

## Обоснование иммунотерапии при лечении рецидивирующего урогенитального хламидиоза

М.А. Гомберг, А.М. Соловьев, А.Д. Черноусов

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт,  
Московский государственный медико-стоматологический университет,  
ГНЦ-Институт иммунологии, Москва

*Авторы приводят критерии, позволяющие обосновать применение иммунотерапии при рецидивирующем урогенитальном хламидиозе. Наиболее эффективным оказался новый отечественный иммуномодулятор - полиоксидоний, который позволил излечить от персистирующей хламидийной инфекции 33 из 40 (82,5%) больных. Полиоксидоний рекомендуется в качестве препарата выбора при иммунотерапии рецидивирующей урогенитальной хламидийной инфекции.*

*Ключевые слова: Chlamydia trachomatis, урогенитальный рецидивирующий хламидиоз, иммунотерапия, полиоксидоний.*

### Rationale for Immunotherapy of Recurrent Genitourinary Chlamydial Infection

M.A. Gomberg, A.M. Solovyev, A.D. Chernousov

Central Research Institute for Skin and Venereal Diseases; State Medical Stomatological University,  
State Scientific Center-Institute of Immunology, Moscow

*Rationale and criteria for immunotherapy of recurrent genitourinary chlamydiosis are presented. Polyoxidonium, a new domestic immunomodulator, is found to be the most potent agent against persistent chlamydial infection with a cure rate of 82.5% (33 out of 40 treated patients). Polyoxidonium is recommended for immunotherapy of recurrent genitourinary chlamydial infection.*

*Key words: Chlamydia trachomatis, urogenital persistent chlamydial infection, immunotherapy, polyoxidonium*

В настоящее время при лечении различных заболеваний, связанных с хроническими инфекциями, используются различные препараты, влияющие на иммунную систему. Среди врачей примерно одинаковое количество противников и сторонников таких терапевтических подходов. Естественно, что в каждой области медицины необходим тщательный анализ тех или иных методов лечения, в том числе применения иммунотерапии. В данной связи особый интерес вызывает лечение хронического персистирующего урогенитального хламидиоза, поскольку длительное сохранение возбудителя в организме человека приводит к различным осложнениям со стороны мочеполовых органов и репродуктивной системы - эпидидимитам и простатитам у мужчин, воспа-

лительным заболеваниям органов малого таза и патологии беременности у женщин, к бесплодию у лиц обоих полов [1-8]. Хотелось бы затронуть вопрос о применении иммунотерапии при лечении рецидивирующего урогенитального хламидиоза, изучаемого нами в течение многих лет, поскольку эффективность терапии без использования иммуномодуляторов редко превышает 50%. Так как частой причиной рецидивов хламидийной инфекции является персистенция хламидий в организме больного, мы представляем наш опыт лечения персистирующего урогенитального хламидиоза.

#### Больные и методы

Мы обследовали 145 больных персистирующим урогенитальным хламидиозом. Возраст больных - от 18 до 62 лет. Около половины больных - 71 (49%) были в возрасте от 25 до 35 лет, 40 (27,6%) - менее 25 лет, 34 (23,5%) - более 35 лет. Мужчин было 100 (69%), женщин - 45 (31%). Диагноз персистирующей хлами-

© М.А. Гомберг, А.М. Соловьев, А.Д. Черноусов  
Адрес для корреспонденции: Россия, 107076 Москва, ул. Короленко, 3, ЦНИКВИ, Гомбергу М.А.  
Correspondence to: M.A. Gomberg, Central Research Institute for Skin and Venereal Diseases, Korolenko St. 3, 107076 Moscow, Russia

ди  
ни  
ем  
вал  
вкл  
щи  
исс  
ред  
чал  
жал  
рич

при  
наз  
пат  
тор

↑N

N

↓N

↑N

N

↓N

Л

та  
ние  
отв

дийной инфекции всем больным ставили на основании культурального исследования с использованием культуры клеток L929, при котором обнаруживали атипичные мелкие формы цитоплазматических включений. Эти включения содержали неразвивающиеся ретикулярные тельца. Всем больным провели исследование иммунного статуса, при котором определяли количество лейкоцитов и лимфоцитов, изучали субпопуляционный состав лимфоцитов и содержание иммуноглобулинов IgG, IgM и IgA в периферической крови.

