

ИНДУКЦИЯ ЭНДОГЕННЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЗИСТЕНТНОГО ХЛАМИДИОЗА

А.Е. Нагорный

ГУ «Институт урологии АМН Украины», г. Киев
ГУ «Институт АМН дерматологии и венерологии Украины», г. Харьков

Резюме. Интерфероны ингибируют внутриклеточное размножение хламидий. Индукторы интерферонов назначают одновременно с антибиотиками при лечении хламидиоза. По данным литературы была установлена мощная иммуномодулирующая активность кагоцела – нового индуктора эндогенных интерферонов. В исследование было включено 75 больных хроническим хламидиозом, которые ранее неоднократно безуспешно лечились различными антибиотиками. Были сформированы основная группа (52 человек) и группа сравнения (23 человека). Кагоцел был назначен 52 пациентам по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней. Все больные получали азитромицин (сумамед) по 0,5 г каждые два дня 15 дней. В основной группе клинический эффект наблюдался у 50 ($96,2 \pm 1,9\%$) больных. Микробиологический эффект – у 100%. В группе сравнения клинический и микробиологический эффект был, соответственно, 21 ($91,3 \pm 5,9\%$) и 22 ($95,7 \pm 4,3\%$). Включение индуктором интерферона кагоцела в лечебный комплекс при хронической хламидийной инфекции обосновано с точки зрения клинического и микробиологического эффекта и переносимости лечения.

Ключевые слова: хламидиоз, интерфероны, иммуномодулирующая терапия, кагоцел, азитромицин.

ВВЕДЕНИЕ

Хламидийная инфекция представляет собой весьма разнообразную группу болезней (более 20), вызванных представителями *Chlamydiales*. Ее значение в инфекционной патологии человека определяется длительным персистентным течением, постепенно развивающимися многоочаговыми поражениями мочеполовой системы и их медико-социальными последствиями [8, 17].

Хламидийные инфекции характеризуются тем, что с одной стороны, возбудитель является внутриклеточной бактерией, способной вызвать иммунопатологические нарушения, а с другой – инфекция протекает на фоне снижения иммунологической реактивности населения. Исходя из современного представления о патогенезе хламидиоза как инфекции с хроническим течением со склонностью к персистенции, ясна необходимость иммунотропного лечения, как важного компонента комплексной терапии. В большинстве случаев антибиотик только подавляет размножение хламидий, но конечная их элиминация из

организма является результатом деятельности факторов иммунитета. Вот почему на фоне сниженной иммунореактивности действие этиотропных препаратов может быть недостаточно эффективным. Очевидно, что оптимальный клинический эффект достигается только при наличии синергизма в действии защитных сил организма и антимикробных лекарственных средств.

При заражении хламидиозом, первой клеткой, которая вступает в борьбу с возбудителем, является тканевый макрофаг. Он поглощает и переваривает хламидии, представляя их антигенные пептиды Т- и В-клеткам и иницируя тем самым развитие клеточного и гуморального иммунного ответа. При этом макрофаг выделяет цитокины, которые активируют факторы неспецифической резистентности – нейтрофилы, моноциты/макрофаги, NK-клетки, а также действуют на Т- и В-лимфоциты, включая специфический иммунный ответ. Таким образом, макрофаги и другие антигенпредставляющие клетки первыми иницируют развитие неспецифической резистентности и специфического иммунитета при хламидиозе. Поэтому для

активации противохламидийного иммунитета показаны средства, воздействующие на клетки моноцитарно-макрофагальной системы. Элиминация хламидий из организма осуществляется, в конечном счете, с помощью клеток фагоцитарной системы. Поэтому препаратами выбора при лечении хронических хламидийных инфекций могут являться индукторы интерферонов, воздействующие на макрофаги. Индукторы интерферонов назначают в комплексной терапии одновременно с антибиотиками.

Интерфероны обладают способностью ингибировать внутриклеточное размножение хламидий. Одним из известных факторов, который индуцирует задержку жизненного цикла хламидий, является гамма-интерферон (интерферон- γ). Этот цитокин продуцируется NK-лимфоцитами (естественными киллерами) и Т лимфоцитами, субпопуляции CD4⁺ Т-хелперами 1-го типа (Т_{H1}). Интерферон- γ – ключевой эффекторный цитокин, сдерживающий хламидийную инфекцию. Большое значение придается также NK-клеткам, которые появляются в генитальном тракте в ответ на инфицирование хламидиями и играют ключевую роль в регуляции Т-хелперного (Т_{H1}) ответа. Взаимодействия между этими клетками на ранних стадиях инфекции, когда происходит репрезентация антигена, определяет дальнейшее течение инфекционного процесса – произойдет ли развитие острого (подострого) заболевания или персистирующей инфекции, либо произойдет элиминация возбудителя [2, 14, 20]. В результате воздействия интерферон- γ часто развивается хламидийная персистирующая инфекция, для которой характерна экспрессия хламидийных белков теплового шока (Hsps), имеющих сходные антигенные детерминанты с Hsps других бактерий и человека. Постоянное антигенное раздражение белками теплового шока приводит к иммунопатологическим процессам в пораженных органах и вызывает аутоиммунные реакции в организме.

