

# Специфическая иммунотерапия урогенитального микоплазмоза у мужчин с применением препарата Микоплазма-иммун (иммуноглобулин против *Mycoplasma hominis* P120 человека жидкий)

Ю. Н. Гурженко

ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Проведено исследование эффективности терапии урогенитального микоплазмоза у мужчин с использованием препарата Микоплазма-иммун. Эффективность терапии при использовании его достигнута у 93,8%, а в контрольной группе этот показатель составил 78,1%. Препарат отличался относительно хорошей переносимостью. Только у 8,3% пациентов отмечались незначительные побочные явления. Препарат можно рекомендовать для лечения урогенитального микоплазмоза у мужчин.

**Ключевые слова:** урогенитальный микоплазмоз, Микоплазма-иммун, лечение.

Половые инфекции, вызванные внутриклеточными микроорганизмами, с каждым годом приобретают все большее значение [1, 4–7], в частности микоплазмоз.

В большинстве стран мира отмечается рост этих заболеваний, особенно среди молодых людей и людей среднего возраста, ведущих активную половую жизнь. Заболевание, доставшееся по наследству от одного из половых партнеров, может неблагоприятно отразиться как на их здоровье, так и на здоровье их потомства. Широкому распространению заболевания способствуют изменения в сексуальном поведении людей, наблюдаемые в последние десятилетия: раннее вступление в половую жизнь, частая смена партнеров, применение оральных контрацептивов, снижающих опасность за наступление беременности, высокая мобильность населения и многочисленные контакты. Медленное развитие симптомов заболевания, часто полное отсутствие выраженных симптомов приводят к запоздалому обращению к врачу либо к случайному установлению диагноза.

Микоплазмозы широко распространены среди населения, а трудность диагностики микоплазменных инфекций, распространенность микоплазмозов и неадекватность проводимой терапии привели к преобладанию этих инфекций над «классическими» венерическими заболеваниями.

## Этиология

Согласно современной классификации (N. Romano и соавт., 1984) микоплазмы относятся к семейству Mycoplasmataceae (порядок Mycoplasmatales класса Mollicutes). Это семейство разделяется на два рода: род *Mycoplasma*, включающий около 100 видов, и род *Ureaplasma*, в котором насчитывается пока только 3 вида. Основным таксономическим признаком уреаплазм является их способность гидролизовать мочевину.

Установлено, что человек является естественным хозяином, по крайней мере, 14 видов микоплазм. Четыре вида (*Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*) патогенны для человека. *M. fermentans* (шт. incognitus) и *M. penetrans*, по данным исследований последних лет, причастны к развитию СПИДа. *M. pneumoniae* – возбудитель респираторной инфекции,

*M. hominis*, *M. genitalium* и *U. urealyticum* – возбудители инфекций урогенитального тракта.

Широкое распространение урогенитальных микоплазм (*M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*) и их частое выявление у практически здоровых лиц затрудняет определение роли этих микроорганизмов в этиологии и патогенезе заболеваний урогенитального тракта. Позиции исследователей по данной проблеме противоречивы.

Часть авторов относят микоплазмы к абсолютным патогенам, ответственным за развитие конкретных нозологических форм у мужчин и женщин: уретрита, простатита, послеродового эндометрита, пиелонефрита, патологии беременности и плода, артрита, сепсиса.

Другие исследователи считают, что микоплазмы являются комменсалами урогенитального тракта, способными при определенных условиях вызывать инфекционно-воспалительные процессы мочеполовых органов чаще в ассоциации с другими патогенными или условно-патогенными микроорганизмами.

Отличительными особенностями микоплазм и уреаплазм являются (D. Taylor-Robinson, 1995): рост в бесклеточной среде; формируют колонии типа «яичницы-глазуньи»; размер самых маленьких жизнеспособных форм около 200–300 нм; часто сферические, но иногда такие, как *M. pneumoniae* или *M. genitalium*, т.е. имеют форму бутылки или груши; клеточная стенка отсутствует, но имеется трехслойная мембрана; содержат ДНК и РНК; рост подавляется антибиотиками широкого спектра действия, однако устойчивы к пенициллину, что связано с отсутствием клеточной стенки; может развиваться устойчивость к другим антибиотикам; рост подавляется антителами, особенно в присутствии комплемента; существует тенденция к специфичности в отношении хозяина.

## Биологическая характеристика *M. hominis*

- Геном представлен кольцевой двуспиральной ДНК размером 450 МД, состоящей из 680 000 п.н.
- Мембраны имеют трехслойную структуру.
- Разлагает аргинин, не разлагает глюкозу, слабо разрушает метиленовый синий.
- Не имеет фосфатной, липазной и уреазной активности, не вызывает редукции тетразола, гемолиза и гемагглютинации эритроцитов и не адсорбирует эритроциты.
- Не взаимодействуют с эритроцитами, но адсорбируются на различных клетках: *Neisseria gonorrhoeae*, клетки человека и животных в условиях *in vitro*, а также на сперматозоидах человека.
- Характерна внутривидовая гетерогенность, обусловленная широким спектром и вариабельностью поверхностных мембранных белков.

