

ГОУ ВПО ЧЕЛЯБИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ ЧЕЛГМА

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ХЛАМИДИЙНЫХ ПРОСТАТИТОВ

Методические рекомендации для врачей

Челябинск
2006

ГОУ ВПО ЧЕЛЯБИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ ЧЕЛГМА

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ХЛАМИДИЙНЫХ ПРОСТАТИТОВ

Методические рекомендации для врачей

Челябинск
2006

ББК

УДК

Использование циклоферона в терапии хронических хламидийных простатитов: Методические рекомендации для врачей / Под ред. члена-корреспондента РАМН, д. м. н., проф. И. И. Долгушина и д. м. н. О. Р. Зиганшина. — Челябинск, 2006. — 32 с.

ISBN 978-5-94542-199-8

В руководстве обобщены и систематизированы данные отечественной, зарубежной литературы и результаты собственных исследований по проблеме уrogenитального хламидиоза. Приведены современные данные о клинических проявлениях, механизмах антимикробной защиты хронических хламидийных простатитов. Подробно освещены вопросы о состоянии местного и системного иммунитета у больных хроническим хламидийным простатитом. Представлены и обоснованы схемы терапии с использованием циклоферона у пациентов с хламидийной инфекцией.

Пособие для врачей предназначается для дерматовенерологов, урологов, аспирантов и клинических ординаторов.

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор **Л. Ф. Телешева,**

доктор медицинских наук, профессор **Ю. Н. Ковалев**

Изготовлено ООО «Тактик-Студио».

Подписано в печать 01.12.2006.

Формат 60×88 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Гарнитура Minion. Усл. печ. л. 2.

Тираж 5000 экз.

© Коллектив авторов, 2006

© «Тактик-Студио» –
дизайн, оформление

Содержание

Список сокращений	4
Введение	5
Современные представления о клинических проявлениях, механизмах антимикробной защиты хронических хламидийных простатитов	6
Клинические проявления хронических хламидийных простатитов	9
Состояние местного иммунитета у больных хроническим хламидийным простатитом	15
Иммунологические показатели периферической крови у больных хроническим хламидийным простатитом	17
Иммунокорректирующая терапия циклофероном у больных хроническим хламидийным простатитом	20
Литература	30

Список сокращений

АФ	— активность фагоцитоза
ИФ	— интенсивность фагоцитоза
НСТ	— нитросиний тетразолий
ПИФ	— прямая иммунофлюоресценция
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ФРН	— функциональный резерв нейтрофилов
ХХП	— хронический хламидийный простатит
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
С	— комплемент
CD	— clusters of differentiation (кластеры дифференцировки)
Ig	— иммуноглобулин
IL	— интерлейкин
MALT	— мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань
Th	— Т-хелперы

Введение

За последние годы возрос интерес к хламидийной инфекции. По данным отечественных и зарубежных авторов, воспалительные заболевания мочеполовой системы, обусловленные этим возбудителем, значительно распространены во всех странах мира и в настоящее время имеют тенденцию к росту (Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 1997; Молочков В. А. с соавт., 2001; Алленов С. Н., 2002). При этом увеличение частоты данной патологии наблюдается, в основном, среди лиц молодого и среднего возраста, что приводит к снижению не только копулятивной, но и репродуктивной функции.

Лечение урогенитального хламидиоза остается сложной практической задачей. Достаточно часто хламидийная инфекция сопровождается отчетливыми изменениями субпопуляционного состава лимфоцитов, снижением функциональной активности опсонофагоцитарной системы. В связи с формированием устойчивости данных микроорганизмов к антибиотикам увеличиваются сроки проводимой терапии, часто возникают рецидивы (Гомберг М. А., Соловьев А. М., Еремина О. Ф., 1996; Бурова А. А., 1999).

Наличие иммунодефицитного состояния при хронических воспалительных заболеваниях мочеполового тракта снижает эффективность этиотропной терапии и требует обязательных мероприятий по коррекции нарушений в иммунной системе (Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 1997).

Для более эффективного лечения хламидиоза, кроме базисной терапии, возникает необходимость применения иммуномодуляторов.

Современные представления о клинических проявлениях, механизмах антимикробной защиты хронических хламидийных простатитов

Урогенитальный хламидиоз относится к наиболее распространенным болезням мочеполовой системы мужчин (Молочков В. А., с соавт., 2001; Алленов С. Н., 2002). Клинические проявления хламидиоза у мужчин разнообразны, и в настоящее время уже не вызывает сомнения, что длительно протекающая урогенитальная хламидийная инфекция сопровождается осложнениями. У мужчин, в частности, к числу таких осложнений относится хронический простатит (Делекторский В. В., 1991; Чеботарев В. В., Кулачина Л. М., 1997; Morton R. S., Kinghorn G. R., 1999).

Хронический простатит является самым распространенным урологическим заболеванием у мужчин моложе 50 лет и третьим по частоте урологическим диагнозом у мужчин старше 50 лет (после доброкачественной гиперплазии и рака простаты), составляя 8% амбулаторных визитов к урологу (McNaughton-Collins M., Stafford R. S. et al., 1998). С возрастом частота заболевания увеличивается и достигает 30–73% (Luzzi G., 1996). Влияние этого заболевания на качество жизни сопоставимо с инфарктом миокарда, стенокардией, болезнью Крона, что обуславливает также и значительные психологические и социальные проблемы у больных простатитом мужчин трудоспособного возраста (Степенский А. Б., Попов С. В., Муфагед М. Л., 2003).

Течение хронического хламидийного простатита, как, впрочем, и простатитов, вызванных другими инфекционными агентами, не бывает монотонным, с одинаковой интенсивностью клинических проявлений. Как правило, этому заболеванию свойственны периодические обострения с заметным усилением субъективных и объективных расстройств, сменяющихся вновь периодом затишья (Каплун М. И., 1984).