При выявлении у больных иммунологических признаков недостаточности иммунной системы им назначали иммунотерапию. Для лечения 40 таких пациентов применили новый отечественный активатор иммунной системы - полиоксидоний. Полиокси-

доний назначали по 6 мг внутримышечно 1 раз в день, первые две инъекции ежедневно, затем 2 раза в неделю, на курс 7-10 инъекций.

**Результаты**

При иммунологическом обследовании 145 больных различные нарушения выявили у 101 (70%) человека. У 60% больных наблюдались клинические признаки иммунодефицита - рецидивирующее течение вирусных инфекций, в том числе герпетической, цитомегаловирусной, аденовирусной, наличие в организме очагов гнойной инфекции (гнойничковые заболевания кожи, гайморит, тонзиллит), наличие аллергических заболеваний.

При анализе параметров иммунного статуса у 101

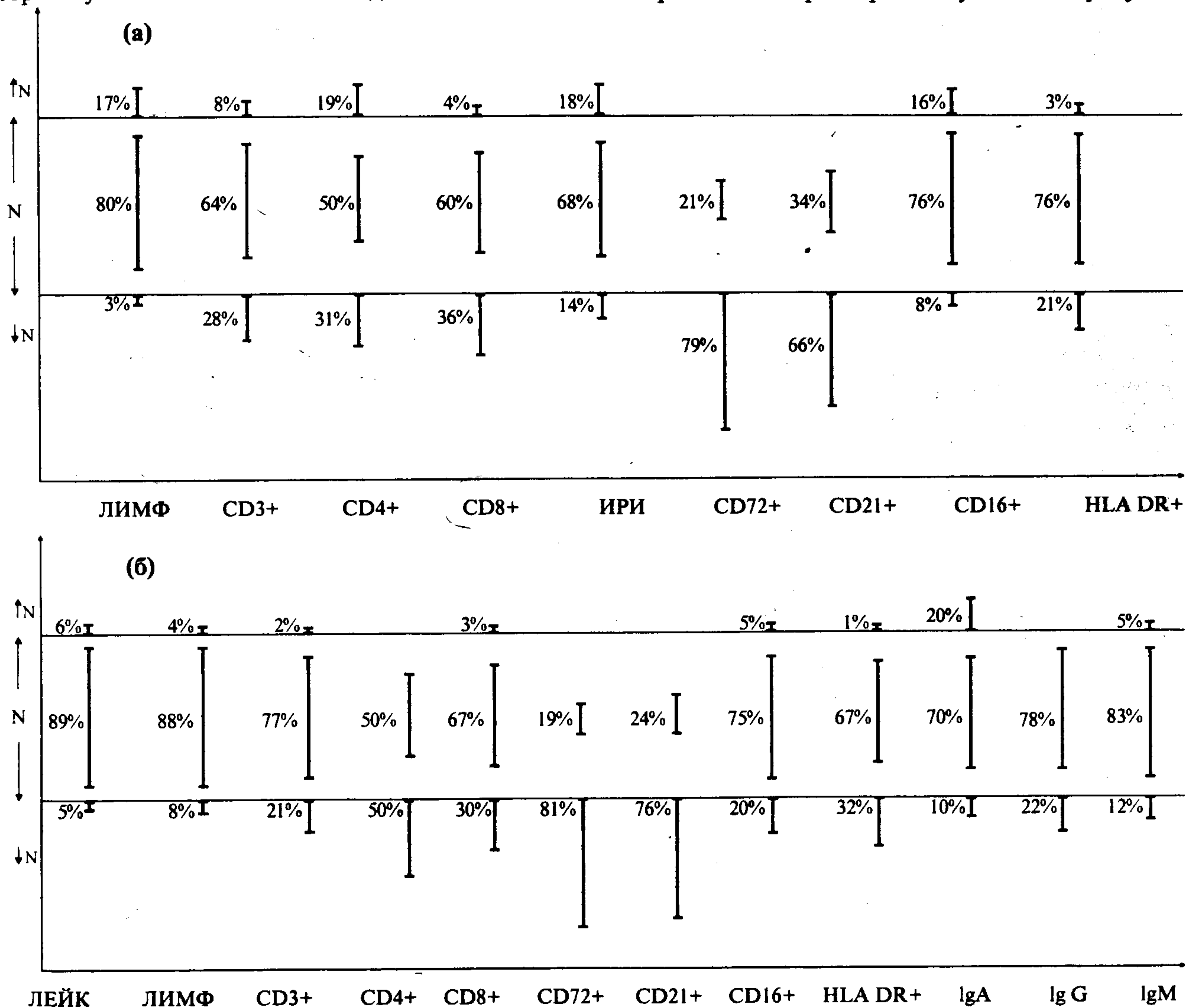
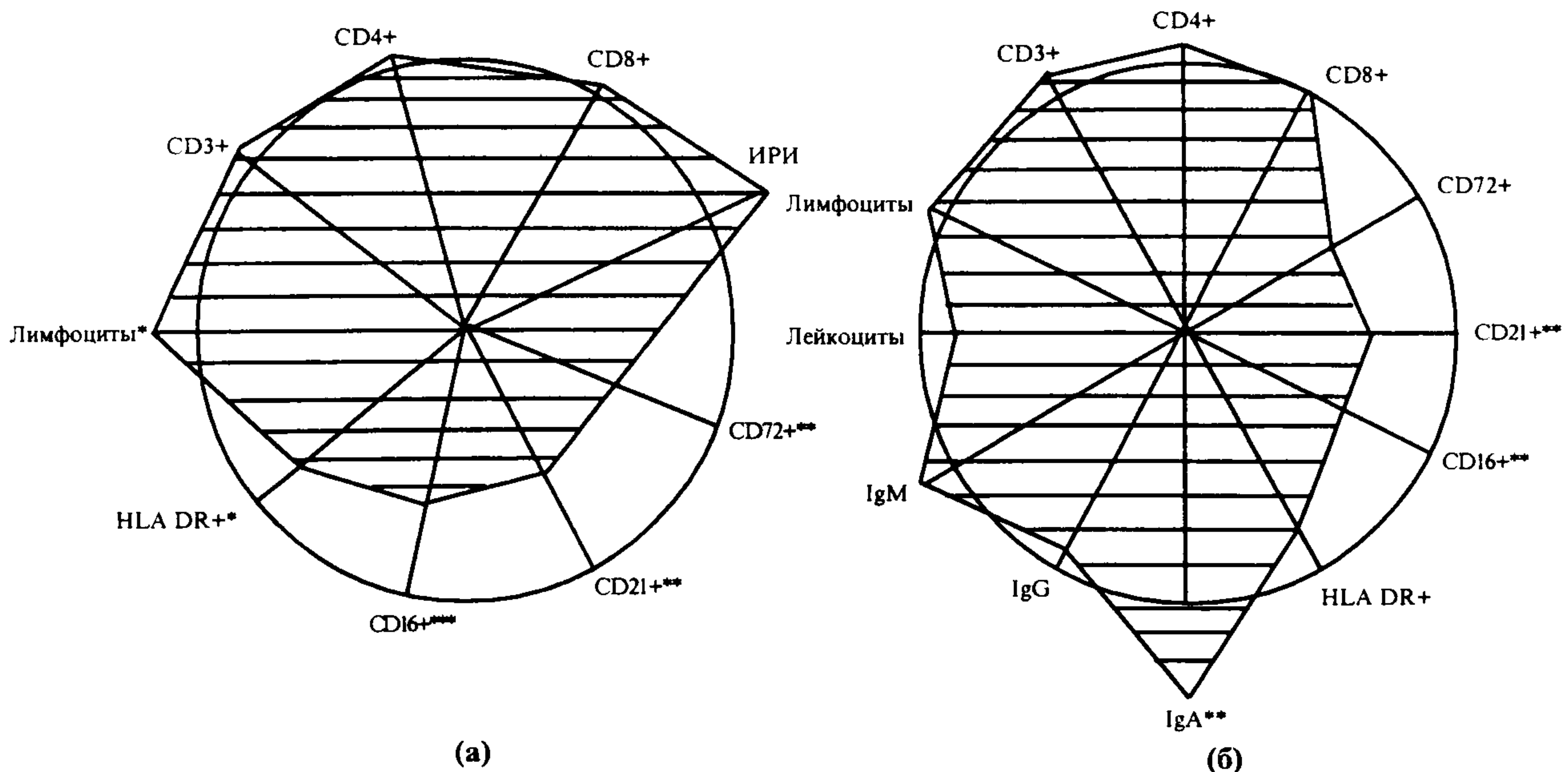