Принимая участие в иммунных реакциях организма, интерфероны стимулируют неспецифическую цитотоксичность иммуноцитов и, кроме того, вызывают экспрессию молекул HLA в тех популяциях клеток, которые обычно не экспрессируют эти антигены. В свою очередь это может явиться причиной усугубления аутоиммунного ответа организма. При использовании индукторов интерферона такой опасности нет, поскольку синтез интерферонов контролируется механизмами, обеспечивающими защиту организма от избытка интерферона [5, 6].

Кагоцел – гетероцепный полимер, молекулярной массой 120-130 кД, получаемый путем химического синтеза из растительного сырья – водорастворимой карбоксиметилцеллюлозы и госсипола. Содержание госсипола в кагоцеле не превышает 3 % по массе. Кагоцел представляет собой гигроскопичный аморфный порошок от кремового до коричневого цвета, без запаха. Легко и медленно растворим в воде, практически нерастворим в 95% спирте, ацетоне, хлороформе [3]. Госсипол (1,6,7-триокси-3-метил-5-изопропил-8-нафтальдегид) – природный полифенол, являющийся специфическим пигментом хлопчатника (*Gossypium hirsutum*). Госсипол в препарате находится в связанном виде и в процессе метаболизма не выделяется. В молекуле госсипола имеются два нафталиновых ядра, замещенные гидроксильными, альдегидными и алкильными группами. Это обуславливает его высокую биологическую активность (рис. 1). Госсипол давно известен как вещество, обладающее химиотерапевтической активностью в отношении различных вирусов и бактерий [1].

Процесс получения субстанции кагоцел заключается в химическом синтезе полимера из натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, дополнительно обработанной йодной кислотой и изопропиловым спиртом, и госсипола. Сама по себе карбоксиметилцеллюлоза интерферон-индуцирующей активностью не обладает, а с введением в молекулу низкомолекулярного полифенола госсипола образует новое соединение с высокой биологической активностью [3]. Таким образом, по химической структуре кагоцел – это натриевая соль сополимера (1→4)-6-0-карбоксиметил- β -D-глюкозы, (1→4)- β -D-глюкозы, (21→24)-2,3,14,15,21,24,29,32-октагидрокси-23-(карбокси-метоксиметил)-7,10-диметил-4,13-ди(2-пропил)-19,22,26,30,31-пентаоксагептацикло [23.3.2.2^{16,0}5.28.0^{8,27}0^{9,18}0^{12,17}] дотриаконта-1,3,5(28),6,8(27),9(18), 10, 12(17), 13,15-декаена (рис. 2).

Рядом экспериментальных и клинических исследований была установлена мощная иммуномодулирующая активность кагоцела. Основным механизмом действия кагоцела является способность индуцировать продукцию интерферона. Он вызывает образование в организме человека так называемого позднего интерферона, являющегося смесью α - и β -интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью. Кагоцел вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в

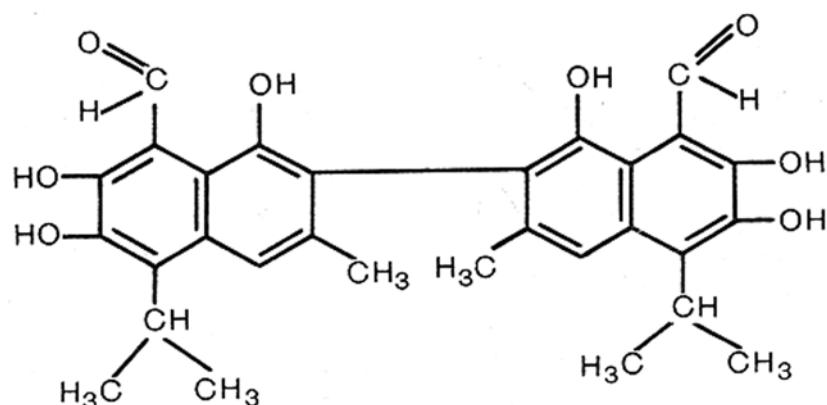


Рис. 1. Госсипол (1,6,7-триокси-3-метил-5-изопропил-8-нафталальдегид) – природный полифенол, являющийся специфическим пигментом хлопчатника (*Gossypium hirsutum*). В молекуле госсипола имеются два нафталиновых ядра, замещенные гидроксильными, альдегидными и алкильными группами, обуславливающими его высокую биологическую активность. Госсипол известен как вещество, обладающее химиотерапевтической активностью в отношении различных вирусов и бактерий [1].