Важное защитное значение придается клеточным элементам неспецифической защиты слизистых – фагоцитам, которые мигрируют в секрет в результате хемокинетического действия медиаторов воспаления микробного происхождения и эндогенных, к которым относятся С3а, С5а, хемокины (интерлейкин-8 (IL-8)), цитокины клеточного генеза, осуществляющие захват и киллинг некоторых микробных агентов (Domachowske J. B., Malech H. L., 1996).

Наиболее быстро реагирующими факторами на внедрение чужеродных микроорганизмов являются нейтрофилы, инфильтрация которыми слизистой оболочки свидетельствует об активности воспаления. Нейтрофилы обладают всеми функциями фагоцитирующих клеток: адгезивностью, подвижностью, способностью к хемотаксису, способностью захватывать бактерии и другие частицы без участия специфических рецепторов или при участии FcγR или CR1 и CR3. Большое значение в противоинфекционной защите репродуктивного тракта имеет бактерицидность нейтрофильных гранулоцитов, которая проявляется при их активации (Бережная Н. М., 1988; Маянский А. Н., Маянский Д. Н., 1989). Такие активированные лейкоциты приобретают цитотоксические свойства. Бактерицидное действие нейтрофилов может быть двояким – внутриклеточным и внеклеточным.

Кроме неспецифических факторов защиты слизистых оболочек постулируется существование специфической формы защиты слизистых оболочек, которая обеспечивается MALT (Ярилин А. А., 1999; Freter R., 1984; Kelsall B. L., 1996; Ogra P. L., 1996). Т-лимфоциты, расположенные в MALT, оказывают регуляторное воздействие на функцию иммунной системы в целом, а также обладают эффекторными функциями, способствующими киллингу инфекционных агентов урогенитального тракта и элиминации возбудителя, по их функциональному предназначению различают регуляторные (CD4 Т-хелперы) и эффекторные (CD8 Т-цитотоксические) субпопуляции.

Таким образом, при воспалительных заболеваниях половой системы у мужчин, вызванных инфекциями, передаваемыми половым путем, в том числе хламидийной, развиваются значительные изменения

иммунологических показателей, формируется вторичный иммунодефицит, который проявляется дисфункцией системного и местного иммунитета. Выявление закономерностей отклонений в иммунном статусе больных с хроническим хламидийным простатитом будет способствовать бы назначению обоснованной иммунокорректирующей терапии.

Клинические проявления хронических хламидийных простатитов

Для оценки эффективности циклоферона были обследованы 50 пациентов с хроническим простатитом, у которых методами ПИФ и ПЦР был обнаружен хламидиоз. В среднем возраст больных мужчин был $36,05 \pm 0,8$ года, средний возраст здоровых мужчин был $29,8 \pm 0,8$. Хронический простатит отличался длительным и упорным течением, и только у некоторых пациентов он протекал с небольшим количеством симптомов. Клиническое проявление болезни определялось фазой активности воспалительного процесса.

Пальцевое трансректальное исследование у 38 (76%) больных выявило увеличение предстательной железы, у 34 (68%) — снижение тонуса, у 22 (44%) больных — уплотнения и «западения» в ткани железы, что давало основание предполагать наличие ранее перенесенных очаговых воспалительных процессов, тестоватую консистенцию — у 9 (18%) пациентов. Болезненность при пальпации отмечали 28 (56%) больных. Сглаженность междолевой борозды отмечалась у 11 (22%).

При исследовании секрета предстательной железы у всех пациентов был выявлен лейкоцитоз, умеренное количество липоидных зерен — у 23 (46%) и небольшое количество — у 27 (54%), также было характерно наличие слизи, слущенного эпителия, присутствие флоры, т. е. те признаки, которые свидетельствуют о наличии воспалительного процесса в предстательной железе. На основании жалоб, данных анамнеза и лабораторных данных (табл. 1), хронический катаральный (поверхностный) простатит был диагностирован у 12 больных, что составило 24%. Фолликулярная форма простатита — 28 (56%), паренхиматозный (интерстициальный) простатит — 10 (20%).

Наиболее частым симптомом у наблюдаемых нами больных хроническим простатитом была боль. Наблюдаемые нами больные хроническими хламидийными простатитами отмечали различные локализации болевого синдрома: боль в промежности, боль над лобком, боль

в паховой области, боль в области заднего прохода, боль в пояснице, боль по внутренней поверхности бедер, боль в половом члене, боль в яичках (табл. 2).

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от диагнозов

Формы простатита	Число обследованных	
	Абс.	%
Хронический фолликулярный простатит	28	56
Хронический катаральный простатит	12	24
Хронический паренхиматозный простатит	10	20
Всего	50	100

Таблица 2

Локализация болевого синдрома при ХХП

Локализация болевого синдрома	Хронический простатит, n=50	
	Абс.	%
Боль над лобком	23	46
Боль в промежности	20	40
Боль в паховой области	11	22
Боль по внутренней поверхности бедер	8	16
Боль в половом члене	7	14
Боль в яичках	7	14
Боль в области заднего прохода	6	12
Боль в пояснице	3	6

У наблюдаемых нами больных хроническим хламидийным простатитом дизурические расстройства были у 31 (62%) человека. Больные жаловались на боли при мочеиспускании, подтекание мочи по каплям после мочеиспускания, вялую струю мочи, чувство жжения во время мочеиспускания, прерывистое мочеиспускание, позывы на мочеиспускание в предутренние часы, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, императивные позывы на мочеиспускание (табл. 3).

Таблица 3

Дизурические расстройства у больных ХХП

Дизурические расстройства	Хронический простатит, n=50	
	Абс.	%
Чувство жжения во время мочеиспускания	31	62
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	20	40
Прерывистое мочеиспускание	20	40
Вялая струя мочи	18	36
Императивные позывы на мочеиспускание	17	34
Боли при мочеиспускании	15	30
Подтекание мочи по каплям после мочеиспускания	14	28
Позывы на мочеиспускание в предутренние часы	13	26

Больные часто предъявляли жалобы на неполное опорожнение мочевого пузыря. Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря отмечали 20 (40%) больных, страдающих хроническим простатитом. Поэтому для всех больных был определен показатель нарушения акта мочеиспускания — количество остаточной мочи с помощью неинвазивного метода — трансабдоминального ультразвукового исследования.

