

П. Ю. Островская¹, Г. А. Флакс¹, И. М. Корсунская², Н. И. Сюч³

ГЛУТОКСИМ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

¹ Центр Астеримед, Москва

² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН

³ ГКБ №14 им. В. Г. Короленко, Москва

Одной из актуальных проблем, имеющей важное социальное и медико-биологическое значение, является нарушение репродуктивной функции человека. Доля бесплодных браков на территории России колеблется от 8% до 17,5% и, в настоящее время не имеет тенденции к снижению. При этом известно, что если частота бесплодных браков достигает или превышает критический уровень 15%, то проблема бездетности в этом случае приобретает государственное значение [1–3]. Известно, что одной из ведущих причин бесплодного брака являются урогенитальные инфекции (УГИ), которые составляют генитальную патологию у женщин и мужчин, страдающих бесплодием, в 38,2% и 43,3% случаев, соответственно, и в 2/3 случаев диагностируются у обоих супругов [4].

Существенные социально-экономические изменения, произошедшие в мире в конце XX века, привели к изменению прежних моделей сексуального поведения, в результате чего резко возросла распространенность инфекций, передающихся половым путем. Высокая заболеваемость, поражение населения репродуктивного возраста и последствия ИППП такие, как бесплодие, определяют повышенный интерес к этой проблеме [4]. Установлено, что, по меньшей мере, 60% случаев воспалительных заболеваний органов малого таза женщин связаны с инфицированием возбудителями ИППП, нередко в ассоциации с облигатными микроорганизмами, входящими в состав нормальной вагинальной микрофлоры [5, 6]. По данным ГУ НИЦ АиГ РАМН (2002) инфекционные поражения гениталий у мужчин составляют 22,1%, занимая второе место по частоте, после идиопатической патоспермии [7], в структуре причин мужского бесплодия. Роль именно ИППП в развитии патоспермии неоднозначна и постоянно оспаривается многими авторами. Однако существует ряд работ о неблагоприятном влиянии ИППП на мужскую фертильность [7–12].

УГИ, вызванные как одним возбудителем, так и микстинфекцией, когда в развитии инфекционного процесса участвуют два и более возбудителя, являются причиной невынашивания, внутриутробного инфицирования плода, сальпингитов, цервицитов, играют большую роль в развитии фоновых и раковых заболеваний шейки матки. В последние годы при лечении инфекционных заболеваний пристальное внимание уделяется системному подходу, заключающемуся в комплексном применении средств, оказывающих специфическое и неспецифическое этиотропное действие, а также препаратов, влияющих на патогенез воспалительного процесса. Однако применение даже современных антибактериальных средств не всегда приводит к элиминации микроорганизмов и не гарантирует этиологической излеченности. Увеличение доз и длитель-

ности приема лекарственных средств повышает риск развития нежелательных явлений: диспепсии, невралгии, изменение нормальной микрофлоры организма и других осложнений. Неудачи в лечении урогенитальных инфекций связаны как с ростом количества штаммов микроорганизмов, резистентных к лекарственным препаратам, так и с проникновением патогенной микрофлоры в крипты слизистой оболочки цервикального канала, а также со сложностью проникновения лекарственных препаратов в инфекционно-воспалительные очаги. Существенную роль в антибиотикорезистентности играет так называемое внутриклеточное паразитирование, присущее ряду возбудителей ИППП: образуя вокруг себя защитную оболочку, возбудители препятствуют разрушающему действию протеолитических ферментов клетки хозяина. Пребывая в клетке, внутриклеточные паразиты защищены от антител, не попадающих в клетку, и антибиотиков, концентрация которых в клетке существенно меньше, нежели в межклеточном веществе.

Условно-патогенные микроорганизмы (грибы рода *Candida*, микоплазмы, уреоплазмы и т.д.) реализуют свои патогенные свойства при определенных условиях — сниженной активности иммунной системы у женщин и высоком уровне бактериальной обсемененности урогенитального тракта.

Многочисленные исследования выявили, что урогенитальная инфекция является одним из триггеров прерывания беременности во II и III триместрах. Чаще всего при этом выявляется условно-патогенная флора, преимущественно уреоплазма, микоплазма, эшерихии, энтеробактерии и стрептококки гр. А и В. У мужчин наличие в анамнезе хронической урогенитальной инфекции может быть одним из факторов развития бесплодия, снижения качества спермы, понижения активности сперматозоидов.