иммунном ответе организма на внутриклеточные агенты: Т- и В- лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь одной дозы кагоцела титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 часов. Интерфероновый ответ организма на введение кагоцела

характеризуется продолжительной (до 4-5 суток) циркуляцией интерферона в кровотоке. Продукция интерферона в сыворотке крови интерферона достигает высоких значений лишь через 48 часов после приема кагоцела, в то время как в кишечнике максимум продукции интерферона отмечается уже через 4 часа [3].

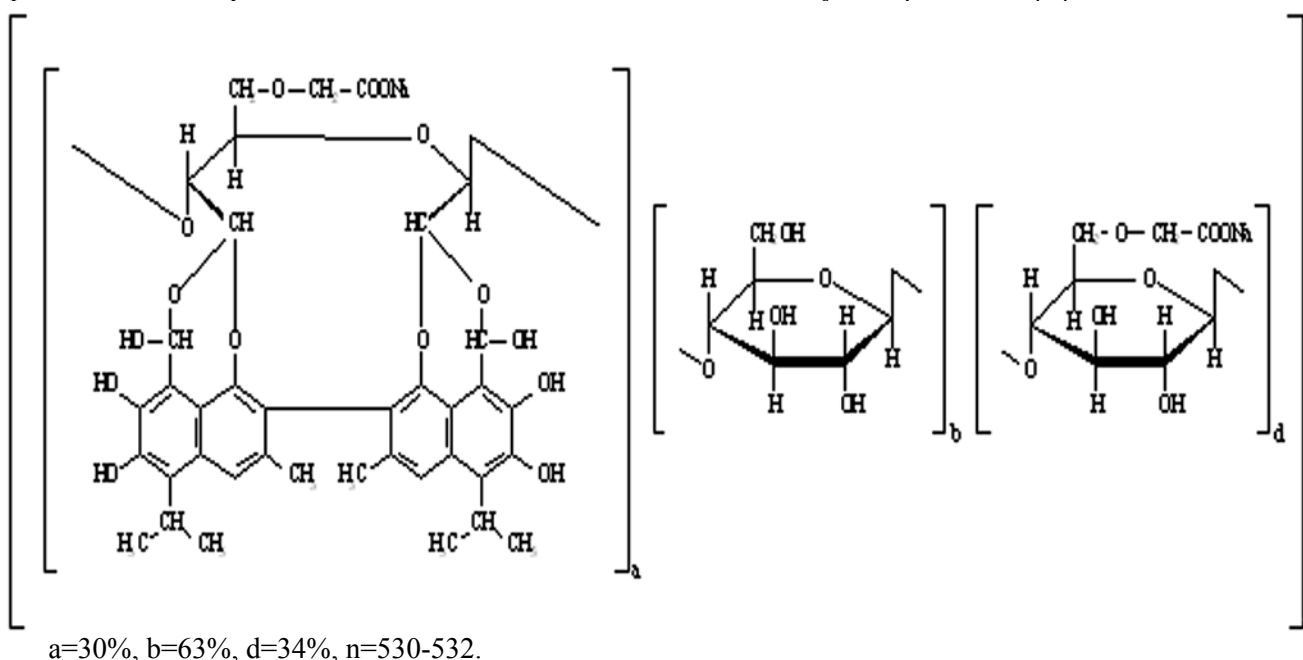


Рис. 2. Кагоцел это натриевая соль сополимера (1→4)-6-О-карбоксиметил-β-D-глюкозы, (1→4)-β-D-глюкозы, (21→24)-2,3,14,15,21,24,29,32-октагидрокси-23-(карбокси-метоксиметил)-7,10-диметил-4,13-ди(2-пропил)-19,22,26,30,31-пентаоксагепта-цикло [23.3.2.2¹⁶.0^{5,28}.0^{8,27}.0^{9,18}.0^{12,17}] дотриаконта-1,3,5(28),6,8(27),9(18), 10, 12(17), 13,15-декаена. Кагоцел – гетероцепный полимер, молекулярной массой 120-130 кД, получаемый путем химического синтеза из растительного сырья – водорастворимой карбоксиметилцеллюлозы и госсипола. Содержание госсипола в Кагоцеле не превышает 3 масс %. Госсипол в препарате находится в связанном виде и в процессе метаболизма не выделяется. Сама по себе карбоксиметилцеллюлоза интерферон-индуцирующей активностью не обладает, а с введением в молекулу полимера низкомолекулярного полифенола госсипола, образует новое соединение с высокой биологической активностью [3].