Так, количество остаточной мочи после акта мочеиспускания не определялось вовсе или в минимальном количестве (до 10 мл) у 24 (48%), 11–50 мл — 21 (42%), 51–100 мл у 5 (10%) больных хроническим простатитом. У больных, имеющих чувство неполного опорожнения мочевого пузыря после акта мочеиспускания, среднее количество остаточной мочи составило $40,1 \pm 4,84$ мл, а у больных, не имеющих этого ощущения, — $11,03 \pm 1,41$ мл (табл. 4).

Для выявления участков с застойными или инфильтративно-пролиферативными изменениями, а также распознавания камней предстательной железы, опухолевых и других патологических процессов всех пациентов подвергали трансректальному ультразвуковому исследованию.

Количество остаточной мочи у больных ХХП до лечения

Группы обследованных	Число больных	Количество остаточной мочи (мл)			Среднее количество «мл» (M±m)
		До 10	11-50	51-100	
Имеют чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	20 (40%)	1 (5%)	14 (70%)	5 (25%)	40,1 ± 4,84
Не имеют чувства неполного опорожнения мочевого пузыря	30 (60%)	23 (76,7%)	7 (23,3%)	0 (0%)	11,03 ± 1,41
Всего	50 (100%)	24 (48%)	21 (42%)	5 (10%)	-

Данная методика позволила выявить гиперэхогенные изменения в структуре железы у 88% больных, микрокальцинаты — у 14%. Наиболее характерными обнаружениями на эхограммах больных хроническим простатитом были участки чередования мелких зон повышенной эхогенности (участки фиброза, клеточной инфильтрации) и пониженной плотности (зоны воспалительного отека, инфильтрации и ретенционных кист).

Половые расстройства при хроническом простатите имели разнообразный характер. Обычно они проявлялись ускоренным семяизвержением, которое было связано с уменьшением порога возбудимости оргастического центра и притуплением остроты оргастических ощущений (стертый оргазм). Последнее проявление объясняется атонией и зиянием устьев семявыбрасывающих протоков и связанным с этим уменьшением силы истечения струи спермы, раздражающей рецепторы оргастических ощущений, расположенные на поверхности семенного пузырька. Также половые расстройства проявлялись частыми ночными эрекциями, связанными с наличием эректильной недостаточности, в основном обусловленной обратимым функциональным истощением соответствующего центра.

Жалобы на расстройство половой функции предъявляли 34 (68%) больных, страдающих хроническим простатитом (табл. 5).

Таблица 5

Расстройства половой функции у больных ХХП

Сексуальные расстройства	Хронический простатит, n=50	
	Абс.	%
Ослабление эрекции	32	64
Преждевременная эякуляция	31	62
Стертый оргазм	29	58
Снижение полового влечения	25	50
Боль при эрекции	13	26
Боль при эякуляции	10	20

Среди наблюдаемых нами больных жалобы на психосоматические расстройства (общая слабость, нарушение сна, ожидание неудачи, повышенная раздражительность, чувство страха и другие расстройства) предъявляли 37 (74%) человек (табл. 6).

Таблица 6

Психогенные расстройства у больных ХХП

Психологические факторы	Хронический простатит, n=50	
	Абс.	%
Общая слабость	28	56
Нарушение сна	27	54
Ожидание неудачи	25	50
Повышенная раздражительность	18	36
Повышенная потливость	7	14
Другие расстройства	6	12

Таким образом, у обследуемых нами больных хроническими хламидийными простатитами наиболее часто отмечались боли над лобком и в промежности, чувство жжения во время мочеиспускания, прерывистое мочеиспускание. У 40% обследуемых также отмечалось чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, причем у больных, имеющих это

ощущение, среднее количество остаточной мочи составило $40,1 \pm 4,84$ мл, а у больных, не предъявляющих этих жалоб, – $11,03 \pm 1,41$ мл. Следует отметить, что свыше 60% больных предъявляли жалобы на ослабление эрекции и преждевременную эякуляцию, а больше половины пациентов жаловались на общую слабость и нарушение сна.

Проведенные исследования позволили подтвердить связь между характером воспалительных изменений и характером регистрируемых симптомов, клиническая картина данных заболеваний, вызванных хламидийной инфекцией, определялась разнообразием местных и общих проявлений у обследованных нами пациентов. Степень выраженности клинических проявлений была связана с характером воспаления в предстательной железе.

Вышеизложенное позволяет заключить, что у обследуемых нами больных был диагностирован хронический хламидийный простатит с типичными клиническими проявлениями.

Состояние местного иммунитета у больных хроническим хламидийным простатитом

Для оценки иммунологической эффективности циклоферона до лечения было проведено изучение местного иммунитета у мужчин с ХХП с последующим сравнением полученных результатов с аналогичными показателями у здоровых мужчин. В эякуляте больных ХХП определялось общее число лейкоцитов, процент жизнеспособных клеток, число нейтрофилов в поле зрения нативного материала. Функциональную активность нейтрофилов оценивали по изучению активности лизосом, спонтанному и индуцированному НСТ-тесту и фагоцитарной активности.

Результаты изучения клеточных факторов эякулята у больных хроническим хламидийным простатитом представлены в табл. 7. Как видно из таблицы, при ХХП достоверно повышается общее количество лейкоцитов, а также возрастает жизнеспособность и абсолютное содержание нейтрофилов. За счет уменьшения процентного содержания нейтрофилов у больных ХХП меняется соотношение фагоцитирующих клеток.