**Патогенез микоплазмоза**

Механизм патогенеза урогенитальных микоплазмозов до конца не выяснен. Имеются лишь отдельные сведения о взаимодействии микоплазм с клетками. Возможным механизмом взаимодействия микоплазм и чувствительных клеток может быть персистенция этих микроорганизмов на мембране, однако пока не установлено, являются ли они мембранными паразитами или проникают в цитоплазму. Продукты жизнедеятельности этих бактерий могут быть токсичными для клеток организма и оказывать повреждающее действие на клеточную стенку. Окисление жиров в результате активности пероксидазы также способно привести к повреждению стенки клетки. Микоплазмы утилизируют компоненты клетки хозяина, такие, как холестерин и жирные кислоты. Механизм прикрепления микоплазм пока недостаточно ясен. Если микоплазма прикрепляется к эпителию мочеиспускательного канала, такая связь очень прочная и не нарушается под действием потока мочи. Однако плотного непосредственного прилипания не существует между микоплазмами и стенкой клетки хозяина, что установлено при электронно-микроскопическом исследовании.

Факторы риска развития микоплазменной инфекции изучены недостаточно полно. При проведении анализа анамнестических и клинических данных женщин, больных микоплазмозом, установлены наиболее значимые факторы риска (К.С. Акышбаева и соавт., 1996): возрастные группы 20–29 лет и 14–19 лет; начало половой жизни до 18 лет; беспорядочная половая жизнь; перенесенные гинекологические заболевания: трубное бесплодие, ИППП в анамнезе, воспалительные заболевания половых органов неустановленной этиологии.

Урогенитальный микоплазмоз довольно широко распространен среди разных групп населения. С наибольшей частотой он обнаруживается у лиц с повышенной половой активностью, проституток, гомосексуалистов, при некоторых венерических заболеваниях, таких, как гонорея и трихомониаз, и что особенно важно, во время беременности.

*Mycoplasma hominis* колонизирует урогенитальный тракт взрослых, детей и даже новорожденных, которые инфицируются при прохождении родовых путей. После достижения половой зрелости и повышения частоты половых контактов инфицированность микоплазмами резко возрастает. Наиболее часто этот возбудитель выделяют у лиц, связанных с групповым сексом, гомосексуалистов, проституток и женщин, перенесших гонорею и другие заболевания, передаваемые половым путем. Отмечена повышенная обсемененность микоплазмами урогенитального тракта женщин, пользующихся оральными противозачаточными средствами, а также в ранний период менструального цикла. У мужчин микоплазма наиболее часто колонизирует мочеиспускательный канал и крайнюю плоть, у женщин – влагалище, реже шейку матки и мочеиспускательный канал. Данные о частоте распространения *M. hominis* среди населения разноречивы. Показатели инфицированности варьируют от 10% до 50%. Возможен трансплацентарный путь передачи антител к микоплазме.

Заражение урогенитальной микоплазменной инфекцией происходит преимущественно половым путем. Возможен не прямой путь заражения женщин, особенно девочек. Инфицирование микоплазмами верхних отделов генитального тракта может осуществляться сперматозоонами – носителями микоплазм. Установлено внутриутробное инфицирование плода и заражение новорожденных при прохождении через инфицированные микоплазмами родовые пути матери.

Клиническая картина микоплазменной инфекции не имеет патогномоничных симптомов. Описаны клинические симптомы негонеококкового уретрита, простатита, орхоэпидидимита, послеродового эндометрита, спонтанного аборта, преждевременных родов, постабортной и послеродовой лихорадки, артрита у взрослых, сепсиса и менингита у новорожденных, при которых выделялись *M. hominis*, *M. genitalium* или *U. urealyticum* в монокультурах.

Общепринятыми для идентификации микоплазм являются культуральные методы исследования, которые постоянно совершенствуются. Диагностика микоплазменных инфекций при прямой микроскопии окрашенных препаратов практически исключена в связи с отсутствием во всем семействе микоплазм четких морфологических характеристик, наличием у них выраженного полиморфизма, а также мелких размеров.

Для идентификации урогенитальных микоплазмозов используются различные лабораторные методы диагностики: *бактериологический (культуральный) метод; серологические методы; определение антигенов микоплазм методом РИФ или ИФА; метод активированных частиц; метод генетических зондов; метод полимеразной цепной реакции.*

Общим фактором в патогенезе этих внутриклеточных урогенитальных инфекций является то, что они вызывают поликлональную активацию лимфоцитов, в том числе супрессоров, избыточное образование антител и аутоантител, которые в свою очередь при длительном инфицировании формируют иммунопатологические механизмы патогенеза и объясняют недостаточность антибактериальной терапии заболевания. Именно поэтому оптимальная терапия микоплазмоза должна соответствовать следующим требованиям:

1. Антибактериальное средство должно обладать наиболее высокой степенью проникновения внутрь клетки, обеспечивая бактерицидную концентрацию именно в том месте, где находятся восприимчивые к антибиотику формы микроорганизмов. С учетом этих требований основными препаратами для лечения микоплазмоза являются препараты тетрациклинового ряда; макролиды; фторхинолоны.

