

ОТЧЕТ

О РЕЗУЛЬТАТАХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА TRANSFER FACTOR PLUS В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ

Карбышева Н.В., Киприянов Д.В.

В последние годы хламидийная инфекция приобрела особую актуальность, являясь серьезной проблемой здравоохранения. В марте 1998 г. министерством здравоохранения РФ был издан приказ № 91 «О неотложных мерах по предупреждению распространения заболеваний, передаваемых половым путем», в котором значительное место отведено урогенитальному хламидиозу. Большинство сообщений отечественной и зарубежной литературы также посвящено этому виду хламидийных поражений (11, 12, 17). Весьма актуальной остается проблема терапии хламидиозов (12, 20). Применение современных антибиотиков сформировало проблему «побочных эффектов», среди которых дисбактериозы, токсическое поражение печени, вторичные иммунодефициты. При разработке лечебных мероприятий необходимо учитывать цикл развития хламидий, возможность образования ими L – форм, персистенции в организме, что обуславливает, наряду с выбором антибактериальных средств, поиск эффективной иммунокоррекции (3). В этой связи представило интерес остановить свой выбор на препаратах Трансфер-Факторов (ТФ), которые относятся к новому поколению БАД, зарекомендовавшим себя как мощные природные иммуностимуляторы и адаптогены (16). Они способны «обучать» и «тренировать» незрелые иммунные клетки или, в случае хронических процессов, научить полноценно распознавать экзогены и эффективны при лечении многих заболеваний (вирусных, паразитарных, бактериальных, грибковых, онкологических, неврологических и аутоиммунных и т.д.).

Цель исследования: Оценить эффективность применения Transfer Factor Plus («4 – Life Research L.C.», США) в комплексной терапии урогенитального хламидиоза в сравнении с базовым лечением.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую и биохимическую эффективность применения препарата ТФ, ТФ+ при урогенитальном хламидиозе.
2. Определить показатели Т-клеточного звена иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+) у больных урогенитальным хламидиозом на фоне проводимой терапии.
3. Определить показатели В-клеточного звена иммунитета (CD20+) у больных урогенитальным хламидиозом.
4. Определить концентрации показателей гуморального звена иммунной системы (Ig A, Ig G, ЦИК) на фоне проводимой терапии.
5. Определить концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IFN- γ) при урогенитальном хламидиозе в зависимости от проводимой терапии.

Вид исследования: Открытый клинический эксперимент с полной информированностью пациентов, обследование и лечение больных урогенитальным хламидиозом в условиях городской больницы № 5 г. Барнаула.

Материалы и методы: Под нашим наблюдением находились 78 больных урогенитальным хламидиозом (все лица мужского пола) в возрасте от 15 до 42 лет. Диагноз был верифицирован на основании клинико-эпидемиологических данных: жалоб (рези при мочеиспускании, скудные слизисто-гнойные выделения из уретры, покраснение

головки полового члена), специфического анамнеза (случайный незащищенный половой контакт за 1,5-3 недели до появления симптомов), клинической картины (уретрит, баланопостит, орхоэпидидимит) и результатов лабораторных исследований: мазка из уретры (методом ПЦР ДНК хламидий). Определение ПЦР ДНК хламидий проводилось до начала и после лечения.

В процессе проводимого лечения все больные были распределены на две группы: 24 пациента (1-я группа сравнения) получали только антибактериальную терапию по традиционным рекомендуемым схемам (табл. 1); 54 больным был сокращен курс антибактериальной терапии: из них 26 пациентам (2-я группа) проведено лечение Transfer Factor Plus (TF+), 28 пациентам (3-я группа) проведено лечение Transfer Factor (TF).

Препараты TF, TF+ назначали по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 10 дней (табл. 1).

Таблица 1

Схемы лечения больных урогенитальным хламидиозом

1-я группа, n =24	2-я группа, n =26	3-я группа, n =28
1. Кларитромицин 500 мг 2 раза в день (10-14 дней) 2. Доксициклин 100 мг 1 раз в день (10 дней) 3. Офлоксацин 200 мг 2 раза в день (10 дней)	1. Кларитромицин 500 мг 2 раза в день (10-14 дней) 2. Трансфер фактор плюс (TF+) по 1 капсуле 3 раза в день (10 дней)	1. Кларитромицин 500 мг 2 раза в день (10-14 дней) 2. Трансфер фактор (TF) по 1 капсуле 3 раза в день (10 дней)
Препараты назначались последовательно	Препараты назначались одновременно с первого дня лечения	Препараты назначались одновременно с первого дня лечения