Рис. 1. Разброс иммунологических показателей относительно нормы у больных персистирующим урогенитальным хламидиозом, имеющих признаки иммунодефицита. (а) - относительные значения, (б) - абсолютные значения. Цифры показывают процент больных, иммунологические показатели которых попадают в соответствующие пределы (N - норма ВОЗ, ↑N - выше нормы, ↓N - ниже нормы)



**Рис. 2.** Соотношение показателей иммунного статуса больных персистирующим урогенитальным хламидиозом, имеющих признаки иммунодефицита, и лиц контрольной группы. (а) - относительные значения, (б) - абсолютные значения.

\* уровень достоверности  $< 0,05$ ; \*\* уровень достоверности  $< 0,01$ ; \*\*\* уровень достоверности  $< 0,001$ .

больного, имеющего различные иммунологические нарушения, выявили снижение количества CD4+ у половины больных, CD8+ - у 30%, CD72+ - у 81%, CD21+ - у 76%, CD16+ - у 20%, HLA DR+ - почти у 32%, содержания IgG - у 22% больных, а также повышение иммунорегуляторного индекса - у 18% и содержания IgA - у 20% (Рис. 1 а, б).

При сравнении со средними показателями группы доноров крови выявили достоверное увеличение процентного содержания лимфоцитов ( $p < 0,05$ ), количества IgA ( $p < 0,01$ ), снижение процентного содержания CD72+ ( $p < 0,01$ ) и HLA DR+ ( $p < 0,05$ ), относительного и абсолютного количества CD21+ ( $p < 0,01$ ), CD16+ ( $p < 0,001$ ) (Рис. 2).

В результате применения полиоксидония элиминации хламидий удалось добиться у 33 из 40 больных персистирующим урогенитальным хламидиозом. Эффективность препарата составила 82,5%. Каких-либо побочных реакций не обнаружили ни у одного из пациентов.

### Обсуждение

Из-за эпидемиологических и диагностических особенностей хламидийной инфекции каждый случай рецидива требует тщательного анализа. Прежде всего необходимо решить вопрос, имеем мы дело с рецидивом или реинфекцией. Часто это сделать невозможно, т. к. не всегда можно рассчитывать на откровенность пациентов. Во-вторых, при конт-

рольных обследованиях важно стремиться к использованию «золотого стандарта» или хотя бы подтвердить полученный положительный результат каким-либо другим методом. Это необходимо делать для исключения ложноположительных результатов.

Если мы исключили реинфекцию и подтвердили положительный результат другими методами, то возможной причиной рецидива является состояние персистенции, характерное для хламидийной инфекции.

В последнее время появилось много данных о возможности существования персистентных форм хламидий, появляющихся в результате нарушения цикла развития микроорганизма [9-21]. Под персистенцией хламидий подразумевается длительное сохранение хламидий без признаков роста и размножения в состоянии равновесия с клеткой-хозяином. При нарушении преобразования внутриклеточных РТ в ЭТ наблюдается персистенция атипичных включений, содержащих РТ. Эти атипичные включения обладают низкой метаболической активностью и могут сохраняться в клетке сколь угодно долго, т. е. жизнеспособные организмы временно остаются в непродуктивной стадии ростового цикла. Отмечена возможность реактивации таких форм включений и возвращения к хламидиям способности завершить свой цикл развития [9,10,20,21].