2. Продолжительность антибактериальной терапии не должна быть меньше 3 жизненных циклов микроорганизма. Меньшая продолжительность приема антибиотиков не будет достаточной для санации тканей, а большая продолжительность – повышает риск развития кандидоза, дисбактериоза, токсических и токсикоаллергических реакций, способствует усугублению иммуносупрессии, поддерживающей хронизацию процесса и персистенцию заболевания.

3. В зависимости от клинической формы, локализации поражений, остроты процесса используют следующие пути повышения эффективности антибактериальной терапии: изменение пути введения и лекарственной формы препарата; назначение средств, повышающих проницаемость клеточных и тканевых барьеров и усиливающих проникновение медикамента в пораженные органы (ферменты, системные полиэнзимы, вазоактивные препараты).

4. Одним из важнейших факторов лечения является воздействие на иммунную систему индукторами интерферона и на неспецифическую резистентность организма биогенными стимуляторами и витаминами. В настоящее время уже разработана и успешно применяется группа специфических иммуноглобулинов для лечения микоплазмоза, а также уреоплазмоза и хламидиоза

Успешность лечения микоплазмоза зависит также от выявления и одновременного лечения сопутствующих урогенитальных инфекций (трихомониаза, гарднереллеза, кандидоза

и др.), обследования и одновременного лечения всех половых партнеров.

Критерием эффективности лечения является разрешение клинических симптомов болезни и элиминация микроорганизмов из организма. Контроль излеченности (мониторинговые исследования) проводят не раньше чем через 4–6 нед после окончания приема антибиотиков.

При трактовке результатов всех методов выявления микоплазменного антигена следует иметь в виду, что нежизнеспособные формы микроорганизмов цитологически неотличимы от жизнеспособных и могут давать ложноположительные результаты при окраске препаратов по Романовскому–Гимзе, при иммунофлуоресцентных, иммуноферментных молекулярных методах исследования; средние сроки элиминации «осколков» микроорганизмов из клеток и тканей – 4–6 нед; диагностически и прогностически значимым считается снижение титра антимикоплазменных антител в 4 и более раз; в некоторых случаях «иммунная память» о раннее перенесенном микоплазмозе, проявляющаяся низкими титрами антимикоплазменных антител, может сохраняться длительное время (месяцы, годы) и не требует активной лечебной тактики [1–3].

**ИММУНИТЕТ.** Естественный, генетически обусловленный иммунитет при внутриклеточной инфекции человека отсутствует. Установлено также, что перенесенное заболевание не создает стойкого иммунитета. При различных формах инфекции иммунный ответ макроорганизма неодинаков. При строго локализованных формах урогенитальной инфекции с ограниченным распространением воспалительного процесса вряд ли возможна интенсивная антигенная стимуляция микоплазмами иммунной системы, учитывая, что они обладают слабой иммуногенной активностью. Однако в ответ на инфицирование хламидиями или микоплазмами мочеполовой системы макроорганизм включает ряд механизмов клеточного и гуморального иммунитета, используя также факторы неспецифической защиты. При инфекции организм вырабатывает специфические к возбудителю антитела классов М, G, А. IgM обнаруживается на раннем этапе иммунного ответа. Его основное количество сосредоточено в сосудистом русле. Период полураспада составляет 5 дней. Оказывает стимулирующее влияние на синтез IgG. IgG – доминирующий класс иммуноглобулинов в сыворотке крови, составляющий до 90% всех антител. Около 48% его количества находится вне кровеносного русла, проходит через плацентарный барьер. Период полураспада – 23 дня. Аффинитет IgG к антигенным детерминантам хламидий или микоплазм повышается по мере развития иммунного ответа.

*Изменения иммунного статуса при инфекции.* У больных внутриклеточной урогенитальной инфекцией отмечается снижение уровня нейтрофильных гранулоцитов и повышение содержания эозинофильных гранулоцитов. При исследовании клеточного звена иммунитета непрямым иммунофлуоресцентным методом с помощью моноклональных антител, определении концентрации Ig G, А, М методом радиальной иммунодиффузии могут выявляться следующие нарушения: в гуморальном звене – снижение IgG и IgA при снижении относительного содержания клеток CD72 (В-лимфоцитов). Дисбаланс клеточного звена иммунитета выражается в достоверном снижении клеток CD4 (относительное содержание), тенденции к повышению CD8, очевидно, за счет роста цитотоксических клеток и, как следствие, снижение иммунорегуляторного индекса. Факторы неспецифического иммунитета характеризуются значительным повышением относительного содержания популяции естественных

киллеров, а также недостаточной функциональной активностью опсоно-фагоцитарной системы [15, 16, 18–23].

Клиническая картина хронической смешанной половой инфекции характеризуется обычно латентным течением. Патологический процесс длительное время остается нераспознанным, а запоздалое лечение часто оказывается неэффективным. Именно поэтому, несмотря на увеличение количества антибактериальных препаратов, претендующих на роль наиболее эффективного средства в терапии хламидиоза, микоплазмоза и уреаплазмоза, проблема гарантированного излечения этих заболеваний остается актуальной. «Золотым стандартом» лечения внутриклеточных инфекций в мире являются препараты группы макролидов, которые не обладают перекрестными аллергическими реакциями с антибиотиками, содержащими β-лактамное кольцо, что позволяет их использовать у лиц с аллергией на пенициллин, цефалоспорины и другие препараты. Низкая токсичность макролидов позволяет использовать некоторые из них при заболеваниях печени и почек у мужчин. Даже при длительном применении макролидов редки случаи развития дисбактериоза кишечника.