Клиническое наблюдение и лабораторные исследования выполняли в двух временных точках: до начала лечения, и после лечения в процессе диспансерного наблюдения. У всех наблюдаемых больных определялись показатели Т-, В-клеточного звена иммунитета, концентрации показателей гуморального звена иммунной системы (IgG, IgA, ЦИК), у 45 больных - уровни цитокинов (IL-1 β , IL-2, IFN- γ), ПЦР ДНК хламидий у всех наблюдаемых. При наличии «побочных эффектов» лечения определяли уровень билирубина, активность АлАТ для оценки состояния печени, а также пейзаж микробной флоры кишечного содержимого.

Для оценки полученных данных обследовано 20 «практически здоровых» лиц в возрасте от 18 до 50 лет.

ПРЕРЫВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАМЕНЫ

Все больные получали TF, TF+ по запланированной схеме. Введения новых лиц не требовалось.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ И СЛУЧАИ, КОТОРЫЕ ПОТРЕБОВАЛИ НЕМЕДЛЕННОЙ ОГЛАСКИ

Названных событий и случаев в проводимом исследовании не наблюдалось.

Результаты и их обсуждение. Проведенные наблюдения показали хорошую переносимость препаратов TF и TF+. У пациентов 2-ой и 3-ей групп после назначения антибиотика и приема TF и TF+ при сравнении с 1-ой группой практически не наблюдалось развития «побочных эффектов», часто возникающих после проведения таким больным (20) рекомендуемой схемы лечения (табл. 2).

У больных, получавших традиционное лечение, без назначения TF и TF+ (1-я группа) можно было отметить развитие болезненных проявлений со стороны органов желудочно-кишечного тракта: появились жалобы на чувство дискомфорта в области эпигастрия и правого подреберья. Тошноту и снижение аппетита отмечали каждый третий (32 %) больной. В 88 % случаев зарегистрированы явления дисбактериоза кишечника с преобладанием грибкового поражения и кандидоз гениталий (табл. 2).

Таблица 2

Частота возникновения «побочных эффектов» у больных урогенитальным хламидиозом при

проведении антибактериальной терапии

Проявления «побочных эффектов»	1-я группа, n = 24	2-я группа, n = 26	3-я группа, n = 28
Тошнота	32 %	4 %	7 %
Рвота	12 %	-	-
Горечь во рту	56 %	4 %	4 %
Диарея	12 %	-	-
Дискомфорт в эпигастрии	72 %	-	-
Метеоризм	63 %	-	4 %
Гепатотоксическое действие	54 %	-	-
Кандидоз	88 %	4 %	4 %
ЖКТ и/или гениталий			
Головная боль	26 %	-	4 %

Большой процент «побочных эффектов» у пациентов 1-ой группы при приеме антибактериальных препаратов определял необходимость дополнительного назначения к основной терапии гепатопротекторов, эубиотиков, энзимов и противогрибковых препаратов, что удлиняло сроки и стоимость лечения.

Пациенты 2-ой и 3-ей групп крайне редко нуждались в добавлении протективной терапии (табл. 2).

Гепатотоксическое действие проводимой терапии было зарегистрировано только у больных 1-ой группы и проявлялось (табл. 3) повышением уровня билирубина (желтушный синдром), у части больных гепатомегалией и у 54 % наблюдаемых этой группы повышением активности АлАТ (явления цитолиза).

Таблица 3

Проявления гепатоксического действия проводимого лечения

у больных урогенитальным хламидиозом

Клинико- биохимические показатели	Частота выявления (%)		
	1-я группа, n = 24	2-я группа, n = 26	3-я группа, n = 28
Желтушный синдром	8 %	-	-
Гепатомегалия	17 %	-	-
Гиперферментемия (цитоллиз)	54 %	-	-

Примечание: 1-я группа – сравнения, 2-я группа – лечение TF+, 3-я группа – лечение TF

Результаты проведенного анализа функционального состояния иммунной системы при урогенитальном хламидиозе показали наличие иммунодепрессии, что проявлялось снижением содержания Т-хелперов (CD4+) до начала лечения более чем у половины больных (табл. 4). Содержание Т-супрессоров (CD8+) у 65 % обследованных было повышено. Результатом этих изменений явилось снижение регуляторного индекса (ИРИ). Количество В-лимфоцитов (CD20+) у трети больных было повышенным. До лечения также отмечено умеренное повышение продукция Ig G, Ig A и ЦИК.