В последнее время появилось много данных о возможности существования персистентных форм хламидий *in vivo* [9-11,21-24]. Показано, что персисти-

рование хламидий может быть вызвано рядом экзо- и эндогенных факторов, таких как действие антибиотиков, интерферона и других факторов иммунной системы, недостатка питательных веществ [11-24].

Существуют доказательства важной роли иммунной системы при урогенитальной хламидийной инфекции [25-26]. В эксперименте на мышах показана ключевая роль Т-лимфоцитов в иммунных реакциях против *Chlamydia trachomatis*, а также роль макрофагов как эффекторных клеток [25,27,28]. Введение иммунодефицитным мышам  $\gamma$ -интерферона приводит к выздоровлению от хронической хламидийной инфекции, а снижение у мышей количества CD4+ Т-клеток значительно утяжеляет течение такой инфекции [26]. У лиц, спонтанно излечившихся от трахомы, которая также вызывается *C. trachomatis*, но не урогенитальными штаммами, выявили более высокие уровни специфических пролиферативных реакций лимфоцитов [26]. Установлено, что многие осложнения хламидийной инфекции сочетаются с нарушениями иммунной системы [25,28]. В ряде работ представлены данные об изменениях иммунного статуса у больных урогенитальной хламидийной инфекцией [29-30]. Так, в некоторых случаях выявлено повышение содержания лимфоцитов и снижение иммунорегуляторного индекса, в других отмечается тенденция к снижению общего количества Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций [29]. На основании этих данных построена гипотетическая модель иммунитета при хламидиозе [25,26,31,32]. Для ликвидации развившейся инфекции необходим клеточный иммунный ответ, основанный на активации Т-хелперов и продукции  $\gamma$ -интерферона. Известно, продуцируется ли играющий решающую роль в избавлении от инфекции  $\gamma$ -интерферон Т1-хелперами, естественными киллерами или обоими типами клеток. Предполагается, что продукция интерферона естественными киллерами особенно важна на ранней стадии хламидийной инфекции при индукции иммунного ответа в эпителиальных тканях. В любом случае, продукция  $\gamma$ -интерферона обоими типами клеток направляется интерлейкином-12, основным цитокином, регулирующим направление дифференцировки Th0 в Т1-хелперы.

Таким образом, данные литературы показывают ведущую роль иммунной системы макроорганизма в патогенезе хламидийной инфекции. Еще большая роль принадлежит иммунной системе при персистенции возбудителя, когда устанавливается условное равновесие между микро- и макроорганизмом. Длительное сохранение хламидий в организме, рецидивирование инфекции косвенно свидетельствуют о недостаточности иммунной системы. Наши исследования показали, что для большинства больных, у которых выявляли персистирующие формы хламидийных включений, характерны переменные иммунологические нарушения, касающиеся как Т-клеточного, так и В-клеточного звена иммунной системы.

Для борьбы с неблагоприятными вариантами течения инфекционно-воспалительного процесса (а именно таким является рецидивирование хламидийной инфекции) необходима мобилизация резервов иммунитета больного организма. Специалистами установлено, что резервы иммунной системы огромны, нужно лишь найти возможность активировать их. Активация иммунитета способствует успешному обезвреживанию инфекции и удалению токсинов. Поэтому применение иммуномодулятора - препарата, активирующего иммунитет, просто необходимо для эффективного лечения любого инфекционного процесса [33].

При назначении и проведении иммунотерапии возникает ряд вопросов и опасений, связанных с вмешательством врача в иммунную систему больного, с применением иммунотерапии у аллергиков, атопиков, онкологических больных, с совместимостью с другими препаратами, с побочным действием иммунных препаратов, со сложностями подбора иммунных препаратов для конкретного больного.