При изучении функциональной активности нейтрофилов эякулята у больных ХХП были отмечены следующие изменения в показателях. Достоверно увеличивалась активность лизосом, происходило существенное увеличение НСТ-спонтанной и НСТ-индуцированной активности, что говорило об усилении кислородзависимого метаболизма. При этом происходило достоверное снижение функционального резерва нейтрофилов. Также отмечалось снижение фагоцитарной функции нейтрофилов эякулята, выражающееся в достоверно низких показателях активности и интенсивности захвата частиц латекса.

Таким образом, сравнительный анализ показателей «местного иммунитета» здоровых мужчин и больных ХХП выявил существенные отличия в изучаемых показателях, которые выражались в достоверно

повышенном содержании общего количества лейкоцитов, увеличении процента жизнеспособных лейкоцитов и активности лизосом, а также повышении НСТ-спонтанной и НСТ-индуцированной активности. Необходимо отметить, что при этом достоверно снижался функциональный резерв нейтрофилов, активность и интенсивность фагоцитоза, процентное содержание нейтрофилов в эякуляте больных ХХП.

Таблица 7

Клеточные факторы эякулята у здоровых мужчин и больных ХХП

Иммунологические показатели	Здоровые, n=50	Больные ХХП, n=50
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	$5 \pm 0,03$	$12,5 \pm 0,13^*$
Жизнеспособные лейкоциты, %	$34,4 \pm 0,27$	$42,6 \pm 0,35^*$
Нейтрофилы, %	$95,52 \pm 0,2$	$82,02 \pm 0,46^*$
Абсолютное содержание Нф	$4,77 \pm 0,02$	$10,25 \pm 0,12^*$
Активность лизосом нейтрофилов, %	$5,68 \pm 0,15$	$39,62 \pm 0,71^*$
НСТ-спонтанная нейтрофилов, %	$13,2 \pm 0,16$	$38,52 \pm 0,47^*$
НСТ-спонтанная нейтрофилов, усл. ед.	$0,21 \pm 0,001$	$0,4 \pm 0,005^*$
НСТ-индуцированная нейтрофилов, %	$39,16 \pm 0,22$	$49,4 \pm 0,51^*$
НСТ-индуцированная, усл. ед.	$0,61 \pm 0,007$	$0,69 \pm 0,005^*$
Функциональный резерв Нф, усл. ед.	$2,91 \pm 0,04$	$1,72 \pm 0,02^*$
Активность фагоцитоза Нф, %	$87,36 \pm 0,36$	$68,48 \pm 0,75^*$
Интенсивность фагоцитоза Нф	$704,6 \pm 2,9$	$461,8 \pm 5^*$

Примечание: * — достоверность отличий от показателей здоровых (при $p < 0,05$).

Таким образом, по полученным данным можно сделать вывод, что воспалительный процесс у больных ХХП сопровождается нарушением клеточного иммунитета. Происходит достоверное увеличение количества лейкоцитов в эякуляте, повышение их жизнеспособности, достоверное увеличение лизосомальной активности, усиление кислородзависимого метаболизма, снижение функционального резерва нейтрофилов, процентного содержания нейтрофилов, а также активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов.

Иммунологические показатели периферической крови у больных хроническим хламидийным простатитом

По данным различных авторов, от 64 до 85% больных воспалительными заболеваниями половой сферы имеют различные системные нарушения иммунитета, значительное угнетение неспецифических защитных систем, при этом в наибольшей степени страдает активность лейкоцитов крови.

При исследовании иммунологических показателей периферической крови у больных ХХП были получены следующие изменения в показателях.

Содержание лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови представлено в табл. 8. Установлено, что у больных ХХП достоверно снижалось количество CD3, CD4. С учетом значительного снижения содержания CD4-лимфоцитов регистрировалось достоверное снижение иммунорегуляторного индекса у этих больных.

Таблица 8

Содержание различных типов CD-лимфоцитов (%) в периферической крови у здоровых мужчин и больных ХХП

Иммунологические показатели	Здоровые, n=50	Больные ХХП, n=50
CD3	50,4 ± 0,99	39,6 ± 0,91*
CD4	32,04 ± 0,7	21,38 ± 0,5*
CD8	23,04 ± 0,48	21,58 ± 0,56
CD4/CD8	1,41 ± 0,03	1,03 ± 0,04*

Примечание: * — достоверность отличий от показателей здоровых (при $p < 0,05$).

Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G, а также ЦИК представлено в табл. 9. Как видно из таблицы, при сравнении концентрации IgA, IgM, IgG и ЦИК в периферической крови здоровых мужчин с результатами больных с ХХП нами были зафиксированы достоверные

отличия между группами сравнения и контроля. В процессе исследования отмечено достоверное повышение уровня этих показателей у больных мужчин, по сравнению с результатами мужчин из группы контроля.

Таблица 9

Содержание иммуноглобулинов и ЦИК в периферической крови у здоровых мужчин и больных ХХП

Иммунологические показатели	Здоровые, n=50	Больные ХХП, n=50
Иммуноглобулин А, г/л	2,05 ± 0,04	3,13 ± 0,07*
Иммуноглобулин М, г/л	1,54 ± 0,03	2,12 ± 0,05*
Иммуноглобулин G, г/л	12,64 ± 0,32	15,44 ± 0,47*
ЦИК, усл. ед	34,03 ± 1,04	75,4 ± 3,28*

Примечание: * — достоверность отличий от показателей здоровых (при $p < 0,05$).

При развитии воспалительного процесса в предстательной железе в крови больных ХХП увеличивалось количество нейтрофилов, достоверно увеличивалось число спонтанных НСТ-редуцирующих клеток (табл. 10). Одной из характеристик нейтрофилов является их функциональный резерв, определяемый отношением между спонтанной и индуцированной НСТ-реакциями. Уменьшение функционального резерва клеток свидетельствует о снижении их способности отвечать на дополнительную стимуляцию усилением процессов дыхания, а значит, образованием бактерицидных веществ. У больных ХХП было отмечено достоверное снижение функционального резерва нейтрофилов. При этом активность и интенсивность фагоцитоза также значимо снижались.