При исследовании интерферон-индуцирующей активности препарата кагоцел *in vitro* показано, что препарат стимулирует выработку интерферона в культурах клеток мышиноного происхождения L-929 и человеческой диплоидной клеточной культуре М-19. При этом пик продукции интерферона отмечался через 12 часов индукции, а максимальные титры достигали для М-19 – 2560 ед/мл, для L-929 – 2048 ед/мл, для обеих культур клеток оптимальная концентрация кагоцела составляла 250 мкг/мл [3]. При индукции кагоцелом наибольшие титры интерферона синтезируют спленоциты, клетки костного мозга (320 ед/мл), в меньшей степени лейкоциты периферической крови и тимоциты [3]. При анализе антигенного состава интерферонов, индуцированных препаратом кагоцел, было установлено, что под воздействием препарата в клетках М-19 вырабатывается интерферон- β , а в культуральной суспензии лимфоцитов крови человека вырабатывается смесь интерферонов- α и - β [3].

Результаты проведенных исследований по определению интерферон-индуцирующей активности препарата кагоцел *in vivo* в зависимости от дозы и пути его введения показали, что максимальные титры интерферона (1280 ед/мл) в сыворотке крови мышей отмечались при внутрибрюшинном введении индуктора в дозе 100 мг/кг веса. При подкожном способе введения максимальная продукция сывороточного интерферона достигала 640-1280 ед/мл и отмечалась при дозе 50 мг/кг веса. При пероральном пути введения достаточно высокие титры (640-1280 ед/мл) регистрировались в кровотоке животных при дозе кагоцела 10 мг/кг веса, при этом количество вводимого вещества в 10 и 5 раз, соответственно, меньше по сравнению с парентеральными способами его введения [3].

При изучении динамики накопления интерферона в крови мышей при различных путях введения кагоцела установлено, что при внутрибрюшинном и пероральном способах его введения, титры интерферона достигали максимальных значений через 48 часов (1024-2048 ед/мл). Интерферонный ответ организма животных при этом характеризовался продолжительной циркуляцией интерферона в кровотоке животных (до 72-96 часов). Характер распределения эндогенного интерферона в организме экспериментальных животных при пероральном введении препарата соответствовал характеру распределения самого кагоцела изученного при введении в организм кагоцела, меченного радиоактивным изотопом углерода ^{14}C . Уже через 4 часа в кишечнике обна-

руживался интерферон в концентрации более 10 000 ед/г ткани органа. В это время в сыворотке крови интерферон только начинал определяться, достигая максимума к 24-48 часам. Динамика накопления интерферона в печеночной, легочной ткани, а также в тимусе, повторяет динамику накопления интерферона в сыворотке крови, но уровень, определяемый в этих органах, на порядок ниже уровня активности сывороточного интерферона [3].

При изучении участия иммунокомпетентных клеток в продукции интерферона было установлено, что при индукции *in vivo* наблюдалась некоторая избирательность. Среди исследованных клеток – наибольший уровень интерферон отмечался в спленоцитах, лимфоцитах крови и селезенки, наименьший – в клетках тимуса. Пик продукции интерферона лимфоцитами приходился на 2-3 сутки после индукции, по-видимому, за счет активности Т-клеток. В-лимфоциты и гранулоциты периферической крови синтезировали максимум интерферона в первые 24 часа после индукции [3].

Помимо интерферон-индуцирующей активности кагоцел стимулирует выработку различными клетками других цитокинов. Для оценки цитокининдуцирующей активности кагоцела использовали линии клеток человека: остеосаркомы MG-63, моноцитарной лейкемии J-96 и J-41, Т-клеточной линии МТ-4, аденокарциномы надпочечников SW 13 В линии клеток MG-63. Кагоцел в дозе 250 мкг/мл индуцировал биосинтез мРНК цитокинов интерферон- α/β , ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6 [3]. При изучении цитокининдуцирующей активности кагоцела на клеточной модели J-96 и родственной ей интерферон-резистентной линии клеток J-41 установлено, что кагоцел в стандартной дозе индуцировал синтез мРНК цитокинов интерферона- α , интерферона- γ и ИЛ-2 на клеточной культуре J-41, и не изменял конститутивный цитокиновый профиль интерферон-чувствительных клеток J-96. Это указывает на существенные различия в реагировании клеток на действие препарата, в зависимости от их интерферон-чувствительности. При исследовании линии клеток МТ-4, в которых конститутивно экспрессируются мРНК интерферона- α , интерферона- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО- α кагоцел в стандартной дозе ингибировал экспрессию мРНК интерферона- γ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10. При инфицировании этой клеточной культуры вирусом гепатита С, кагоцел восстанавливал подавленную вирусом экспрессию