По мнению иммунологов, в иммунную систему можно и нужно вмешиваться при наличии соответствующих медицинских показаний, а именно, при наличии иммунологических или клинических признаков иммунодефицита [33]. Клиническими признаками иммунодефицита можно считать наличие хронического воспаления, длительное рецидивирующее течение заболевания, неэффективность этиологического лечения. Патологическое влияние самой болезни на иммунную систему человека намного серьезнее, чем возможные побочные эффекты иммунотерапии. Сама болезнь вносит и каждый день продолжает вносить серьезные изменения в состояние иммунной системы. Следовательно, опасно не применение, а промедление с применением иммунотерапии. И здесь встает вопрос о выборе иммуномодулятора. Это должен быть препарат, который серьезно изучен специалистами-иммунологами, одобрен специальной комиссией по иммуномодуляторам в Фармакологическом комитете России, прошел широкие клинические испытания в различных клиниках.

Этим требованиям полностью отвечает полиоксидоний - активатор иммунной системы нового поколения, синтезированный в ГНЦ-Институт иммунологии МЗ и МП России. Полиоксидоний относится к новому классу высокомолекулярных соединений и представляет собой водорастворимый полимер, состоящий из 1000 элементарных звеньев. Препарат взаимодействует с внешней мембраной клеток иммунной системы - нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов [33]. Он активизирует миграцию подвижных макрофагов тканей, их способность фагоцитировать и переваривать патогенные бактерии, повышает адгезивную активность полиморфноядерных лейкоцитов и их способность вырабатывать активные формы кислорода при контакте с опсонизированными фрагментами микроорганизмов, повышает эффек-

тивность кооперативного воздействия Т- и В-лимфоцитов в реакциях антителообразования в ответ на чужеродные антигены. Все это приводит к значительной активации иммунной системы, повышает эффективность ее реагирования на чужеродные антигены, усиливает как продукцию специфических антител, так и клеточные реакции. Таким образом, полиоксидоний прямо или опосредованно активирует все звенья иммунной системы.

Говоря об опасениях врачей по поводу назначения иммуномодуляторов, следует вспомнить о ежедневном использовании многими пациентами витаминов, транквилизаторов, сердечно-сосудистых и антигистаминных препаратов. Все эти лекарственные средства запускают каскад неконтролируемых метаболических и иммунных реакций. Влияние такого иммуномодулятора, как полиоксидоний, гораздо безопаснее.

Следующий вопрос касается использования иммунных препаратов у аллергиков, атопиков и онкологических больных. Действительно, использование средств, активирующих иммунные реакции, может усилить аллергические реакции или атопию. Поэтому многие иммуномодуляторы и иммуностимуляторы нельзя применять у аллергиков и атопиков. Полиоксидоний, напротив, разрешен и с успехом применяется в качестве иммуномодулятора при аллергии и бронхиальной астме [33]. Полиоксидоний усиливает иммунные, но не аллергические реакции. Аллергия чаще всего основана на продукции антител класса IgE, введение полиоксидония приводит к активации синтеза IgG и IgM, совершенно не стимулируя продукцию IgE. Поэтому полиоксидоний усиливает иммунную защиту от инфекций, но не усиливает аллергическую реакцию.

То же самое касается влияния полиоксидония на рост опухолей. Специальные исследования показали, что полиоксидоний не обладает канцерогенным действием [33]. Более того, препарат значительно повышает эффективность противоопухолевого иммунитета. В основе противоопухолевого действия лежит его способность активировать нейтрофилы и макрофаги, являющиеся важнейшими звеньями противоопухолевой защиты.

Полиоксидоний хорошо сочетается с антибиотиками, противовирусными и противогрибковыми препаратами, глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными, антигистаминными и спазмолитическими средствами, витаминами, бета-блокаторами и цитостатиками [33].

Препарат абсолютно безопасен. Как компонент он применяется в различных лекарственных препаратах в медицине более 10 лет. Уже более 2 миллионов человек получали инъекции этого препарата. Ни в одном случае не было зарегистрировано побочных эффектов или осложнений [33].

И последним важным вопросом, который встает

при выборе того или иного иммуномодулятора - его эффективность. Наши исследования показали достаточно высокую эффективность полиоксидония при лечении больных персистирующим урогенитальным хламидиозом - 82,5%. Препарат не требовал специального подбора пациентов: его назначали при выявлении признаков иммунодефицита при рутинном иммунологическом обследовании.