Материал и методы. Все сказанное выше указывает на необходимость разработки алгоритмов терапии, профилактического обследования и выявления урогенитальных инфекций, вызванных условно-патогенной микрофлорой, в период подготовки к зачатию, особенно у мужчин и женщин, имевших в анамнезе факт заболевания урогенитальными инфекциями, учитывая особенности персистенции и латентного течения инфекционного процесса.

Всего было обследовано 1287 пациентов Центра «Астеримед» (695 женщин и 592 мужчины). Возраст пациентов колебался от 17 до 49 лет (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	Общее количество пациентов	Возраст			
		17–20	21–30	31–40	41–49
Женщины	695	97	189	295	114
Мужчины	592	102	198	184	108
Всего	1287	199	387	479	222

Как видно из таблицы, большинство пациентов находилось в возрасте от 20 до 40 лет, т.е. наиболее активном для создания семьи и беременности.

При обследовании и в анамнезе у 269 человек (156 женщин и 113 мужчин) признаков урогенитальной инфекции не отмечено. У 244 пациентов выявлено сочетание хламидийной инфекции и кандидозного поражения. У 629 больных (418 женщин и 211

мужчин) была выявлена хламидийная инфекция, в том числе у 309 пациентов (188 женщин и 121 мужчина) — в сочетании с инфекцией уреаплазменной и микоплазменной природы (рис. 1).

При клиническом обследовании мужчин (479) и женщин (539) с выявленной УГИ у 212 (44,3%) мужчин и 287 (53,3%) женщин наблюдалась скудная клиническая симптоматика, а у 267 (55,7%) мужчин и 252 (46,7%) женщин какие-либо жалобы и объективные клинические проявления отсутствовали.

Признаки острого воспаления были выявлены у 148 (30,9%) мужчин при поражении передней уретры, при хроническом течении тотальный уретрит у 127 (26,5%) сочетался с хроническим простатитом, у 103 (21,5%) пациентов мужского пола без клинических проявлений УГИ был выявлен хронический простатит (рис. 2). Скудные стекловидные слизистые или слизисто-гнойные выделения отмечены только по утрам при отсутствии ночью мочеиспускания.

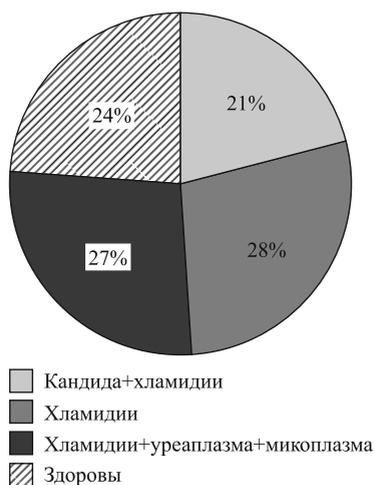


Рис. 1. Распределение всех пациентов по виду возбудителей УГИ.

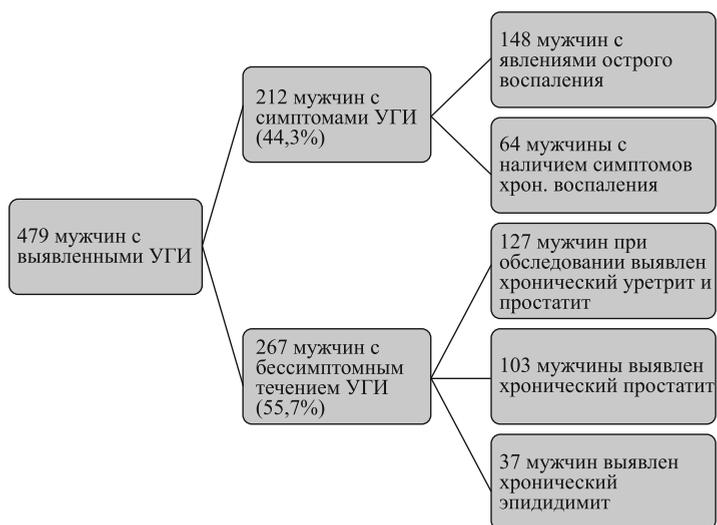


Рис. 2. Распределение пациентов мужского пола по клиническим проявлениям урогенитальной инфекции.