Исследования иммунного статуса больных ХХП показали, что у пациентов данной группы наблюдаются изменения в иммунограмме. Достоверно снижалось содержание лейкоцитов, лимфоцитов, увеличивалось содержание моноцитов, при неизменном уровне эозинофилов в периферической крови. Также отмечались изменения в показателях субпопуляций лимфоцитов, достоверно понижалось содержание CD3, CD4 лимфоцитов, регистрировался низкий иммунорегуляторный индекс.

Достоверно увеличивалось содержание иммуноглобулинов класса А, М, G, а также ЦИК у больных ХХП. У больных этой группы изменялись показатели функциональной активности нейтрофилов. Увеличивалась спонтанная НСТ и индуцированная НСТ активность нейтрофилов, при снижении их функционального резерва, по сравнению с группой здоровых доноров, а также отмечалось достоверное снижение активности и интенсивности фагоцитоза в периферической крови.

Таблица 10

Функциональная активность нейтрофилов периферической крови у здоровых мужчин и больных ХХП

Иммунологические показатели	Здоровые, n=50	Больные ХХП, n=50
Абс. число Нф, $\times 10^9/\text{л}$	$3,98 \pm 0,04$	$5,26 \pm 0,08^*$
Активность фагоцитоза Нф, %	$60,4 \pm 0,37$	$56,74 \pm 0,59^*$
Интенсивность фагоцитоза Нф, усл. ед.	$1,26 \pm 0,006$	$1,14 \pm 0,01^*$
Спонтанная НСТ Нф, %	$4,22 \pm 0,3$	$45,06 \pm 0,42^*$
Спонтанная НСТ Нф, усл. ед.	$0,32 \pm 0,004$	$0,51 \pm 0,007^*$
Индуцированная НСТ НФ, %	$49,12 \pm 0,33$	$59,1 \pm 0,73^*$
Индуцированная НСТ НФ, усл. ед.	$0,59 \pm 0,006$	$0,63 \pm 0,01^*$
Функциональный резерв Нф, усл. ед.	$1,86 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,03^*$

Примечание: * — достоверность отличий от показателей здоровых (при $p < 0,05$).

Иммунокорригирующая терапия циклофероном у больных хроническим хламидийным простатитом

Метод иммунокоррекции с использованием иммуномодулятора циклоферона был использован нами как дополнение к комплексной терапии хронического урогенитального хламидиоза. Связано это прежде всего с тем, что лечение данной патологии без иммунотерапии недостаточно эффективно, а применение практически всех известных антибиотиков не позволяет добиться нормализации факторов системного и местного иммунитета репродуктивного тракта мужчин (Гомберг М. А., 1997; Молочков В. А., Ильин И. И., 1998; Позняк А. Л., Лобзин Ю. В., Симбирцев А. С., Смирнов М. Н., 2000; Гранитов В. М., 2000; Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 2000).

Группа наблюдения состояла из 50 больных с хроническим хламидийным простатитом, в лечении которых использовали циклоферон, антибиотикотерапию (таваник), массажи предстательной железы, физиолечение (аппарат «Интрамаг», «Мустанг»), ферментотерапию (трипсин, лидаза), сосудистые препараты (трентал, эскузан), инстилляции проторгола.

Циклоферон вводился в виде 12,5% раствора для внутримышечных инъекций в дозе 2,0 мл, по традиционной схеме, на курс 10 инъекций.

Эффективность терапии оценивали по этиологическому и клиническому выздоровлению больных (купирование болевого синдрома, дизурии, восстановление половой функции, исчезновение психосоматических расстройств), нормализации клинико-лабораторных показателей.

Анализ результатов полимеразной цепной реакции и прямой иммунофлюоресценции, проведенный через два месяца, показал, что при назначении комплексной терапии с циклофероном элиминация возбудителя в группе больных ХХП наблюдалась у 49 (98%) человек, в то время как эффективность традиционных схем лечения ХХП колеблется в пределах от 85 до 90%.

Важно отметить, что состояние больного, получавшего циклоферон, в терапии которого не удалось добиться полной элиминации возбудителя, оценивалось как стабильное, связанное с персистенцией хламидий. Жалобы и клинические проявления у данного больного отсутствовали.

Лечение ХХП, в большинстве случаев, представляет для практического врача некоторые трудности. Связано это прежде всего с тем, что у пациентов данное заболевание длится многие годы, большинство из них ранее проходили безуспешные курсы лечения у врачей смежных специальностей. Из-за длительного и упорного лечения у этих больных имеются те или иные признаки вторичного иммунодефицита.

С учетом того, что у больных ХХП преобладают боль и дизурия, эффективность терапии оценивалась по исчезновению этих симптомов. Из табл. 11 следует, что у больных, получавших комплексную терапию с использованием циклоферона, наблюдалось значительное улучшение в состоянии: исчезали болевые ощущения в промежности, над лобком, в паховой области, в половом члене, в яичках, в пояснице, в области заднего прохода, по внутренней поверхности бедер, также наблюдалось значительное улучшение состояния.

Анализ дизурических проявлений у больных ХХП проводился по окончании терапии (табл. 12). У больных, получавших комплексную терапию с использованием циклоферона, в достоверном проценте случаев исчезали императивные позывы на мочеиспускание и позывы на мочеиспускание в предутренние часы. Необходимо обратить внимание на то, что остальные симптомы дизурии: вялая струя мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, прерывистое мочеиспускание, чувство жжения во время мочеиспускания, боли при мочеиспускании, подтекание мочи по каплям после мочеиспускания — также значительно уменьшались.