мРНК цитокинов: интерферона- α , интерферона- γ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ингибировал экспрессию мРНК цитокинов: ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12. На клеточной культуре SW-13, конститутивно экспрессирующей мРНК цитокинов интерферона- α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18 и ФНО- α , кагоцел ингибировал экспрессию мРНК таких цитокинов как интерферон- α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, и не оказывал влияния на экспрессию цитокинов ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18 [5, 6, 10].

Цитокины, выделяемые клетками иммунной системы, играют важную роль в патогенезе не только герпесвирусной, но и хламидийной инфекции [2, 12-16]. Как известно, CD4+ Т-лимфоциты развиваются в две функционально различные, но взаимно регулируемые субпопуляции, продуцирующие разный набор цитокинов. Т_{H1}-лимфоциты производят ИЛ-2, интерферон- γ и лимфотоксин. Т_{H2}-лимфоциты синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13. Дифференцировке Т_{H1}-клеток способствуют интерлейкин макрофагов ИЛ-12 и интерферон- γ . ИЛ-4, в свою очередь, тормозит образование Т_{H1}-лимфоцитов. Для формирования Т_{H2}-клеток необходимы ИЛ-4 и ИЛ-10, а интерферон- γ и ИЛ-12 подавляют этот процесс. Таким образом, между субпопуляциями Т_{H1}- и Т_{H2}-клеток обеспечивается реципрокное взаимодействие. Эксперименты по заражению мышей и морских свинок показали, что при хламидийной инфекции имеет либо смешанный, либо Т_{H1}-лимфоцитарный иммунный ответ. По данным Cain, Rank (1995) через 3 недели после вагинального заражения мышей агентом мышинной пневмонии (*Chlamydia muridarum*) в тазовых лимфатических узлах было значительно больше клеток, производящих интерферон- γ , чем клеток производящих ИЛ-4 [12]. Другие данные показывают, что протективные CD4+ Т-лимфоциты, выделенные от мышей после разрешения первичной генитальной инфекции, секретировали в ответ на стимуляцию ИЛ-2, интерферон- γ , ИЛ-6, что свидетельствовало о наличии смешанного Т_{H1}- и Т_{H2}-ответа [19]. Нестимулированные Т-лимфоциты, выделенные через 4 месяца после разрешения первичной генитальной инфекции, обладали защитными свойствами при введении их незараженным мышам.

Т_{H1}-лимфоциты являются ключевыми в процессе разрешения хламидийной инфекции. На мышах с избирательными генетическими дефектами иммунной системы было показано, что для протективного иммунитета при хламидийной инфекции необходим Т-клеточный ответ, регулируемый

генами класса II главного комплекса гистосовместимости (МНС II). У животных с иммунодефицитом CD4+ МНС класса II не происходит презентации антигена Т-хелперам [15, 18]. При вагинальном заражении мышей сероваром D *C. trachomatis*, у которых отсутствуют рецепторы к интерферону- γ , наблюдался Т_{H1}-клеточный ответ. Однако гамма-интерферон не мог оказать подавляющего действия на хламидийную инфекцию, поскольку отсутствовали необходимые клеточные рецепторы. По сравнению с «дикими» мышами линии C57BL, у мышей с дефицитом рецепторов к интерферону- γ наблюдалась более тяжелая восходящая инфекция, которая протекала длительно. У иммунодефицитных животных наблюдался гуморальный ответ (IgG и IgA) к различным антигенам хламидий, в частности к главному белку наружной мембраны (MOMP). Анализ подклассов IgG указывал на переключение иммунного ответа на Т_{H2} тип. Наблюдался CD4+ Т-клеточный ответ с преобладанием лимфоцитов, секретирующих ИЛ-4. Образования фолликулов, состоящих из CD4+ Т-лимфоцитов, у иммунодефицитных мышей, в отличие от диких, не наблюдалось. Таким образом, при инфекции, вызываемой антропогенным штаммом *C. trachomatis* (серовар D), показана защитная роль Т_{H1}-клеток и интерферона- γ [13, 21].