Как следует из полученных данных, большинство пациентов не знало о наличии у них инфекционного процесса, требующего адекватной терапии.

Часто начальные проявления заболевания, особенно у женщин, выражены слабо. У 287 пациенток (53,3%) урогенитальный хламидиоз протекал с малочисленными симптомами (скудные слизистые выделения, тянущие боли, зуд). У 390 (72,3%) пациенток было выявлено сочетание с различной патологией урогенитального тракта (эндоцервицит — у 76 пациенток, эрозия шейки матки — у 68, миома матки — у 25, хронический

сальпингоофорит — у 48, поликистоз яичников — у 35, нарушением менструального цикла страдали 110 пациенток (рис. 3).

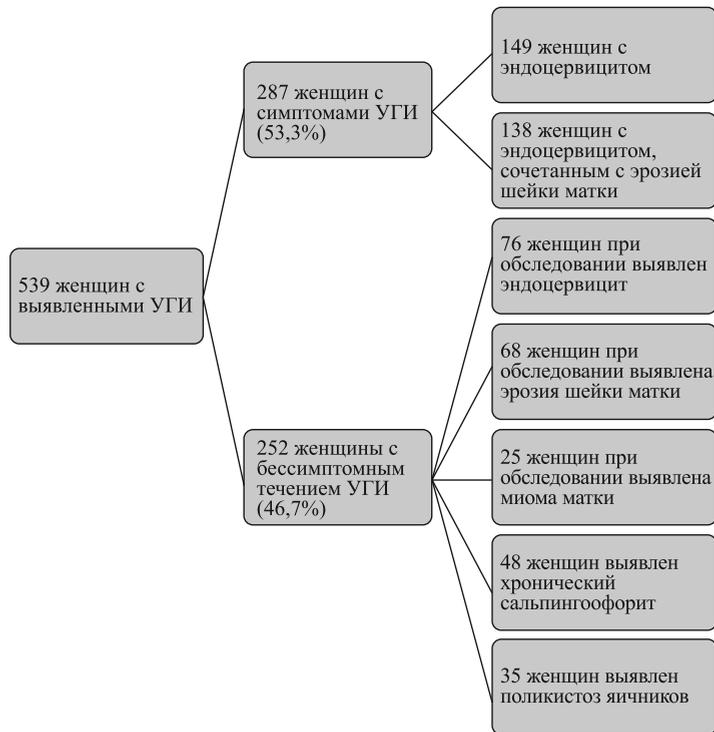


Рис. 3. Распределение пациентов женского пола по наличию клинических проявлений.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что приблизительно у половины из обследованных женщин симптоматика отсутствовала, что не позволяло заподозрить наличие урогенитальной патологии и назначить необходимую терапию.

Особое внимание у женщин обращалось на состояние шейки матки. У 144 (57,15%) пациенток с бессимптомным течением УГИ при положительных результатах ПЦР на хламидии выявлены те или иные изменения со стороны шейки матки (эрозия шейки матки, эндоцервицит).

В первую группу вошли 180 пациентов с монохламидийной инфекцией и отсутствием в анамнезе урогенитальных заболеваний, вторую группу составили 140 пациентов с хламидийной инфекцией и наличием в анамнезе урогенитальной инфекции (УГИ), в третью группу вошли 109 пациентов с микст-инфекцией (хламидии+уреаплазма+микоплазма) без УГИ в анамнезе, в четвертой группе были 200 мужчин и женщин с аналогичной микст-инфекцией и УГИ в анамнезе, в пятую группу были включены 244 пациента с хламидиозом и кандидозом. Часть пациентов с выявленной УГИ, не вошедшая ни в одну группу (145 человек), обратились за терапией в муниципальные лечебные учреждения.

В соответствии с результатами обследования была проведена следующая терапия.