У больных 1-ой группы весь период наблюдения был отмечен незначительной динамикой Ig A и Ig G и монотонной циркуляцией иммунных комплексов, что присуще персистирующей инфекции (4, 10).

У пациентов 2-ой и 3-ей групп после проведенного лечения отмечалась отчетливая тенденция к нормализации показателей иммунного статуса, достоверные результаты которой были получены спустя 2 месяца после начала терапии. Отмечено значительное уменьшение Т-супрессии вследствие увеличения количества Т-хелперов и баланса в супрессорном звене.

В гуморальном звене из достоверно выраженных ($p < 0,001$) отличий между базовым (1-я группа) и лечением TF и TF+ является повышение уровня Ig A у больных 2-ой и 3-ей групп, отмечено нарастание уровня Ig G, с достоверным превышением «средней» в группе до лечения. При этом происходит высоко достоверное повышение ($p < 0,001$) образования ЦИК у пациентов 1-ой группы с одновременным снижением Ig A и умеренным повышением Ig G. Уменьшение содержания Ig A этого после лечения возможно связано с участием Ig A в формировании ЦИК.

Следует отметить, что мы не получили достоверных различий иммунологических показателей в группах больных, получавших TF и TF+ (табл. 4).

Известно, что 1 фаза специфического защитного иммунного ответа начинается с активации целого комплекса цитокинов (интерлейкинов, интерферонов, молекул адгезии и т.д.), т.е. в целом активации моноцитарно-макрофагальной фазы (14, 15). Особая значимость в этой фазе придается состоянию провоспалительных интерлейкинов и, в частности, ИЛ-1бета(2, 5, 19). Необходимыми для последующего развития специфической фазы иммунного ответа являются также ИЛ-2 (индукция основного

феномена клеточного иммунитета - цитопатического эффекта). Чрезвычайно важными являются сведения о роли ИНФ-гамма в активации антигенпредставляющих клеток — макрофагов. ИНФ-гамма стимулирует экспрессию молекул АГ ГКГ 2 класса, необходимых для развития специфического защитного иммунного ответа (1, 5, 6, 19).

У 45 больных урогенитальным хламидиозом до лечения и после проводимой терапии определяли уровень концентраций ИЛ-1бета (IL-1 β), ИЛ-2 (IL-2), ИНФ-гамма (IFN- γ). Результаты исследования представлены в таблице 5.

Таблица 4

Изменение показателей иммунной системы

у больных урогенитальным хламидиозом в зависимости от вида лечения ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Практически здоровые, n = 20	До лечения, n = 78	Через 2 месяца после лечения		
			1-я группа, n = 24	2-я группа, n = 26	3-я группа, n = 28
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,31 ± 0,36	2,18 ± 0,12	2,28 ± 0,11	2,05 ± 0,07	2,11 ± 0,06
CD3+, 10 ⁹ /л	1,39 ± 0,03	1,17 ± 0,60	1,40 ± 0,09	1,21 ± 0,61	1,20 ± 0,40
CD4+, 10 ⁹ /л	0,65 ± 0,05	0,44 ± 0,03	0,34 ± 0,07	0,64 ± 0,03	0,61 ± 0,05
CD8+, 10 ⁹ /л	0,41 ± 0,03	0,59 ± 0,01	0,56 ± 0,04	0,42 ± 0,04	0,39 ± 0,09
CD4+/CD8+ (ИРИ)	1,64 ± 0,12	0,99 ± 0,09	1,10 ± 0,12	1,62 ± 0,05	1,59 ± 0,03
CD20+, 10 ⁹ /л	0,39 ± 0,02	0,49 ± 0,09	0,45 ± 0,09	0,41 ± 0,03	0,40 ± 0,07
Ig G, г/л	10,00 ± 0,27	14,81 ± 0,70	18,25 ± 0,30	25,81 ± 0,41	27,03 ± 0,60
Ig A, г/л	1,08 ± 0,02	2,48 ± 0,12	1,17 ± 0,56	2,01 ± 0,07	2,05 ± 0,09
ЦИК (у.е.оп.)	35,0 ± 2,6	50,80 ± 2,49	131,10 ± 2,41	40,0 ± 2,0	37,1 ± 2,6

Примечание: 1-я группа – сравнения, 2-я группа - лечение TF+, 3-я группа - лечение TF

Полученные данные свидетельствуют о дисбалансе содержания исследованных цитокинов. Достоверно выражено различие между концентрацией основного провоспалительного ИЛ-1бета и его нормативным значением.

