

## ТЕРАПИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОГО МИКОПЛАЗМОЗА С УЧЕТОМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ

Т.В.Федорович

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», г.Харьков

**Ключевые слова:** *M.genitalium*, цитокины, кларитромицин, иммунология.

### Актуальность темы.

В настоящее время урогенитальный микоплазмоз считается одним из наиболее часто встречающихся заболеваний, передающихся половым путем [2, 6, 10]. Многочисленные проведенные исследования свидетельствуют о значительной распространенности микоплазменной инфекции как в виде моноинфекции, так и при трихомонадных, гонококковых и хламидийных поражениях мочеполового тракта у мужчин и женщин, нарушениях фертильности, патологии гестационного и перинатального периодов [11, 13, 15]. Изучению распространенности микоплазменной инфекции препятствует бессимптомное носительство, отсутствие достаточно надежных и сравнимых статистических данных, скептическое отношение клиницистов к возможности микоплазм вызывать воспалительный процесс в органах мочеполовой системы у мужчин и женщин. Сведения о распространенности микоплазменной инфекции в мире колеблются от 6,0% до 80% [13, 15]. Микоплазмы выделены в самостоятельный класс *Mollicutes*, семейство *Mycoplasmataceae*, состоящим из двух родов – *Mycoplasma* и *Ureaplasma*, однако абсолютным патогеном признана только *M.genitalium*. Это облигатный возбудитель, который передается половым путем, способный индуцировать ряд воспалительных заболеваний урогенитального тракта, в частности, являясь наиболее частой причиной негонококкового уретрита у мужчин после хламидийной инфекции [18, 19, 20]. Был опубликован целый ряд работ по изучению

роли *M.genitalium* в развитии негонококкового уретрита, суммарный анализ которых был проведен Jensen J. (2004) [3,19]. Распространенность *M.genitalium* составила 20,8% среди пациентов с негонококковым уретритом и 5,9% среди пациентов контрольных групп. При анализе данных по хламидийной инфекции в том же исследовании было показано, что среди пациентов с негонококковым уретритом распространенность *M.genitalium* составила 19,3%, а распространенность *C.trachomatis* – 27,7%. *M.genitalium* чаще обнаруживалась у пациентов без хламидий, чем у пациентов, инфицированных хламидиями. Таким образом, предположение, что *M.genitalium* может самостоятельно индуцировать уретрит у мужчин, было подтверждено. Локализация и прикрепление к поверхностям клеток макроорганизма играют важную роль в способности микоплазм колонизировать и впоследствии производить патологические повреждения, даже если клеточное внедрение не происходит [12]. Существуют данные, согласно которым активация ядерных (*NF-kappaB*, *p38 MAP-киназа*) сигнальных путей и экспрессии генов происходят при взаимодействии липопротеиновых структур-лигандов микоплазм с *Toll*-подобными рецепторами (*TRL2* и *TRL6*) эпителия урогенитального тракта, при этом наблюдается усиление выработки цитокинов и индукция апоптоза [21]. Нарушение цитокинового баланса происходит при всех инфекционных заболеваниях человека. Секрета таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1 (*ИЛ-1β*) и фактор некроза опухолей-альфа (*ФНО-α*), которые

вызывают пролиферацию фибробластов и эпителиальных клеток, регулируют апоптоз и межклеточное взаимодействие иммунокомпетентных клеток, а также интерферона-гамма (ИНФ- $\gamma$ ), одной из важнейших функций которого является активация эффекторных функций макрофагов: их микробицидности и цитотоксичности, продукции ими цитокинов, супероксидных и нитроксидных радикалов, простагландинов представляет интерес для понимания патогенеза инфекционного процесса при урогенитальном микоплазмозе. Частично повреждение тканей, индуцируемое микоплазменной инфекцией, обусловлено продукцией токсинов и метаболитов, таких как перекись водорода и супероксиды, способствующих возникновению окислительного стресса, что необходимо учитывать при назначении терапии [12].

#### **Цель исследования.**

Определение уровня цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ ) до и после лечения пациентов с урогенитальной микоплазменной инфекцией при назначении различных вариантов терапии.

#### **Материалы и методы.**

Обследованы 85 больных урогенитальным микоплазмозом (36 женщин и 49 мужчин в возрасте 18-55 лет), которые были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 26 больных, получавших в качестве этиотропной терапии доксициклина моногидрат (коммерческое название Юнидокс солютаб, производство Astellas Pharma Europe, курсовая доза препарата составила 2,0 г). Во вторую – 29 больных, получавших кларитромицин (коммерческое название Меристат, производство Sanovel, курсовая доза препарата составила 14,0 г) и в третью – 30

больных, получавших помимо антибактериальной терапии кларитромицином иммуномодулятор Глутоксим (производство компании Pharma Vam, схема применения предполагала внутримышечное введение 20 мг ежедневно в течение 10 дней, затем 20 мг через день 5 инъекций). Все три группы была представлены пациентами с неосложненными хроническими формами урогенитального микоплазмоза (длительность заболевания составила в среднем  $6,2 \pm 0,6$  мес). Контрольная группа была представлена 20 практически здоровыми донорами аналогичного возраста. Диагностику микоплазменной инфекции проводили методом ПЦР (ДНК *M.genitalium*) в соскобном материале из уретры и/или цервикального канала до начала терапии и через 14 дней после окончания лечения. Уровень цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, используя диагностические наборы ИФА-БЕСТ («ЗАО Вектор-Бест», Россия). Полученные результаты исследований обрабатывали статистически при помощи *t*-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для уровня достоверности 95% ( $p < 0,05$ ).