Пациенты первой группы: подгруппа А — получали доксициклин 100 мг 1 раз в день в течение 7–10 дней или подгруппа Б — джозамицин в дозе 500 мг 3 раза в день в течение 7 дней. Во второй группе к проводимой антибактериальной терапии доксициклином (подгруппа А) или джозамицином (подгруппа Б) присоединяли Глутоксим 10 мг (1% р-р 1 мл) внутримышечно через день, 10 инъекций на курс. Третья группа получала джозамицин по 500 мг 3 раза в день в течение 10–14 дней. Четвертая группа получала джозамицин 500 мг 3 раза в день 10 дней и Глутоксим 10 мг (1% р-р 1 мл) через день 10 инъекций на курс. Пятая группа получала доксициклин 100 мг 1 раз в день и натамицин 100 мг 4 раза в день 7 дней (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациентов по группам и схемы терапии

Группы	Характер инфекции	УГИ в анамнезе	Кол-во пациентов	Схема терапии
1А	Монохламидийная инфекция	нет	90	доксициклин 7–10 дн.
1Б		нет	90	джозамицин 7 дн.
2А		да	70	доксициклин 7–10 дн.+ ГЛУТОКСИМ
2Б		да	70	джозамицин 7 дн.+ ГЛУТОКСИМ
3	Микст-инфекции	нет	109	джозамицин 10–14 дн.
4		да	200	джозамицин 10 дн.+ ГЛУТОКСИМ
5	Хламидиоз+кандидоз		244	Доксициклин+натамицин

Существуют различные точки зрения относительно тактики ведения больных с хламидийной инфекцией. Общеизвестно, что для ликвидации воспалительного процесса, вызванного хламидиями, необходимо использовать антибактериальные препараты, в том числе в сочетании со средствами, повышающими их эффективность (индукторы интерферона, иммуномодуляторы).

Фундаментально новой стратегией при лечении инфекционных заболеваний является попытка модуляции естественной защиты организма для усиления элиминации возбудителей инфекций и снижения повреждения тканей, связанного с воспалением. Препараты, обладающие подобным действием, рассматривают в качестве нового класса противомикробных средств без непосредственного противомикробного действия (13). К таким перспективным средствам, применяемым для повышения эффективности антибактериальной терапии, минимизации связанных с её проведением нежелательных явлений, Easton D. M. et al. (2009) отнесли глутоксим. Авторы предложили рассматривать глутоксим как лекарственный препарат нового класса innate defense regulators (IDRs) с присущими ему эффектами — противоинфекционным, токсикомодифицирующим, цитопротекторным, иммуномодулирующим, т. е. комплексом эффектов, интересующих клинициста при лечении пациентов с ИППП. Этот препарат мы применяли в качестве средства, повышающего эффективность антибактериальной терапии ИППП. Продемонстрировано, что глутоксим способствует выбросу (экзоцитозу) внутриклеточно расположенных паразитов из клетки хозяина (14, 15), что делает возбудителя инфекции доступным действию антибиотиков и антител, не проникающих в клетку.

Эффективность проводимой терапии у всех пациентов оценивали через 1 месяц после окончания лечения по результатам ПЦР, подтвержденного культуральной диагностикой, а также по клиническим данным и результатам кольпо- и уретроскопии.

Микробиологическую эффективность препарата оценивали по эрадикации возбудителя (отсутствие возбудителя в материале по результатам ПЦР и культуральной диагностики или персистенции при присутствии возбудителя в контрольных исследованиях). Рецидиву соответствовало появление возбудителя в повторных контрольных исследованиях после отсутствия его в первых.

Результаты и обсуждение. Этиологическая эффективность (отрицательные результаты ПЦР, подтвержденные данными культурального анализа) наблюдалась в разных группах от 64,5% до 98,7% наблюдений в зависимости от проводимой терапии.

У пациентов с урогенитальным хламидиозом через 4 недели после приема антибиотиков (95,9% человек), результаты ПЦР полностью негативировались. Данные ПЦР подтверждались результатами культурального исследования.

После монотерапии доксициклином отрицательные результаты ПЦР были получены у 64,5% пациентов, положительные — у 34,5%, после монотерапии джозамицином — отрицательные у 86,2% пациентов, положительные — 13,8% у пациентов 1 группы, а у пациентов 3 группы, получавших терапию джозамицином при микст-инфекции, отрицательные результаты ПЦР отмечены у 73,6% пациентов, положительные в 27,4% случаев. После комбинированного лечения (джозамицин и глутоксим) отрицательные результаты ПЦР наблюдались у 97,4% пациентов во второй группе и у 98,7% пациентов в четвертой группе. У пациентов 5 группы отрицательные результаты ПЦР отмечены в 85,2% случаев.