### Заключение

Таким образом, о необходимости иммунотерапии при рецидивирующих формах хламидийной урогенитальной инфекции свидетельствуют:

1. Весомая роль иммунной системы при хламидийной инфекции, показанная в различных исследованиях;
2. Иммунологические нарушения, выявляемые при урогенитальной хламидийной инфекции;
3. Образование персистирующих форм как причина рецидивов;
4. Связь персистенции с факторами иммунной системы;
5. Выявленные в наших исследованиях различные иммунологические нарушения у больных персистирующим хламидиозом.

Приведенные данные литературы и результаты собственных исследований показывают обоснованность назначения иммунотерапии при рецидивирующем урогенитальном хламидиозе. Для иммунотерапии может быть использован отечественный активатор иммунной системы - полиоксидоний - препарат, мобилирующий резервы иммунной системы. Его отличает высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность применения.

### Литература

1. Centers for Disease Control. Recommendations for the prevention and management of Chlamydia trachomatis infections 1993. MMWR 1993; 42(No.RR-12).
2. Johnson BA, Poses RM, Fortner CA, Mieier FA, Dalton HP. Derivation and validation of a clinical diagnostic model for chlamydial cervical infection in university women. JAMA 1990; 264:3161-3165.
3. Madger LS, Harrison HR, Ehret JM, Anderson TS, Hudson FN. Factors related to genital Chlamydia trachomatis and its diagnosis by culture in a sexually transmitted disease clinic. AM J Epidemiol 1988; 128:298-308.
4. Stergachis A, Scholes D, Heidrich FE, Sherer DM, Holmes KK, Stamm WE. Selective screening for Chlamydia trachomatis infection in a primary care population of women. Am J Epidemiol 1993; 138:143-153.
5. Kent GP, Harrison HR, Berman SM, Keenlyside RA. Screening for Chlamydia trachomatis infections in a sexually transmitted disease clinic: Comparison of diagnostic tests with clinical and historical risk factors. Sex Transm Dis 1988; 15:51-57.

6. Stan  
of  
Wi  
Yo  
7. Berg  
Sp  
2n  
19  
8. Иль  
ст  
9. Бра  
фу  
ди  
10. Бр  
бе  
м  
11. Ве  
fr  
М  
12. П  
пр  
13. А  
de  
to  
3  
14. Н  
се  
т  
15. М  
J  
16. Р  
3  
17.  
F  
v  
1  
18.  
с  
1  
19.  
20.