Проведенные на клеточных моделях исследования демонстрируют способность кагоцела регулировать цитокиновый профиль клеток различного происхождения и модулировать его при инфицировании клеток вирусной инфекцией. Для медицинского применения кагоцел выпускается в виде таблеток 0,1 г, содержащих 0,012 г активного вещества. Другие компоненты таблеток: крахмал картофельный, кальция стеарат, сахар молочный [3]. Кагоцел, при назначении в терапевтических дозах, нетоксичен, не накапливается в организме. Препарат не обладает мутагенными и тератогенными свойствами, не канцерогенен и не обладает эмбриотоксическими действиями. Наибольшая эффективность при лечении кагоцелом достигается при его назначении не позднее 4-го дня от начала острой инфекции. В профилактических целях препарат может применяться в любые сроки, в том числе и непосредственно после контакта с возбудителем инфекции. Так при генитальном герпесе ряд авторов рекомендуют назначать одновременно с антибактериальной терапией по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней. Всего на курс - 30 таблеток [3, 9, 11].

Целью данного исследования было изучить целесообразность включения кагоцела в комплексное лечение хронической персистентной хламидийной инфекции на основании клинического, микробиологического эффекта лечения хламидиоза и переносимости его в комплексе с антибиотиками-макролидами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 75 больных хроническим хламидиозом, которые ранее неоднократно безуспешно лечились различными антибиотиками. Средний возраст пациентов составил 28 лет; мужчин было 25, женщин – 24. Давность заболевания от 5 месяцев до 3 лет. У мужчин был подострый уретрит, уретро-простатит; у женщин – цервицит и аднексит. По мере поступления в клинику НИИ дерматологии и венерологии АМН Украины пациенты были рандомизированы и разбиты на две равнозначные группы методом случайной выборки. Рандомизацию проводили с помощью генератора случайных чисел (четное число – одна группа, нечетное число – другая группа). В результате были сформированы основная группа (52 человека) и группа сравнения (23 человека). Кагоцел был назначен 52 пациентам. Кагоцел назначали внутрь по следующей методике: по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней (всего на курс – 30 таблеток 0,1 г, содержащих 0,012 г активного вещества). В качестве этиотропной терапии больные все больные получали азитромицин (А) по 0,5 г каждые два дня 15 дней.

Анализировались следующие показатели:

- клиническая и микробиологическая эффективность лечения хламидийной инфекции (разрешение клинических проявлений спустя неделю и санация организма от *C. trachomatis* спустя 6 недель после окончания лечения);

- переносимость лечения (процент токсико-аллергических реакций на основании объективных и субъективных признаков).

Лабораторная диагностика и контроль излеченности половой инфекции, вызванной *C. trachomatis*, проводилась с помощью реакции прямой иммуофлуоресценции и полимеразной цепной реакции. Использовались тест-системы «Ниармедик плюс» и «Вектор-Бест» (Россия). В сомнительных случаях проводилось диагностическое выделение хламидий в культуре клеток L-929 [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе из 52 больных совместное применение кагоцела и А переносилось хорошо, без побочных явлений. Клинический эффект (полное разрешение клинических проявлений – боли, зуда, выделений из гениталий) наблюдался у 50 ($96,2 \pm 1,9\%$) больных. Клинические проявления сохранялись у одной женщины. Интенсивность их существенно ослабла. Микробиологический эффект лечения отмечен у всех 52 больных основной группы (100%). У одного пациента были вновь обнаружены хламидии всеми методами. Он отрицал половые связи после лечения. В контрольной группе сравнения клинический и микробиологический эффект был, соответственно, 21 ($91,3 \pm 5,9\%$) и 22 ($95,7 \pm 4,3\%$) (табл.).

Как видно из таблицы клинические и микробиологические результаты, выраженные в процентах, в основной группе выше, чем в группе сравнения. Различие имеет четкую тенденцию, хотя и не достигает уровня статистической достоверности. В связи этим следует учесть, что приведенные данные носят предварительный характер, и выборка исследуемых больных, с точки зрения статистики, не была большой. Возможно отсутствие достоверности связано с недостаточной чувствительностью t-критерия Стьюдента.

Таблица.

Клинический и микробиологический эффект лечения больных хламидиозом азитромицином в сочетании с кагоцелом

Группы исследования	Всего N (%)	Разрешение симптомов N (%)	Хламидии не обнаружены N (%)
Основная группа (n=52) (+ кагоцел)	26 (100%)	50 ($96,2 \pm 1,9\%$)	52 (100%)
Группа сравнения (n=23) (+ трад. терапия)	23 (100%)	21 ($91,3 \pm 5,9\%$)	22 ($95,7 \pm 4,3\%$)
<i>P</i> (t-критерий)		0,475	0,151

дента для относительных показателей, выраженных в процентах, для данной выборки. Тем не менее, на основании полученных результатов, можно заключить, что включение индуктора интерферона кагоцела в лечебный комплекс с азитромицином при хронической, рецидивирующей хламидийной инфекции клинически обосновано. Результаты клинических испытаний показали хорошую переносимость кагоцела и достаточно высокую эффективность при лечении в комплексе с хронической осложненной хламидийной инфекции хламидийной инфекции.