Хламидиоз, уреаплазмоз и микоплазмоз имеют ряд общих патогенетических черт. Эти инфекции характеризуются тем, что, с одной стороны, возбудитель находится внутри клеток и вызывает иммунопатологические нарушения, а с другой стороны – инфекция протекает на фоне снижения иммунологической реактивности. Выходя из современного представления о патогенезе хламидиоза, уреаплазмоза или микоплазмоза как инфекций с хроническим течением и склонностью к персистенции, очевидна необходимость иммунотропного лечения, как компонента комплексной терапии. В большинстве случаев антибиотики подавляют размножение возбудителей, но конечная элиминация их из организма является результатом деятельности факторов иммунитета. Вот почему на фоне сниженной иммунореактивности действие этиотропных средств может быть недостаточно эффективным. Очевидно, что оптимальный клинический эффект достигается только при наличии синергизма в действии защитных сил организма вместе с антимикробными препаратами [12, 13].

По характеру действия иммунотропные препараты разделяются на 3 группы [12, 13]: иммуномодуляторы – средства, которые возобновляют нарушенные функции иммунной системы; иммуностимуляторы – средства, которые усиливают иммунный ответ и стимулируют иммунные процессы; иммунодепрессанты – средства, которые подавляют иммунный ответ. За направленностью действия иммуномодулирующие препараты можно условно разделить на те, которые действуют на моноциты/макрофаги, В- и Т-клетки и НК-клетки. Интерфероны и их индукторы действуют преимущественно на макрофагальное звено иммунитета. Т-активин и иммунофан – на Т-клетки, миелопид – как на В-клетки, так и на Т-клетки, а полиоксидоний одновременно стимулирует функции полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов, макрофагов и НК-клеток. Мишенями для препаратов микробного происхождения (продигиозан, пирогенал, рибомунил) служат фагоциты – нейтрофильные гранулоциты и макрофаги [12, 13].

**Иммуномодулятор** может оказывать выборочное действие на соответствующий компонент иммунитета, но конечный эффект его влияния на иммунную систему всегда будет многогранным. Это связано с тем, что действие на иммунную систему как специфических, так и неспецифических стимулов, осуществляется через цитокины, которые влияют на иммунную систему, но не обнаружено цитокинов со строго спе-

цифическим действием. Иммуномодулятор, который влияет на фагоцитоз, гуморальный или клеточный иммунитет, будет действовать и на все другие компоненты иммунной системы. Потому при назначении иммунотерапии при хроническом хламидиозе, уреаплазмозе или микоплазмозе нет абсолютных показаний для развернутой иммунограммы. При хронических инфекциях стоит применять иммуномодулирующую терапию, независимо от того, обнаружены или не обнаружены изменения в иммунном статусе данного больного.

При внутриклеточных инфекциях первой клеткой, которая вступает в борьбу с возбудителем, является тканевой макрофаг. Он поглощает и переваривает возбудителей, а главное – представляет их антигенные пептиды Т- и В-клеткам и инициирует тем самым развитие клеточного и гуморального иммунного ответа. При этом макрофаг выделяет цитокины, которые активируют факторы неспецифической резистентности – нейтрофильные гранулоциты, моноциты/макрофаги, НК-клетки, а также действуют на Т- и В-лимфоциты, включая специфический иммунный ответ. Таким образом, макрофаги и другие клетки первыми инициируют развитие неспецифической резистентности и специфического иммунитета при отмеченных заболеваниях [12, 13].

Иммуномодуляторы применяют обязательно в комплексе со специфическими этиотропными препаратами не после и не перед приемом антибиотиков, а одновременно с ними, потому что химиопрепарат снижает метаболическую активность болезнетворного микроорганизма, а иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, за счет чего достигается элиминация возбудителя. Для активации противоинфекционного иммунитета лучше применять иммуномодуляторы, которые влияют на клетки моноцитарно-макрофагальной системы. Элиминация возбудителя из макроорганизма осуществляется в конечном счете с помощью клеток фагоцитарной системы. Потому препаратами выбора при лечении инфекций являются индукторы интерферонов, которые влияют на макрофаги.

Интерфероны способны ингибировать внутриклеточное размножение хламидий, уреаплазм и микоплазм. При использовании индукторов синтезируется собственный интерферон, что в отличие от интерферонов, которые вводят, не имеет антигенных свойств. Однократное введение индукторов обеспечивает относительно длительную циркуляцию интерферона на терапевтическом уровне.

Последним и наиболее активным из созданных препаратов специфической иммунотерапии для лечения микоплазмоза является **Микоплазма-иммун (Иммуноглобулин против *Mycoplasma hominis* P120 человека жидкий)** производства ЧАО «Биофарма» – единственного производителя специфических иммуноглобулинов и органопрепаратов. Препарат выпускается в дозировке 1,5 мл в ампулах № 10.