Таблица 3. Частота рецидивов в зависимости от схем терапии

Группы	Характер инфекции	УГИ в анамнезе	Схема терапии	Частота рецидивов		
				Через 4 нед	Через 3 мес	Через 12 мес
1А	Монохламидийная инфекция	нет	доксициклин 7–10 дн.	34,5%	46,4%	57,4%
1Б		нет	джозамицин 7 дн.	13,8%	21,9%	40,7%
2А		да	доксициклин 7–10 дн.+ ГЛУТОКСИМ	20,8%	10,2%	0,3%
2Б		да	джозамицин 7 дн.+ ГЛУТОКСИМ	2,6%	1,4%	0
3	Микст-инфекции	нет	джозамицин 10–14 дн.	27,4%	31,1%	47,4%
4		да	джозамицин 10 дн.+ ГЛУТОКСИМ	1,3%	0,9%	0
5	Хламидиоз + кандидоз		Доксициклин+натамицин	14,8%	11,5%	36,9%

Однако у части пациентов 1 и 3 групп через некоторое время (в период, не превышающий 3 месяца) возникли рецидивы. Большинство из них отмечено у пациентов с микстинфекцией и при терапии моноинфекции доксициклином (рис. 4).

При применении в схеме терапии Глутоксима у большего количества пациентов, по сравнению с пациентами, получавшими терапию только антибактериальными препаратами, отсутствовали рецидивы заболевания. Включение его в схему терапии повышает эффективность последней, что дает пациентам возможность исключить рецидивы развития УГИ во время беременности.

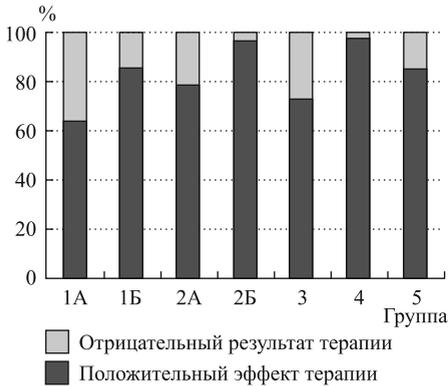


Рис. 4. Распределение пациентов с рецидивами в зависимости от схемы терапии через 4 недели после окончания терапии.

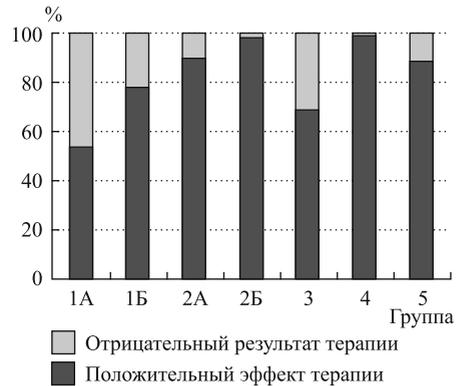


Рис. 5. Распределение пациентов с рецидивами в зависимости от схемы терапии через 3 месяца после окончания терапии.

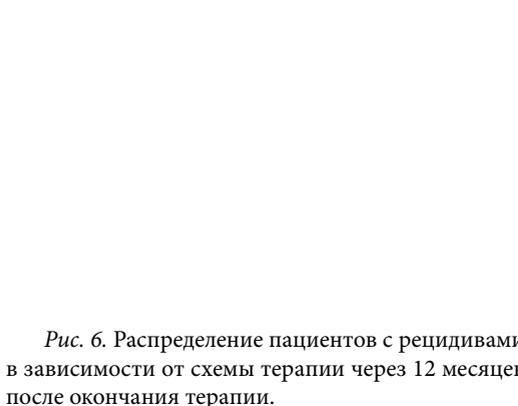
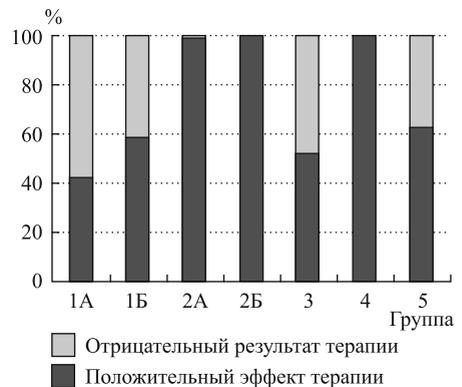


Рис. 6. Распределение пациентов с рецидивами в зависимости от схемы терапии через 12 месяцев после окончания терапии.



