови больных уреаплазмозом наблюдалось в течение всего периода лечения, что указывает на активность иммунных процессов.

После проведенного лечения у больных основной группы констатировано существенное усиление, по сравнению с больными контрольной группы и исходным уровнем, фагоцитарной активности нейтрофилов, а также повышенное содержание иммуноглобулина *G* и компонента в сыворотке крови. Указанные изменения, несомненно, способствуют связыванию антигенов (уреаплазм) и выведению их из организма, что косвенно подтверждается выраженным снижением к концу наблюдения концентрации иммунных комплексов в периферической крови больных (Табл. 1).

В результате проведенной терапии у пациентов основной группы наметилась тенденция к:

- нормализации соотношения *T*-хелперов и *T*-супрессоров за счет уменьшения популяции *T*-супрессоров (*CD8+*);
- снижению *CD22+*.

Проведенное комплексное лечение способствовало снижению абсолютного числа *T*-супрессоров и натуральных киллеров (*CD8+*, *CD16+*), в то время как число популяции *T*-хелперов (*CD4+*) варьировало в пределах нормальных

Таблица 1 - Динамика иммунологических показателей у больных уреоплазменной инфекцией

Показатели	Размерность	До лечения (n=60)	После лечения		Норма
			Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	
T-лимфоциты	%	52,0 ± 3,4	50,1 ± 3,4	56,9 ± 4,8	55,0-80,0
CD4+клетки	%	50,2 ± 2,8	48,9 ± 4,8	43,9 ± 4,8	39,0-55,0
CD6+клетки	%	57,2 ± 4,5	55,9 ± 3,7	52,9 ± 3,9	15,0-18,0
CD8+клетки	%	51,5 ± 3,0	49,6 ± 3,3	40,6 ± 3,9	25,0-35,0
CD22+клетки	%	52,7 ± 3,2	48,3 ± 3,1	38,3 ± 3,5	9,0-30,0

показателей, что свидетельствовало о тенденции к снижению иммунодепрессии больных.

Таким образом, применение препарата «Лавомакс» в комплексном лечении больных генитальным уреоплазмозом позволило не только получить высокую эффективность клинико-микробиологического излечения пациентов основной группы, но также способствовало нормализации показателей иммунного статуса, подтверждая иммуномодулирующее действие препарата. Проведенное комплексное лечение больных основной группы обеспечило увеличение количества T-лимфоцитов и снижение количества B-лимфоцитов. Положительная динамика фагоцитарной активности нейтрофилов

у больных основной группы к окончанию лечения приблизилась к нормальным показателям.

Результаты проведенного нами исследование убедительно подтверждают взаимосвязь между положительной динамикой параметров иммунного ответа и результатами терапии больных генитальным уреоплазмозом в целом. Эффективность комплексной терапии с применением препарата «Лавомакс» оказалась значительно выше по сравнению с назначением только этиотропных препаратов.

Всё вышеуказанное дает основание для рекомендации к более широкому применению препарата «Лавомакс» в комплексной терапии генитального уреоплазмоза.

Выводы

1. Препарат «Лавомакс» является эффективным и безопасным средством для комплексной терапии больных уреоплазменной инфекции.

2. Препарат «Лавомакс» обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом: усиливает фагоцитоз; восстанавливает соотношение T-супрессоров и T-хелперов; повышает обра-

зование антител и содержание комплемента в сыворотке крови.

3. Комплексная терапия с применением препарата «Лавомакс» способствует более быстрому исчезновению клинических признаков уреоплазмоза и элиминации патологического агента.

ЛИТЕРАТУРА

- Hickman-Davis J.M., Michalek S.M., Gibbs-Erwin J., Lindsey J.R. Depletion of alveolar macrophages exacerbates respiratory mycoplasmosis in Mycoplasma resistant C57BL mice but not Mycoplasma-susceptible C3H mice // Infect. Immun. - 1997. - Vol. 65. - P. 2278-2282.
- Rasin S., Yogev D., Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of Mycoplasmas // Microbiol. Mol. Biol. Rev. - 1998. - Vol. 64. - P. 1064-1156.
- Abele Horn M., Wolf C., Dressel P. et al. Association of Ureaplasma urealyticum biovars with clinical outcome for neonates, obstetric patients, and gynecological patients with pelvic inflammatory disease // J. Clin. Microbiol. - 1997. - Vol. 64. - P. 1199-1202.
- Борхсениус С.Н., Чернова О.А., Чернов В.М., Вонский М.С. Микоплазмы. Молекулярная и клеточная биология, взаимодействие с иммунной системой млекопитающих, патогенность, диагностика. - СПб.: Наука, 2002. - 264 с.
- Uuskula A., Kohl P.K. Genital Mycoplasmas, including Mycoplasma genitalium, as sexually transmitted agents // Int. J. STD AIDS. - 2002. - Vol. 13, No 2. - P. 79-85.
- Gibbs R.S., Eschenbach D. Use of antibiotics to prevent preterm birth // Am. J. Obstet. Gynec. - 1998. - Vol. 178, No 3. - P. 624-625.
- Уніфікація лабораторних методів дослідження: Метод. рекомендації / Укладачі І. І. Мавров, О.П. Белозоров, Л. С. Тацька та ін. - Харків: Факт, 2000. - 120 с.