ВЫВОДЫ

Таким образом, включение индуктором интерферона кагоцела в лечебный комплекс при хронической резистентной хламидийной инфекции обосновано с точки зрения клинического и микробиологического эффекта лечения и переносимости. Результаты предварительных клинических испытаний показали хорошую переносимость кагоцела в комплексе с азитромицином и достаточно высокую эффективность при лечении хронической хламидийной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вичканова С.А., Петерс В.В., Мартынова В.Г. Изучение противовирусных свойств госсипола в эксперименте и в клинике / Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация. – 1983. – № 1. – С. 2-6.
2. Возіанов О.Ф., В. В. Ващенко, В. Є. Дріянська, І. І. Горпінченко, В. В. Дріянська. Аналіз імунної системи у хворих на хронічний сечостатевої хламідіоз / Дерматологія та венерологія. – 2002. – № 1(15). – С. 3-7.
3. Галегов Г.А., Гомес Л.П., Кисилев., О.И., Колобухина Л.В., Мезенцева М.В., Меркулова Л.М., Наровлянский А.Н., Нестеренко В.Г., Оспельникова Т.П., Полонский В.О., Сайткулов А.М., Сарымсаков А.С., Тазулахова Э.Б., Тутушкина Г.В., Шульженко А.Е. Кагоцел – Новый оригинальный отечественный индуктор интерферона – эффективное лекарственное средство лечения и профилактики гриппа, других ОРВИ и лечения генитального герпеса: Руководство для врачей / Под ред. Ф.И.Ершова; Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. – Москва. – 2003. 28 с.
4. Галегов Г.А., Наровлянский А.Н., Сарымсаков А.А., Мезенцева М.В., Полонский В.О., Гомес Л.А., Нестеренко В.Г., Ершов Ф.И. Действие препарата кагоцел на репродукцию вируса герпеса / Вопр. вирусол. – 2002. – № 4. – С. 42-44.
5. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. – Москва: Медицина, 1998. – 192 с.
6. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина. – 1996. 240 с.
7. Запорожан В.Н., Рожковская Н.Н., Гладчук И.З., Мозговой Ю.С., и др. Диагностика и лечение инфекций женских половых органов / Метод. Рекомендации. Одесса: Одесский гос. мед. университет, 2003. – 36 с.
8. Мавров Г.И., Чинюв Г.П. Роль цитокинов в патогенезе хламидиоза // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2004. – № 1(12). – С. 53-59.
9. Придущий А.С. Мавров Г.И., Ярошенко А.А. Индукция отдельных цитокинов и интерферона препаратом «КАГОЦЕЛ» // Імунологія та алергологія. – 2007. – № 1. – С. 53-54.
10. Сайткулов А.М. Интерферониндуцирующие и противовирусные свойства нового природного индуктора интерферона / Мол. биол. вирус. гриппа и гепатита. – Москва, 1985. – Ч. 2. – С. 5-11.
11. Ярошенко А.А. Учет некоторых показателей цитокинового статуса и клеточного иммунитета в комплексном лечении больных воспалительными заболеваниями урогенитального тракта // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2007. – № 1-4 (10). – С. 132-136.
12. Cain T. K., and Rank R. G. Local Th1-like responses are induced by intravaginal infection of mice with the mouse pneumonitis biovar of Chlamydia trachomatis / Infect. Immun. – 1995. – Vol. 63. – P. 1784-1789.
13. Johansson M., Schon K., Ward M., Lycke N. Genital tract infection with Chlamydia trachomatis fails to induce protective immunity in gamma interferon receptor-deficient mice despite a strong local immunoglobulin A response / Infect. Immun. – 1997. – Vol. 65. – P. 1032-1044.
14. Kelly K. A., Robinson E. A., Rank R. G. Initial route of antigen administration alters the T-cell cytokine profile produced in response to the mouse pneumonitis biovar of Chlamydia trachomatis following genital infection / Infect. Immun. – 1996. – Vol. 64. – P. 4976-4983.
15. Morrison R. P., Feilzer K., Tumas D. B. Gene knockout mice establish a primary protective role for major histocompatibility complex class II-restricted responses in Chlamydia trachomatis genital tract infection / Infect. Immun. – 1995. – Vol. 63. – P. 4661-4664.
16. Rasmussen S.J. Chlamydial immunology / Curr. Opin. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 11. – P. 37-41.
17. Schachter J. Infection and Disease Epidemiology. In: Chlamydia: intracellular biology, pathogenesis, and immunity / Edited by Richard S. Stephens. – Washington DC: American Society for Microbiology, 1999. – Chapt. 6. – P. 139-169.
18. Starnbach M. N., Bevan M. J., Lampe M. F. Protective cytotoxic T lymphocytes are induced during murine infection with Chlamydia trachomatis / J. Immunol. – 1994. – Vol. 153. – P. 5183-5189.
19. Su H., Caldwell H. D. CD4(+) T cells play a significant role in adoptive immunity to Chlamydia trachomatis infection of the mouse genital tract / Infect. Immun. – 1995. – Vol. 63. – P. 3302-3308.