До лечения пациенты предъявляли разнообразные жалобы на половые расстройства (табл. 13), эффективность терапии которых оценивали через 2 месяца. После лечения циклофероном только у 2 (4%) пациентов сохранялись боли при эрекции, боль во время эякуляции

перестала беспокоить всех пациентов с данными жалобами после лечения. Ослабление эрекции в группе больных, получавших циклоферон, сохранялось у 6 (12%) мужчин.

Таблица 11

**Динамика локализации болевого синдрома при ХХП
до и после лечения**

Локализация болевого синдрома	Лечение циклофероном, n=50	
	До лечения	После лечения
Боль над лобком	23 (46%)	3 (6%) *
Боль в промежности	20 (40%)	4 (8%) *
Боль в паховой области	11 (22%)	3 (6%) *
Боль по внутренней поверхности бедер	8 (16%)	1 (2%) *
Боль в области заднего прохода	6 (12%)	1 (2%) *
Боль в половом члене	7 (14%)	1 (2%) *
Боль в яичках	7 (14%)	1 (2%) *
Боль в пояснице	3 (6%)	0 (0%) *

Примечание: * — достоверность различий в группе больных до и после лечения.

Таблица 12

**Влияние терапии на динамику дизурических расстройств
у больных ХХП до и после лечения**

Дизурические расстройства	Лечение циклофероном, n=50	
	До лечения	После лечения
Чувство жжения во время мочеиспускания	31 (62%)	4 (8%) *
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	20 (40%)	2 (4%) *
Прерывистое мочеиспускание	20 (40%)	4 (8%) *
Вялая струя мочи	18 (36%)	4 (8%) *
Императивные позывы на мочеиспускание	17 (34%)	4 (8%) *
Боли при мочеиспускании	15 (30%)	1 (2%) *
Подтекание мочи по каплям после мочеиспускания	14 (28%)	3 (6%) *
Позывы на мочеиспускание в предутренние часы	13 (26%)	3 (6%) *

Примечание: * — достоверность различий в группе больных до и после лечения.

Таблица 13

**Влияние лечения на динамику расстройств половой функции
у больных ХХП до и после лечения**

Признаки	Лечение циклофероном, n=50	
	До лечения	После лечения
Ослабление эрекции	32 (64%)	6 (12%) *
Преждевременная эякуляция	31 (62%)	3 (6%) *
Стертый оргазм	29 (58%)	3 (6%) *
Снижение полового влечения	25 (50%)	3 (6%) *
Боль при эрекции	13 (26%)	2 (4%) *
Боль при эякуляции	10 (20%)	0 (0%) *

Примечание: * — достоверность различий в группе больных до и после лечения.

Жалобы на преждевременную эякуляцию до лечения в группе больных получавших циклоферон, предъявляли 31 (62%) мужчины, после лечения данные жалобы сохранялись только у 3 (6%). Стертый оргазм после лечения циклофероном присутствовал у 3 (6%) больных, снижение полового влечения после лечения циклофероном сохранялось у 3 (6%) человек.

Таким образом, при анализе половых дисфункций после проведенного лечения с использованием циклоферона было выявлено, что комплексная терапия с применением данного препарата приводила к улучшению половой функции у больных.

До начала лечения на психосоматические расстройства жаловались 34 (68%) больных ХХП (табл. 14). После проведенного комплексного лечения с применением циклоферона жалобы на общую слабость сохранялись у 3 (6%) мужчин, повышенная раздражительность сохранялась у 1 (2%) человека. Повышенной потливости у больных после лечения циклофероном не наблюдалось. Нарушение сна после лечения циклофероном наблюдалось у 1 (2%) человека, ожидание неудачи в группе больных, получавших комплексную терапию с применением циклоферона, сохранялось после лечения у 4 (8%) человек. Другие расстройства (тревога, страх) после лечения циклофероном не наблюдались. Таким

образом, исчезновение болевого синдрома и дизурических расстройств, после комплексного лечения с использованием циклоферона у больных ХХП, способствует повышению общего уровня качества жизни и как следствие нормализации психосоматического статуса.

Таблица 14

Влияние лечения на динамику психосоматических расстройств у больных ХХП до и после лечения

Признаки	Лечение циклофероном, n=50	
	До лечения	После лечения
Общая слабость	28 (56%)	3 (6%) *
Нарушение сна	27 (54%)	1 (2%) *
Ожидание неудачи	25 (50%)	4 (8%) *
Повышенная раздражительность	18 (36%)	1 (2%) *
Повышенная потливость	7 (14%)	0 (0%) *
Другие расстройства	6 (12%)	0 (0%) *

Примечание: * — достоверность различий в группе больных до и после лечения.

Через месяц после окончания терапии всем мужчинам проводилось контрольное ультразвуковое обследование, позволяющее определить наличие сохраняющихся изменений в предстательной железе. Так, после комплексного лечения ХХП с применением циклоферона гипоезогенные образования в простате сохранялись у 4 (8%) больных. Расширение перипростатических вен наблюдалось у 3 (6%) человек, получавших циклоферон.

Обследуемые больные предъявляли жалобы на неполное опорожнение мочевого пузыря. Для этих больных был определен критерий — количество остаточной мочи в мочевом пузыре. После лечения у пациентов жалобы не наблюдались. При ультразвуковом исследовании остаточная моча не определялась у всех пациентов.

Анализ проведенных исследований указывает на высокую эффективность проведения комплексной терапии ХХП с применением циклоферона.

Оценка иммунологической эффективности использования циклоферона

Эффективность проводимой терапии также оценивали по положительной динамике иммунологических параметров эякулята и периферической крови.

В эякуляте у больных ХХП общее содержание лейкоцитов, нейтрофилов, активность лизосом нейтрофилов, НСТ-спонтанная нейтрофилов, НСТ-индуцированная нейтрофилов, жизнеспособные лейкоциты — до лечения были повышены. Процентное содержание нейтрофилов, активность фагоцитоза нейтрофилов, интенсивность фагоцитоза нейтрофилов и функциональный резерв нейтрофилов — до лечения были понижены (табл. 15).