Как видно из рис. 5, 6, при наблюдении за пациентами в течение 12 месяцев можно отметить, что у получавших терапию антибактериальными препаратами с течением времени увеличивается вероятность развития УГИ (при повторном инфицировании или реинфекции при наличии персистирующих форм), тогда как риск развития повторения УГИ у пациентов, получавших терапию антибактериальными препаратами и Глутоксимом, не возрастает.

Таким образом, введенный в комплексную терапию как моно-, так и микстинфекций урогенитального тракта, вызванных хламидиями, Глутоксим оказывает значимое влияние на ускорение элиминации возбудителя, что повышает эффективность воздействия антибактериальных препаратов, позволяет избежать рецидивов инфекции и связанных с их лечением затрат. Глутоксим является единственным лекарственным препаратом, способным индуцировать процессы выделения клетками внутриклеточно паразитирующих микроорганизмов, делая последних доступными действию антибиотиков, клеточных и гуморальных эффекторов иммунной системы, что позволяет считать его препаратом выбора в комплексной терапии моно- и микстинфекций урогенитального тракта.

Литература

1. Кулаков В. И., Корнеева И. Е. Современные подходы к диагностике и лечению женского бесплодия // *Акушерство и гинекология*. 2002. № 1. С. 56–59.
2. Курило Л. Ф. Инфекции, передаваемые половым путем, и генетическое здоровье населения // *ИППП*. 2002. № 2. С. 7–9.
3. Селезнева И. Ю. Бесплодный брак: Эпидемиологическое исследование: автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1999. 21 с.
4. Кисина В. И., Канищева Е. Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин и их связь с инфекциями, передаваемыми половым путем. Часть 1. Этиология и патогенез // *Вестник дерматологии*. 2002. № 3. С. 25–30.
5. Кисина В. И., Забиров К. И. Урогенитальные инфекции у женщин: Клиника, диагностика, лечение. М.: МИА, 2005. 280 с.
6. Рудакова Е. Б., Семенченко С. И., Панова О. Ю. и др. Инфекционная патология нижнего отдела половых путей женщины и бесплодие // *Гинекология*. 2004. № 1. С. 132–135.
7. Тер-Аванесов Г. В. Андрологические аспекты бесплодного брака: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. 45 с.
8. Бойко Н. И., Добровольская Л. И. Качество эякулята у мужчин с генитальной хламидийной инфекцией // *Андрология и генит. хирургия*. 2006. № 3. С. 24.
9. Кулаков В. И., Лопатина Т. В. Репродуктивное здоровье населения России. Бесплодный брак / под ред. В. И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 10–18.
10. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Баев О. Р. и др. Генитальные инфекции. М.: Династия, 2003. 140 с.
11. Svenstrup H. F., Fedder J. Mycoplasma genitalium attaches to human spermatozoa // *Hum. Reprod.* 2003. № 18. P. 2103–2109.
12. Wisdom A., Hawkins D. Sexually transmitted infections (second edition). Mosby-Wolfe, 1997. P. 336.
13. Easton D. M. et al. Potential of immunomodulatory host defense peptides as novel anti-infectives // *Trends in Biotechnology* 2009; 27: 582–590.
14. Куничан А. Д., Соколова Г. Б., Перельман М. И. Влияние глутоксима на рост лекарственно-резистентных микобактерий туберкулеза при его сочетании с противотуберкулезными препаратами второго ряда в культуре легочной ткани мышей // *Антибиотики и химиотерапия*. 2002. Т. 47, № 6. С. 18–21.
15. Антушевич А. Е., Антонов В. Г., Василенко К. П., Бурова Е. Б. Возможный механизм устранения антибиотикорезистентности микобактерий туберкулеза препаратом глутоксим / Материалы первого всероссийского научного форума «Инновационные технологии медицины XXI века». 2005. С. 405–407.

Статья поступила в редакцию 15 апреля 2011 г.