20. Tseng C.-T. K., Rank R. G. The contribution of NK cells to the regulation of chlamydial genital infection, In: R. S. Stephens, G. I. Byrne, G. Christiansen, I. N. Clarke, T. Grayston, R. G. Rank, G. L. Ridgway, P. Saikku, J. Schachter, and W. E. Stamm (Eds.), Chlamydial Infections. Proceedings of the Ninth International Symposium on Human Chlamydial Infection. – 1998. – P. 470-473.

21. Ward, M.E. 1999. Mechanism of Chlamydia-induced disease. In: Chlamydia: intracellular biology, pathogenesis, and immunity / edited by Richard S. Stephens; Washington, DC: American Society for Microbiology, 1999. – Chapt. 7. – P. 171-210.

ІНДУКЦІЯ ЕНДОГЕННИХ ІНТЕРФЕРОНІВ В ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО РЕЗИСТЕНТНОГО ХЛАМІДІОЗУ

О.Є. Нагорний

Резюме. Інтерферони пригнічують внутрішньоклітинне розмноження хламідій. Індуктори інтерферонів призначають одночасно з антибіотиками при лікуванні хламідіозу. За даними літератури була встановлена могутня імунomodуюча активність кагоцелу – нового індуктора ендогенних інтерферонів. У дослідження було включено 75 хворих хронічним хламідіозом, що раніше неодноразово безуспішно лікувалися різними антибіотиками. Були сформовані основна група (52 пацієнти) і група порівняння (23 чоловік). Кагоцел був призначений 52 пацієнтам по 2 таблетки 3 рази в день протягом 5 днів. Усі хворі одержували азитроміцин (сумамед) по 0,5 г однократно на дві доби 15 днів. В основній групі клінічний ефект спостерігався в 50 ($96,2 \pm 1,9\%$) хворих. Мікробіологічний ефект – у 100%. У групі порівняння клінічний і мікробіологічний ефект був, відповідно, 21 ($91,3 \pm 5,9\%$) і 22 ($95,7 \pm 4,3\%$). Включення індуктора інтерферону кагоцелу в лікувальний комплекс при хронічній хламідійній інфекції обґрунтовано з погляду клінічного і мікробіологічного ефекту і переносності лікування.

Ключові слова: хламідіоз, інтерферони, імунomodуюча терапія, кагоцел, азитроміцин.

INDUCTION OF THE ENDOGENOUS INTERFERONS IN TREATMENT OF THE CHRONIC RESISTANT CHLAMYDIA TRACHOMATIS INFECTION

A.E. Nagorni

Resume. Interferon inhibits intracellular multiplication of Chlamydia trachomatis. Inductors of the interferon may be administered simultaneously with antibiotics at treatment of chlamydiosis. On the basis of literature review a powerful immunomodulating activity of Kagocel – new inductor of endogens interferon was established. 75 patients with chronic chlamydiosis which earlier repeatedly unsuccessfully were treated by various antibiotics were included in research. Were generated the basic group (52 patients) and group of comparison (23 patients). Kagocel was administered to 26 patients (2 tablets 3 times per day within 5 days). All patients had been receiving azithromycin (zithromax) 0.5 g per 2 days for 15 days. In the basic group the clinical effect was observed in 50 ($96,2 \pm 1,9\%$) patients. Microbiological effect – in all 100% patients. In group of comparison the clinical and microbiological effect was, correspondingly, 21 ($91,3 \pm 5,9\%$) and 22 ($95,7 \pm 4,3\%$). The inclusion of Kagocel – new inductor of endogens interferon in a treatment of chronic Chlamydia trachomatis infection is reasonable from the clinical and microbiological point of view and susceptibility of the treatment.

Keywords: Chlamydia trachomatis, Interferon, immunomodulating therapy, Kagocel, azithromycin.