Таблица 15

Клеточные факторы эякулята у больных ХХП до и после лечения

Показатель	Значения исследуемых показателей в группах		
	Лечение циклофероном		
	До лечения, n=50	После лечения, n=50	Δ
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	11,94 \pm 0,12	10,36 \pm 0,11*	1,58 \pm 0,15
Жизнеспособные лейкоциты, %	42,4 \pm 0,3	38,88 \pm 0,31*	3,52 \pm 0,27
Нейтрофилы, %	82,72 \pm 0,61	85,84 \pm 0,57*	3,12 \pm 0,25
Абс. сод. Нф	9,88 \pm 0,13	8,9 \pm 0,12*	0,98 \pm 0,14
Активность лизосом нейтрофилов, %	39,4 \pm 0,98	35,48 \pm 0,31*	3,92 \pm 0,92
НСТ-спонтанная нейтрофилов, %	39,64 \pm 0,43	35,12 \pm 0,28*	4,52 \pm 0,54
НСТ-спонтанная нейтрофилов, усл. ед.	0,39 \pm 0,004	0,34 \pm 0,004*	0,05 \pm 0,007
НСТ-индуцированная нейтрофилов, %	49,16 \pm 0,71	47,72 \pm 0,63*	1,44 \pm 0,54
НСТ-индуцированная, усл. ед.	0,69 \pm 0,007	0,67 \pm 0,007*	0,02 \pm 0,005
Функциональный резерв Нф, усл. ед.	1,77 \pm 0,03	1,98 \pm 0,04*	0,21 \pm 0,04
Активность фагоцитоза Нф, %	69,12 \pm 1,04	72,92 \pm 0,8*	3,8 \pm 0,67
Интенсивность фагоцитоза Нф	449,8 \pm 4,28	506,4 \pm 3,58*	56,6 \pm 5,51

Примечание: * — достоверность различий между показателями в группе до и после лечения, $p < 0,05$; Δ — индекс сдвига.

После лечения у пациентов, получавших терапию циклофероном, наблюдалось достоверное уменьшение количества лейкоцитов, нейтрофилов, снижалась активность лизосом нейтрофилов, НСТ-спонтанная нейтрофилов, НСТ-индуцированная нейтрофилов, а также процент жизнеспособных лейкоцитов.

После лечения пациентов, получавших терапию циклофероном, наблюдалось также достоверное увеличение процента содержания нейтрофилов, активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов и функционального резерва нейтрофилов. По результатам исследования «местного иммунитета» у больных ХХП можно сделать вывод, что в группе больных, получавших циклоферон, наблюдалось достоверное уменьшение количества лейкоцитов, нейтрофилов, снижалась активность лизосом нейтрофилов, НСТ-спонтанная нейтрофилов, НСТ-индуцированная нейтрофилов, а также процент жизнеспособных лейкоцитов, при этом наблюдалось достоверное увеличение процента содержания нейтрофилов, активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов и функционального резерва нейтрофилов.

Данные табл. 16 отражают функциональную активность нейтрофилов периферической крови у больных хроническим хламидийным простатитом до и после лечения. Абсолютное количество нейтрофилов в периферической крови было повышенным.

В группе больных ХХП, получавших циклоферон, наблюдалась достоверная нормализация вышеуказанного показателя. При изучении функциональной активности нейтрофилов было выявлено достоверное повышение функционального резерва нейтрофилов за счет более существенного снижения спонтанной активности нейтрофилов в НСТ-тесте, также отмечалось повышение активности и интенсивности фагоцитоза.

Данные, полученные при определении субпопуляций лимфоцитов в периферической крови с помощью CD-типирования, приведены в табл. 17. После лечения с использованием циклоферона в периферической крови пациентов отмечалось достоверное по сравнению с группой больных возрастание CD3+-лимфоцитов, CD4+-лимфоцитов, отмечалось существенное возрастание иммунорегуляторного индекса.

Таблица 16

Функциональная активность нейтрофилов периферической крови у больных ХХП до и после лечения

Иммунологические показатели	Значения исследуемых показателей в группах		
	Лечение циклофероном		
	До лечения, n=50	После лечения, n=50	Δ
Абс. число Нф, $\times 10^9/\text{л}$	5,2428 \pm 0,09	4,2172 \pm 0,08*	1,0256 \pm 0,03
Активность фагоцитоза Нф, %	57 \pm 0,82	59,56 \pm 0,74*	2,56 \pm 0,26
Интенсивность фагоцитоза Нф, усл. ед.	1,13 \pm 0,02	1,24 \pm 0,01*	0,11 \pm 0,02
Спонтанная НСТ Нф, %	44,84 \pm 0,57	40,44 \pm 0,42*	4,4 \pm 0,77
Спонтанная НСТ Нф, усл. ед	0,51 \pm 0,01	0,42 \pm 0,007*	0,09 \pm 0,01
Индукцированная НСТ НФ, %	59,48 \pm 0,9	54,4 \pm 1,05*	5,08 \pm 1,38
Индукцированная НСТ НФ, усл. ед.	0,64 \pm 0,01	0,63 \pm 0,01	0,01 \pm 0,02
Функциональный резерв Нф, усл. ед	1,268185 \pm 0,04	1,509853 \pm 0,03*	0,24166 \pm 0,06

Примечание: * — достоверность различий между показателями в группе до и после лечения, $p < 0,05$; Δ — индекс сдвига.