Он является иммунологически активной белковой фракцией из сыворотки или плазмы крови человека, содержит антитела к *Mycoplasma hominis*.

**Общая характеристика – основные свойства лекарственной формы:** прозрачная или с незначительной опалесценцией, бесцветная или желтоватая жидкость. При хранении допускается появление незначительного осадка, исчезающего при встряхивании. Препарат содержит иммунологически активную белковую фракцию, выделенную из сыворотки или плазмы крови человека, очищенную и концентрированную методом фракционирования этиловым спиртом. Содержание белка в 1,0 мл препарата от 0,095 г до 0,105 г. Препарат не содержит консерванта и антибиотиков, в сырье

отсутствуют антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2, к вирусу гепатита С, поверхностный антиген вируса гепатита В.

**Качественный и количественный состав:** действующие вещества – специфические антитела к *Mycoplasma hominis*, вспомогательные вещества – глицин (гликокол, кислота аминокислота), натрия хлорид.

**Иммунологические и биологические свойства.** Действующей основой препарата является иммуноглобулин G, специфический к *Mycoplasma hominis*. Активность препарата обусловлена действием антител. Иммуноглобулин G, влияя на разные звенья иммунной системы человека, вызывает также иммуномодулирующий эффект и повышает неспецифическую резистентность организма.

**Показания к применению.** Препарат применяют для лечения микоплазмоза.

**Способ применения и дозы.** Иммуноглобулин применяют внутримышечно. Вводят по 3 мл один раз в три дня. Курс лечения составляет до 7 инъекций.

**Побочное действие.** Побочные эффекты на введение, как правило, отсутствуют. В редких случаях могут развиваться местные реакции в виде гиперемии, а также повышение температуры тела до 37,5 °С в течение первых суток. У некоторых лиц с измененной реактивностью могут возникнуть аллергические реакции разного типа, а в исключительно редких случаях – анафилактический шок. Поэтому пациенты, получившие препарат, должны находиться под медицинским наблюдением в течение 30 мин.

**Противопоказания.** Введение препарата противопоказано лицам, имеющим в анамнезе тяжелые аллергические реакции на введение белковых препаратов крови человека. Больным, страдающим аллергическими болезнями или имеющими в анамнезе тяжелые аллергические заболевания, в день введения препарата и в последующие 3 сут рекомендуются антигистаминные препараты. Лицам, страдающим иммунопатологическими системными заболеваниями (болезни крови, соединительной ткани, нефрит и др.), препарат следует вводить на фоне соответствующей терапии.

**Особенности применения.** Запрещается вводить препарат внутривенно! Применение во время беременности и кормления грудью. Данные относительно безопасности применения препарата в период кормления грудью отсутствуют.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** При лечении больных с урогенитальной патологией иммуноглобулин следует назначать одновременно с антибиотиками из группы макролидов.

**Форма выпуска.** Жидкость для инъекций по 1,5 мл препарата в ампуле. По 10 ампул в пачке.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» было проведено изучение сравнительной эффективности этиопатогенетического лечения урогенитального микоплазмоза с применением препарата специфической иммунотерапии **Микоплазма-иммун**. Диагноз был установлен на основании клинической картины, данных лабораторных исследований, исследований полимеразной цепной реакции. Определение микоплазменного антигена в содержимом мочеиспускательного канала проводилось с помощью прямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами [10]. Установление давности заболевания генитальным микоплазмозом (свежий процесс, хроническая форма или обострение) базировалось на выявлении в сыворотке крови показателей специфических противомикоплазменных антител классов А и G в определенной комбинации.

ции [5]. Так, при свежем заражении в сыворотке крови находили диагностически значимые уровни IgA и не обнаруживали антитела класса G [5, 11]. Определение уровней специфических антител проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Было набрано две группы больных с установленным диагнозом урогенитального микоплазмоза. Первая (клиническая) группа включала 48 больных, которые получали **Микоплазма-иммун**, вторая (контрольная) состояла из 30 пациентов, которые его не получали. Кроме того, обе группы получали комплексную антибактериальную, гепатопротекторную, противогрибковую, симптоматическую, а также физиотерапию. Больным клинической группы препарат **Микоплазма-иммун** вводили по 3 мл один раз в три дня. Курс лечения составляет до 7 инъекций.

Дополнительно у всех больных проводили диагностику гарднереллеза, трихомониаза, гонореи общепринятыми методами световой микроскопии, осуществлялась ПЦР на выявление хламидиоза, микоплазмоза и герпетической инфекции половых органов.

Для пациентов обеих групп до лечения наиболее характерными были жалобы на дизурические явления, выделения из мочеиспускательного канала, дискомфорт, зуд или жжение в области мочеиспускательного канала. Различий в клинической картине между обеими группами не было. Морфологически в соскобах из мочеиспускательного канала обнаруживали значительное количество нейтрофильных лейкоцитов от 12 до 20 в поле зрения. Нейтрофильные лейкоциты имели признаки повреждения мембраны: вакуолизация цитоплазмы и ее зернистость.