ИЛ-2 - классический интерлейкин, участвующий в индукции клеточного иммунитета, причем, отвечающий за его основную функцию - деструкцию клеток, пораженных экзогенами. Он также активизирует Т-клетки, ЕК-клетки - натуральные киллеры, и все клеточные элементы, способные осуществлять микробную и клеточную деструкцию (макрофаги, нейтрофилы и др.). В литературе имеются указания (2, 5, 14, 18), что большая вероятность его появления должна связываться с переходом первой фазы во вторую, однако, высокие титры ИЛ-2 в наших исследованиях установлены в первые дни развития воспалительного процесса. Уровень концентрации ИЛ-2 имеет высокую степень достоверности различия с нормативными значениями.

В то же время исследование уровня концентрации IFN- γ у больных урогенитальным хламидиозом выявило его достоверное снижение при сравнении с показателями в группе контроля ($p < 0,05$).

До лечения у больных урогенитальным хламидиозом было установлено повышенное содержание IL-1 β . В процессе наблюдения уровень IL-1 β у больных, получавших TF и TF+, достоверно снижался по сравнению с уровнем до лечения ($p < 0,05$).

Зарегистрированное снижение IL-1 β при проведении только антибактериальной терапии (1-группа) не показало достоверных различий с уровнем до лечения.

Результаты определения концентрации провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-2, IFN- γ после лечения представлены в таблице 5.

Концентрация ИЛ-2 практически не изменялась при использовании любого вида терапии и оставалась на высоком уровне.

Весьма существенным явилось изменение содержания IFN- γ . При применении TF и TF+ уровень этого цитокина значительно возрос, более чем в 2 раза с показателями в группе до лечения и в группе сравнения (табл. 5).

Следовательно, применение TF и TF+ несомненно влияло на выраженность иммунологических нарушений, уменьшая признаки T-супрессии, устраняя субпопуляционный дисбаланс лимфоцитов. Представляется важным устранение цитокинового дисбаланса, в основе которого была гиперпродукция провоспалительных цитокинов. Даже при сохранении высокого уровня ИЛ-2 идет главный процесс его участия в противоинфекционной защите – стимуляция продукции IFN- γ , что способствует восстановлению функциональной активности клеток моноцитарно-макрофагального ряда (13, 15, 19).

Таблица 5

Изменение концентрации цитокинов у больных урогенитальным хламидиозом в зависимости от вида лечения ($\bar{X} \pm m$)

Показатели (пкг/мл)	Контрольная группа (n = 15)	Больные			
		(n = 45)	1-я группа, (n = 15)	2-я группа, (n = 15)	3-я группа, (n = 15)
		До лечения	После лечения	После лечения	После лечения
IL-1 β	39,4 \pm 4,9	212,3 \pm 9,8 p < 0,001	182,3 \pm 11,8 p < 0,001 p ¹ > 0,05	101,8 \pm 12,8 p < 0,001 p ¹ < 0,05 p ² < 0,05	99,6 \pm 13,0 p < 0,001 p ¹ < 0,05
IL-2	21,6 \pm 5,4	168,2 \pm 4,1 p < 0,001	174,2 \pm 3,1 p < 0,001 p ¹ > 0,05	158,2 \pm 6,6 p < 0,001	162,3 \pm 3,6 p < 0,001 p ¹ > 0,05 p ² > 0,05
IFN- γ	46,2 \pm 6,2	29,4 \pm 3,1 p < 0,05	31,4 \pm 6,1 p < 0,05 p ¹ < 0,05	102,9 \pm 6,6 p < 0,05	98,4 \pm 6,3 p < 0,05 p ¹ < 0,05 p ² < 0,05

Примечание: 1-я группа - сравнения, 2-я группа - лечение TF+,

3-я группа - лечение TF,

p – достоверные различия с контрольной группой;

p¹ - достоверные различия до и после лечения;

p² - достоверные различия после лечения между группами

Контрольное исследование для оценки эффективности лечения методом ПЦР (мазок из уретры и секрет простаты) проводилось через 2 месяца после окончания лечения. В обеих группах эрадикация *Chlamidia trachomatis* - в 100% случаев.