Таблица 17

Содержание различных типов CD-лимфоцитов (%) в периферической крови у больных ХХП до и после лечения

Иммунологические показатели	Значения исследуемых показателей в группах		
	Лечение циклофероном		
	До лечения, n=50	После лечения, n=50	Δ
CD3	39,4 \pm 0,95	41,24 \pm 0,79*	1,84 \pm 0,32
CD4	21,28 \pm 0,57	24,36 \pm 0,57*	3,08 \pm 0,26
CD8	21,72 \pm 0,78	22,72 \pm 0,82	1,00 \pm 0,1
CD4/CD8	1,04 \pm 0,06	1,12 \pm 0,06	0,08 \pm 0,01

Примечание: * — достоверность различий между показателями в группе до и после лечения, $p < 0,05$; Δ — индекс сдвига.

Колебания уровней иммуноглобулинов и ЦИК отражены в табл. 18. Отмечалось снижение показателя иммуноглобулинов класса А, существенное снижение уровня IgM в периферической крови.

Таблица 18

Содержание иммуноглобулинов и ЦИК в периферической крови у больных ХХП до и после лечения

Иммунологические показатели	Значения исследуемых показателей в группах		
	Лечение циклофероном		
	До лечения, n=50	После лечения, n=50	Δ
Иммуноглобулин А, г/л	3,1 ± 0,1	2,6 ± 0,1*	0,5 ± 0,14
Иммуноглобулин М, г/л	2,12 ± 0,06	1,88 ± 0,07	0,24 ± 0,1
Иммуноглобулин G, г/л	15,44 ± 0,68	15,1 ± 0,64	0,34 ± 0,85
ЦИК, усл. ед	77,25 ± 4,61	67,87 ± 3,44	9,38 ± 2,9

Примечание: * — достоверность различий между показателями в группе до и после лечения, $p < 0,05$; Δ — индекс сдвига.

Таким образом, необходимо отметить, что эффективность комплексной терапии больных хроническими хламидийными простатитами с использованием циклоферона была доказана не только клиническим выздоровлением, но и высоким процентом элиминации возбудителя из мочевого тракта (*назначение комплексной терапии с применением циклоферона в 98% случаев способствовало наступлению этиологической излеченности*), а также улучшением показателей «местного» и системного иммунитета. Проведенный анализ данных показывает, что циклоферон воздействует на большинство звеньев иммунитета.

Лабораторные данные свидетельствуют о его нормализующем влиянии на показатели местного иммунитета, наблюдалось достоверное уменьшение количества лейкоцитов, снижалась активность лизосом нейтрофилов, НСТ-спонтанная нейтрофилов, а также процент жизнеспособных лейкоцитов. При этом наблюдалось достоверное увеличение процента содержания нейтрофилов, активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов и функционального резерва нейтрофилов.

Оценка системного иммунитета пациентов, получавших циклоферон, показала, что препарат способствовал увеличению количества лейкоцитов в периферической крови, повышению содержания лимфоцитов, увеличению функционального резерва нейтрофилов за счет снижения спонтанной активности нейтрофилов в НСТ-тесте, повышению активности фагоцитоза.

После лечения с использованием циклоферона в периферической крови пациентов отмечалось возрастание CD3+-лимфоцитов, CD4+-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса, отмечалось снижение показателей иммуноглобулинов класса А, М, а также ЦИК.

Представленные материалы подтверждают высокую эффективность циклоферона и необходимость применения этого иммуностимулирующего препарата при лечении ХХП.

Литература

1. Гомберг М. А. Иммунологические подходы к лечению больных хронической персистирующей хламидийной урогенитальной инфекцией / М. А. Гомберг, А. М. Соловьев, О. Ф. Еремина // Заболевания, передающиеся половым путем. 1996. № 4. С. 32–37.
2. Гранитов В. М. Хламидиозы / В. М. Гранитов. М.: Мед. кн.; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. 192 с.
3. Козлова В. И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий / В. И. Козлова, А. Ф. Пухнер. М.: Филинь, 1997. 517 с.
4. Позняк, А. Л. Принципы рациональной иммунотерапии больных генерализованными формами хламидийной инфекции у лиц молодого возраста / А. Л. Позняк, Ю. В. Лобзин, М. Н. Симбирцев // Terra Medica, 2000. № 2. С. 5–10.
5. Маянский А. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский. Новосибирск, 1989. 344 с.
6. Молочков В. А. Урогенитальный хламидиоз. Клиника, диагностика, лечение / В. А. Молочков; МОНИКИ им. Владимирского. М., 2001. 10 с.
7. Степенский А. Б. Диагностика и лечение хронического простатита / А. Б. Степенский, С. В. Попов, М. Л. Муфегед // Consilium medicum. 2003. Т. 5, № 7. С. 396–401.
8. Чеботарев В. В. Урогенитальный хламидиоз: современные проблемы диагностики, патогенеза, лечения / В. В. Чеботарев // Журн. дерматологии, венерологии и косметологии. 1997. № 2. С. 5–10.
9. Ярилин А. А. Основы иммунологии: учебник / А. А. Ярилин. М., 1999. 608 с.
10. Domachowske J. B., Malech H. L. Phagocytes // Clinical immunology: principles and practice. Ed. in — chief R. Rich, ed. T. A. Fleisher, B. D. Schwartz, W. T. Shearer, W. Strober. 1996. V. 1. St. Louis Mosby. P. 392–407.
11. Ogra P. L. Mucosal immunoprophylaxis: an introductory overview // Mucosal vaccines. Ed. by H. Kiyono, P. L. Ogra, J. R., McGhee. 1996. San Diego, Academic Press. P. 3–11.

12. *Luzzi G.* The prostatitis syndromes. *Int STD and AIDS* / G. Luzzi. 1996. Vol. 7. P. 471–478.
13. *McNaughton-Collins M.* How common is prostatitis? A national survey of physician visits / M. McNaughton-Collins, R. S. Stafford et al. // *J. Urol.* 1998. Vol. 159. P. 1224–1228.
14. *Morton R. S.* Genitourinary chlamydial infection: a reappraisal and hypothesis / R. S. Morton, G. R. Kinghorn // *Int. J. STD AIDS.* 1999. Vol. 10. P. 765–775.