Реакцию выявления поверхностных антигенов лимфоцитов проводили по модифицированной методике E. Reinherz с соавторами с использованием моноклональных антител CD4, CD8, CD56 («Sigma», США). Препараты исследовали в люминесцентном микроскопе с фазово-контрастным устройством. Процент лимфоцитов, которые имеют определенный антиген на поверхности, изучали после подсчета 100 клеток в препарате. Содержание IgA, IgM, IgG та sIgA сыворотки крови определяли методом простой радиальной иммунодиффузии по Манчини. Контрольные исследования проводили не ранее чем через 1 мес после окончания терапии.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основе изучения клинической картины заболевания в динамике (мониторинг проводили через 45 дней после окончания курса комплексной терапии в обеих группах) выявлено, что в первой группе клинически выздоровление констатировано у 45 (93,8%) из 48 пациентов. Во второй группе этот показатель составил 25 (78,1%). У остальных больных клиническая симптоматика после терапии соответствовала вялотекущему уретриту. При морфологическом исследовании их соскобов из мочеиспускательного канала отмечалось присутствие 10–15 нейтрофильных лейкоцитов в поле зрения. Клинические изменения остались в виде дизурических расстройств, только симптоматика была менее выраженной.

При исследовании лабораторных показателей выявлены следующие показатели (рис. 1–3).

Лабораторное тестирование клинического материала с помощью иммунолюминесцентной микроскопии показало следующие результаты (рис. 2).

Нами также исследовано содержание  $\gamma$ -интерферона в моноцитах периферической крови больных клинической и контрольной групп в динамике (рис. 3).

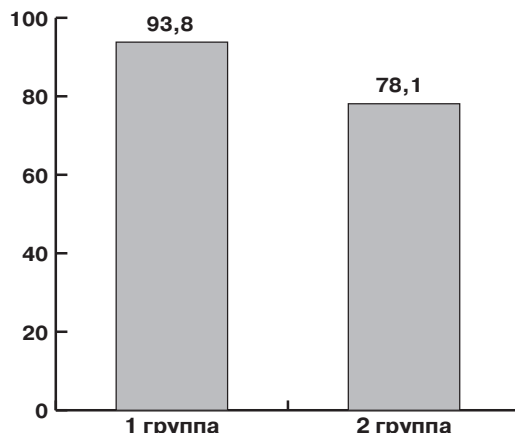


Рис. 1. Эффективность лечения больных с микоплазменной инфекцией по методу ПЦР в клинической и контрольной группах (выздоровление в %)

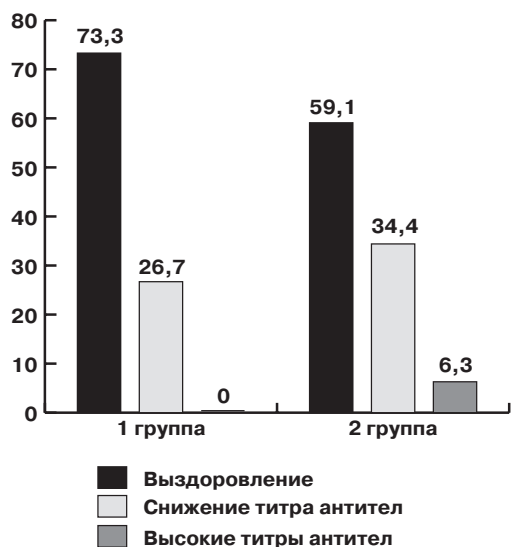


Рис. 2. Эффективность лечения больных с микоплазменной инфекцией в клинической и контрольной группах по методу ИФА (в %)

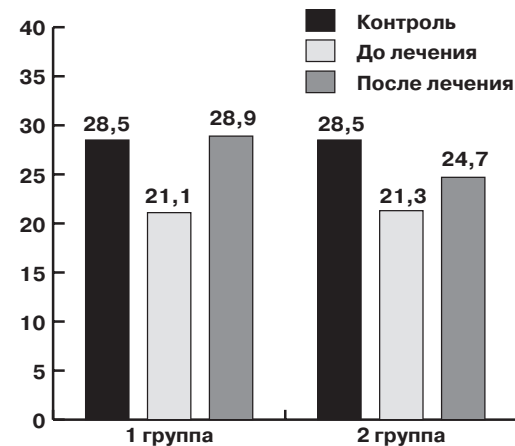


Рис. 3. Исследование содержания  $\gamma$ -интерферона в моноцитах периферической крови больных клинической и контрольной групп в динамике (в пг/мл)

## Н О В О Е   В   Ф А Р М А К О Т Е Р А П И И

### Динамика содержания лимфоцитарных субпопуляций и иммуноглобулинов сыворотки крови при лечении урогенитального микоплазмоза у мужчин

Показатель	Здоровые (n=28)	Клиническая группа		Контрольная группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
IgA, г/л	2,47±0,14	2,87±0,08	2,72±0,11	2,67±0,11	1,44±0,12
IgM, г/л	1,72±0,23	1,03±0,10	1,73±0,12*	1,26±0,12**	1,95±0,33
IgG, г/л	14,43±0,52	13,12±0,21	14,54±0,35	13,28±0,25	13,4±0,20
CD4, %	46,92±6,3	22,35±1,23	45,52±2,23	29,10±2,01	33,24±3,21
CD8, %	34,15±4,22	69,78±3,56	38,72±2,74	55,16±3,99	46,53±3,76
CD56, %	18,24±2,34	10,12±1,11	17,88±2,73	12,13±1,16	13,64±2,32

Примечание: достоверность разницы показателей до и после лечения: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,05$ .