Индивидуальной непереносимости препаратов Transfer Factor и Transfer Factor Plus у пациентов не отмечено.

Таким образом, получив несомненные доказательства клинико-лабораторной эффективности препаратов TF и TF+ при проведении лечения больных урогенитальным хламидиозом, мы не выявили достоверных различий в действии TF и TF+. Урологи часто отдают предпочтение TF+. И это вполне объяснимо, так как входящий в состав TF+ микроэлемент Zn влияет на состояние половой функции, нередко страдающей у таких больных. Zn предотвращает гипертрофические процессы в предстательной железе, способствуя направленной профилактике (7). Выбор остается за врачом.

Преимущества применения препарата Transfer Factor Plus в комплексе лечения урогенитального хламидиоза:

1. Значительное сокращение сроков лечения.
2. Наличие протективного эффекта от токсического действия антибактериальных препаратов.
3. Нормализация показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы
4. Резкое снижение необходимости применения гепатопротекторов, эубиотиков, противогрибковых препаратов, энзимов.
5. Снижение стоимости лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева Т.И., Медуницын Н.В., Крылов О.Р. и др. Влияние интерферона на уровень экспрессии антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости // Иммунология. - 1987. - N4. - С.82-85.
2. Авербах М. М., Салов В. Ф., Агальцова С. И., и др. Показатели продукции интерлейкинов 1, 2 и 4 и титры специфических антител у мышей с оппозитной чувствительностью к стафилококковой инфекции // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1996.- N2.- С.79-81.
3. Аутеншлюс А.И., Иванова О.В., Коновалова Т.Н. Иммунный статус у беременных женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитальной локализации. - Новосибирск, 1998. - 162 с.
4. Бухарин О.В. Персистенция бактерий: Актовая речь. – Оренбург, 1992. – 32с.

5. Василенко А.М., Захарова Л.А. Цитокины в сочетанной регуляции боли и иммунитета // Успехи совр. биологии. - 2000. - Т.120, №2, - С. 174-189.
6. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства // Киев «Наук. Думка». - 1999.- 313 с.
7. Дубоссарская З.М., Кузнецов В.П. Интерферон в комплексном лечении больных хроническими воспалительными процессами внутренних гениталий // Акушерство и гинекология. - 1991. - N12. - С.38-40.
8. Ильина Н.И. «Вторичные иммунодефицитные состояния (ВИДС)». Протоколы диагностики и лечения // Аллергия, астма и клиническая иммунология.- 2000.- N1.-С. 31-33.
9. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность (лекция) // Клин. лаб. диагностика. -1998. -№11.-С. 21-32.
10. Обголец А.А. Механизмы персистенции бактерий // Журн. микробиол. - 1992. - № 4. - С. 70-72.
11. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике урогенитального хламидиоза // Информационно-методические рекомендации. - 1994. -52 с.
12. Ремезов А.П., Неверов В.А. и др. Хроническая хламидийная урогенитальная инфекция: вопросы клиники, и лечения // Terra Medica. - 1996. - № 4. - С. 36-38.
13. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета // Иммунология. - 1998. - №6. - С.3-8.
14. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 2000. - N1. - С.9-16.
15. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций // Иммунология. - 2000. - N1. - С.61-64.
16. Хэннен У.Д. Трансфер Фактор – Плюс /Под ред. Ю.П.Гичева и Э.Огановой. - Новосибирск, 2001. - 73 с.
17. Bowie W.R. Treatment of chlamidial infections. Chlamidial infections. Proceeding of the Eighth international Symposium of Human chlamidial infections. Paris, 1994, 621-630.
18. Callard R., Gearing A. The Cytokine Facts Book. - N.Y., Acad. Press. - 1994. - 265 p.
19. Danis V.A., Franic G.M, Rathjen D.A. Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IL-2, interferon-gamma (IFN-gamma), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and IL-6 on the production of IL-1 and TNF-alpha by human monocytes. // Clin. Exp. Immunol. -1991. - Vol .85, N. 1. -P.143-150.
20. DePunzio C., Neri E., Metelli P. et al. Epidemiologi and therapy of chlamidia trachomatis genital infection in women. - I. Chemother. - 1992. - № 4 (3). - P. 163-166.
21. Dinarello C. Anti-inflammatory cytokines and cytokine antagonists. // Curr. Pharm. Des.- 2000.-Vol.6, N.6.- P.633-649.