6. Stamm WE, Holmes KK. *Chlamydia trachomatis* infections of the adult. In: Holmes KK, Mardh P-A, Sparling PF, Wiesner PJ, eds. *Sexually Transmitted Disease*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Information Services, 1990;181-194.
7. Berger RE. Acute epididymitis. In: Holmes KK, Mardh P-A, Sparling PF, Wiesner PJ, eds. *Sexually Transmitted Disease*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Information Services, 1990;641-651.
8. Ильин ИИ. Урогенитальный хламидиоз. *Медицинский вестник* 1993; 11:89-114.
9. Брагина ЕЕ, Дмитриев ГА, Кусина ВИ. Структурно-функциональные особенности жизненного цикла хламидий *in vivo*. *Вестн дерматол венерол* 1995; 6:18-21.
10. Брагина ЕЕ, Орлова ОЕ, Дмитриев ГА. Некоторые особенности жизненного цикла хламидий. Атипичные формы существования. *ЗППП* 1998; 1:3-9.
11. Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol Rev* 1994; 58(4):686-699.
12. Попов ВЛ. Обязательный внутриклеточный паразитизм прокариотов. Автореф дис ... д-ра биол наук. М., 1985.
13. Allan I, Hatch TP, Pearce JH. Influence of cysteine deprivation on chlamydial differentiation from reproductive to infective life-cycle forms. *J Gen Microbiol* 1985; 131:3171-3177.
14. Hatch TP. Competition between *Chlamydia psittaci* and L cells for host isoleucine pools: a limiting factor in chlamydial multiplication. *Infect Immun* 1975; 12:211-220.
15. Morgan HR. Latent viral infection of cells in tissue culture. *J Exp Med* 1956; 103:37-47.
16. Pearce JH, Allan I. *Chlamydial Infection*. Elsevier 1982:29-32.
17. Dreses-Werringloer U, Jurgens B, Zeidler H, et al. Persistence *Chlamydia trachomatis* is mediated by treatment with ciprofloxacin *in vitro*. *Proc 3<sup>rd</sup> Meet Eur Soc Chlam Res*, 11-14 Sept 1996, Vienna, Austria 1996.
18. Beatty WL, Byrne GI, Morrison RP. Morphological and antigenic characterization of interferon gamma mediated persistent *Chlamydia trachomatis* infection *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:3998-4402.
19. Beatty WL, Belanger T, Desai A, et al. Chlamydial persistence: mechanism of induction and parallels to a stress-related response. *Infect Immunol* 1994; 62:3705-3711.
20. Moulder JW., Levy NJ, Schulman RP. Persistent infection of mouse fibroblasts (L cells) with *Chlamydia psittaci*: evidence for a cryptic chlamydial form. *Infect Immun* 1980; 30:874-883.
21. Орлова ОЕ, Рогачева ИФ, Шаткин АА. Модели персистентной хламидийной инфекции в культурах клеток L-929 и McCoу. В кн: *Хламидийные инфекции*, под ред. Шаткина АА. М., 1986:20-25.
22. Schachter J, Moncada J, Dawson CR, et al. Nonculture methods for diagnosing chlamydial infection in patients with trachoma: a clue to the pathogenesis of the disease? *J Infect Dis* 1988; 158:1347-1352.
23. Holland S, Hudson A, Bobo L, et al. Demonstration of chlamydial RNA and DNA during a culture-negative state. *Infect Immunol* 1992; 60:2040-2047.
24. Hudson A, McEntee C, Reacher MN, Whitten-Hudson J, et al. Inapparent ocular infection by *Chlamydia trachomatis* in experimental and human trachoma. *Curr Eye Res* 1992; 27:279-283.
25. Ward ME. An update on the immunology of chlamydial infection. *Proc 3<sup>rd</sup> Meet Eur Soc Chlam Res*, 11-14 Sept 1996, Vienna, Austria 1996:58-62.
26. Ward ME. The immunobiology and immunopathology of chlamydial infections. *APMIS* 1995; 103:769-796.
27. Thomas M, Everson S, Tusirey M, Ward ME. Differential cytokines gene expression in the genital tracts of mice infected with *Chlamydia trachomatis*. *Proc 3<sup>rd</sup> Meet Eur Soc Chlam Res*, 11-14 Sept 1996, Vienna, Austria 1996:82.
28. Ghaem-Maghamy S, Lewis DJ, Hay PE. Characterization of immune responses to human genital chlamydial infections. *Proc 3<sup>rd</sup> Meet Eur Soc Chlam Res*, 11-14 Sept 1996, Vienna, Austria 1996:81.
29. Brunham RC, Maclean JW, Binns B. *Chlamydia trachomatis*: its role in tubal infertility. *J Infect Dis* 1985; 152(6):1275-1282.
30. Бартенева НС. Вопросы иммунитета при хламидийных инфекциях. В кн: *Хламидийные инфекции*, под ред. Шаткина АА. М., 1986:14-20.
31. Cain TK, Rank RG. Local Th 1-like responses are induced by intravaginal infection of mice with the mouse pneumonitis biovar of *Chlamydia trachomatis*. *Infect Immun* 1995; 63:1784-1789.
32. Su H, Caldwell HD. CD4(+) T-cells play a significant role in adoptive immunity to *Chlamydia trachomatis* infections of the mouse genital tract. *Infect Immun* 1995; 63:3302-3308.
33. Атауллаханов РИ. Почему полиоксидоний? *Иммафарма* 1999.