Как видно из приведенных выше данных, среди пациентов, использовавших **Микоплазма-иммун** в качестве иммунотропного препарата, эффективность противомикоплазменной терапии достигнута у 93,8%, а в контрольной группе этот показатель составил 78,1%.

Нами была изучена динамика содержания лимфоцитарных субпопуляций и иммуноглобулинов сыворотки крови при лечении урогенитального микоплазмоза у мужчин.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что у пациентов с воспалительными заболеваниями микоплазменного генеза показатели CD4-позитивных клеток до начала терапии были значительно снижены ( $p < 0,05$ ) в обеих группах (таблица).

В контрольной группе уровень CD4 до лечения составил  $29,10 \pm 2,01$ , а после лечения –  $33,24 \pm 3,21$  ( $p < 0,05$ ), при показателях CD4 у здоровых  $46,92 \pm 6,30\%$ . В этой группе субпопуляция лимфоцитов осталась рефрактерной к проведенной терапии. А при использовании препарата **Микоплазма-иммун** показатель CD4 увеличился до  $45,52 \pm 2,23\%$ , то есть приблизился к нормальному. Их увеличение является свидетельством эффективности терапии.

Рецептор CD4 несут клетки Т-лимфоциты с хелперными (индукторными) функциями, которые распознают антиген, представленный антигенпрезентирующими клетками, продукция лимфокинов, запуск и регуляция всех Т-клеточно-зависимых иммунных реакций [14]. Показатели CD8 на момент первичного обследования в обеих группах были повышенными. Аналогичные изменения наблюдаются и в показателях CD56.

Содержание IgA до лечения в контрольной группе составило  $2,67 \pm 0,11$  г/л, а после уменьшился до  $1,44 \pm 0,12$  г/л ( $p < 0,05$ ). При использовании в терапии препаратом – соответственно –  $2,87 \pm 0,08$  г/л и  $2,72 \pm 0,11$  г/л, максимально приближаясь к норме.

На время начала лечения также наблюдался дефицит IgM. При его окончании в контрольной группе данный показатель почти не изменялся, а в клинической группе он значительно вырос  $1,73 \pm 0,12$  г/л ( $p < 0,01$ ), при его показателях у здоровых –  $1,72 \pm 0,23$  г/л.

Уровень IgG был достоверно ниже нормы до лечения  $13,12 \pm 0,21$  г/л. Но во время лечения более выраженная динамика была в клинической группе по сравнению с контрольной. Соответственно:  $14,54 \pm 0,35$  г/л и  $13,4 \pm 0,20$  г/л при показателях у здоровых  $14,13 \pm 0,31$  г/л ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные свидетельствуют о значительном дисбалансе в спектре лимфоцитарных субпопуляций и иммуноглобулинах сыворотки крови при микоплазмозе у мужчин.

Установлено значительное снижение уровня IgM в обеих группах, причем данный показатель даже после окончания лечения не вернулся к норме. Известно, что повышение IgM выявляется при ранних фазах иммунного ответа, чем и можно объяснить его стойкий дефицит при хронических воспалительных заболеваниях мужских половых органов микоплазменного генеза.

IgG – доминирующий класс иммуноглобулинов в сыворотке крови, который составляет около 90% всех антител. Аффинитет IgG к антигенным детерминантам повышается в меру развития иммунного ответа, что позволяет объяснить и высокие показатели, и торпидность к традиционным методам лечения данного класса иммуноглобулинов [14]. По нашим данным, использование в комплексном лечении препарата **Микоплазма-иммун** восстанавливает нормальные показатели IgG у сыворотке крови.

Секреторный IgA содержится преимущественно в выделениях слизистых оболочек, ингибирует связывание микроорганизмов с поверхностью клеток этих оболочек, предупреждает более глубокое проникновение возбудителей [15]. Селективное повышение концентрации этого иммуноглобулина свидетельствует о его защитной функции в отношении к инфекции здоровых слизистых оболочек.

Уровни CD4, CD8, CD56 могут служить критерием для оценки терапевтической эффективности лечения урогенитального микоплазмоза у мужчин. При урогенитальном микоплазмозе в сыворотке крови есть выраженный дефицит IgG, IgM; на фоне близкой к норме концентрации IgA.

В течение всего курса лечения препарат отличался относительно хорошей переносимостью. У 4 (8,3%) из 45 пациентов клинической группы отмечались незначительные побочные явления в виде субфебрильной температуры, что не потребовало отмены препарата.

### ВЫВОДЫ

1. Установлено, что препарат **Микоплазма-иммун** является эффективным иммунотропным препаратом в комплексной терапии урогенитального микоплазмоза у мужчин. Эффективность терапии при использовании его достигнута у 93,8%, а в контрольной группе – 78,1%.

2. Препарат отличался хорошей переносимостью. Только у 8,3% пациентов отмечались незначительные побочные явления в виде субфебрилитета, что не потребовало отмены препарата.

3. Препарат можно рекомендовать для использования при лечении урогенитального микоплазмоза у мужчин.

**Специфічна імунотерапія уrogenітального мікоплазмозу у чоловіків із використанням препарату Мікоплазма-імун (імуноглобулін проти *Mycoplasma hominis* P120 людини рідкий) Ю.М. Гурженко**

У роботі проведено дослідження ефективності терапії уrogenітального мікоплазмозу у чоловіків з використанням препарату Мікоплазма-імун. Ефективність терапії при його застосуванні склала у 93,8%, а в контрольній групі цей показник склав 78,1%. Препарат відрізнявся відносно доброю переносимістю. Тільки у 8,3% пацієнтів спостерігалися незначні побічні явища. Препарат можна рекомендувати для лікування уrogenітального мікоплазмозу у чоловіків.

**Ключові слова:** уrogenітальний мікоплазмоз, Мікоплазма-імун, терапія.

**Specific immunotherapy of urogenital mykoplasmosis at men by application medicine Mykoureaplasma-immun Y.M. Gurzhenko**

The study of efficiency of therapy of the urogenital mykoplasmosis at men by using the medicine mykoplasma-immun is lead in work. Efficiency of therapy was 93,8 %, and in control group this parameter has made 78,1 %. The medicine differed concerning good bearableness. Insignificant by-effects were marked only at 8,3 % of patients. The medicine can be recommended for treatment of urogenital mykoplasmosis at men.

**Key word:** urogenital mykoplasmosis, mykoplasma-immun, treatment.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Комплексная терапия смешанной инфекции уrogenитального тракта и ее осложнений. Методические рекомендации. – Донецк. – 2002. – 18 с.  
 2. Комплексне лікування хворих на сечостатевої хламідіоз із застосуванням джозамицину, ехінацину та силбіну. – Метод. реком. – К., 2002. – 22 с.  
 3. Вильпрафен (джозамицин) в терапії больных уrogenитальным хлами-

6. Мавров Г.И. Уrogenитальные инфекции и бесплодие. Методические указания для врачей-интернов. – Харьков. – 1994. – 12 с.  
 7. Мавров Г.И. Организация медицинской помощи больным уrogenитальными венерическими заболеваниями и бесплодием. Методические рекомендации для врачей. – Харьков. – 1994. – 8 с.  
 8. Мавров Г.И. Половые расстройства у мужчин, больных хроническим венерическим хламидиозом и уреоплазмозом // Журн. дерматовенерол. и косметол. – Санкт-Петербург. – 1995. – № 2. – С. 19–28.  
 9. Gialdroni Grassi G, Grassi C. Clinical application of macrolides and azalides in Legionella, Mycoplasma, and Chlamydia respiratory infections. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu HC, Young LS, Zinner SH, Acar JF. (Eds.). New York, etc., 1995;95–119.  
 10. Guay DRP. Macrolide antibiotics in pediatric infectious diseases. Drugs 1996;51:515–36.  
 11. Bergan T. Pharmacokinetics of newer macrolides. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu HC, Young LS, Zinner SH, Acar JF. (Eds.). New York, etc., 1995;51–60.  
 12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 5–7.  
 13. Патогенетична терапія хворих на резистентний герпес, хламідіоз та сифіліс шляхом регулювання цитокінового профілю. – Метод. реком. – К., 2005. – 24 с.  
 14. Osono et al. Reuts of phase VJ Study. 1984., Extr.Paed. 8, p. 114–118.  
 15. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука. – 1989; 9–16.  
 16. Goldstein D.D., Witz G., Amoruso M., Troll W. Bioshem. biophys. Res. Commun. 1979; 88: 854–860.  
 17. Делеторский В.В., Яшкова Г.Н. Современные представления о роли хламидий в патологии уrogenитального тракта. – М., 1994. – С. 26.  
 18. Доронина Е.В., Гайворонский В.В., Овсиенко А.Б., Терешин А.Т.  
 19. Серов В.Н., Краснопольский В.И., Делеторский В.В. Хламидиоз: клиника, диагностика, лечение. – М., 1996. – С. 22.  
 20. Скрипкин Ю.К., Аковбян В.А. Боллезни, передаваемые половым путем // Российский медицинский журнал. – 1997. – № 6. – С. 10–13.  
 21. Гранитов В.М. Хламидиозы. – М.: Мед. книга. – 2000. – 191 с.  
 22. Глазкова Л.К., Полканов В.С. и др. Генитальная хламидийная инфекция. Этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, клиника и терапия //Руководство для врачей. – Екатеринбург: ГПБ. – 1994. – 90 с.  
 23. Попов В.Л. Цикл развития и клеточный цикл у хламидий //Хламидии и хламидиозы / Под ред. А.А. Шаткина. – М.: Медицина. – 1982. – С. 12–17.