#### **Результаты и обсуждение.**

В результате проведения исследования (табл.1) было установлено, что в основных группах пациентов по сравнению с контрольной группой до начала терапии отмечается повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  в 3,5 раза, уровня ФНО- $\alpha$  в 2 раза, снижение уровня ИНФ- $\gamma$  в 3,2 раза, на основании чего можно предположить наличие дисбаланса продукции провоспалительных цитокинов у пациентов с урогенитальным микоплазмозом.

Таблица 1.

Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови практически здоровых доноров (контрольная группа) и больных урогенитальным микоплазмозом,  $M \pm t$

Показатель, пкг/мл	Контрольная группа	Больные урогенитальным микоплазмозом
ИЛ-1 $\beta$	7,49 $\pm$ 1,29	26,24 $\pm$ 3,31
ФНО- $\alpha$	6,29 $\pm$ 1,54	12,69 $\pm$ 1,24
ИНФ- $\gamma$	17,54 $\pm$ 2,54	5,36 $\pm$ 1,2

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Доксициклин и кларитромицин были выбраны как представители основных групп препаратов (тетрациклинов и макролидов), предпочитаемых при лечении микоплазменной инфекции, которые обладают также неантибактериальными эффектами. Доксициклин обладает дозозависимым ингибирующим эффектом на выработку таких цитокинов как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ . Наличие у кларитромицина, наряду с антибактериальным, противовоспалительного эффекта, обусловленного его влиянием на синтез моноцитами и макрофагами медиаторов иммунного ответа, таких как ФНО- $\alpha$ , интерлейкины, колониестимулирующий фактор, позволяет считать его антибиотиком с иммуномодулирующим воздействием на организм человека [3,4,5,7]. Учитывая, что для микоплазменной инфекции характерна длительная персистенция и латентное течение, специфическая терапия, приводящая к клиническому улучшению, часто не обеспечивает элиминации возбудителя из организма. В такой ситуации целесообразно назначение классической антибактериальной терапии в сочетании с препаратами, обладающими иммуномодулирующими свойствами [8,9]. Глутоксим был выбран по нескольким позициям: он не только способствует стабилизации глутатионового звена антиоксидантной системы организма, что способствует устранению окислительного стресса, но и оказывает влияние на секрецию цитокинов. В результате проведенного лечения при проведении контрольного обследования урогенитального тракта методом ПЦР ДНК *M.genitalium* была обнаружена у 5

больных I группы (19,2%), у 4 больных II группы (13,8%) и у 1 пациента из III группы (3,3%). В таблице 2 представлены уровни цитокинов до и после лечения пациентов трех групп. У пациентов I группы уровни цитокинов изменяются таким образом: ИЛ-1 $\beta$  снизился в 1,14 раза, ФНО- $\alpha$  – в 1,28 раза, ИНФ- $\gamma$  вырос в 1,36 раза. У пациентов II группы отмечаются следующие результаты: уровень ИЛ-1 $\beta$  снизился в 1,4 раза, ФНО- $\alpha$  – в 1,5 раз, активность ИНФ- $\gamma$  выросла в 1,45 раз, что позволяет предположить положительное влияние кларитромицина на течение воспалительного патологического процесса.

Таблица 2.

Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови больных урогенитальным микоплазмозом до и после лечения, М $\pm$ т

Показатель, пкг/мл	I группа		II группа		III группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИЛ-1 $\beta$	25,57 $\pm$ 4,76	22,47 $\pm$ 5,07	24,8 $\pm$ 3,61	19,59 $\pm$ 6,64	30,51 $\pm$ 8,48	16,03 $\pm$ 4,02
ФНО- $\alpha$	14,25 $\pm$ 1,21	11,12 $\pm$ 3,04	13,27 $\pm$ 3,65	9,0 $\pm$ 2,86	12,65 $\pm$ 1,71	7,87 $\pm$ 2,47
ИНФ- $\gamma$	8,62 $\pm$ 2,04	11,73 $\pm$ 4,35	9,18 $\pm$ 2,95	13,3 $\pm$ 3,1	8,23 $\pm$ 1,89	16,0 $\pm$ 2,42

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

При анализе результатов пациентов третьей группы, получавших комбинированную терапию (кларитромицин и Глутоксим), уровень ИЛ-1 $\beta$  снизился в 1,8 раз, ФНО- $\alpha$  – в 1,4 раза, а ИНФ- $\gamma$  повысился в 1,9 раз, что по сравнению с другими группами стремится к значениям контрольной группы. Данные об уровне цитокинов до и после лечения коррелируют с результатами этиологической излеченности. Полученные данные свидетельствуют о потенцирующем действии иммуномодулирующей терапии при назначении этиотропного лечения при хроническом течении.

**Выводы.** В результате проведенного исследования был выявлен дисбаланс в выработке цитокинов провоспалительного профиля при урогенитальной микоплазменной инфекции. Это выражается в достоверном повышении уровня ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и снижении уровня ИНФ- $\gamma$  у пациентов с урогенитальным микоплазмозом по сравнению с пациентами контрольной группы. Применение Глутоксима в комплексном лечении урогенитального микоплазмоза позволяет достичь 96,7 % этиологической излеченности и нормализовать уровни провоспалительных цитокинов

#### Список литературы.

1. Балабанов Д. Н. Микоплазмы при негонекокковом уретрите / Д. Н. Балабанов, И. В. Раковская // Клин. лаборатор. диагностика. – 2007. – №8. – С.49-51.
2. Бенькович А. С. Инфекции, вызываемые *Mycoplasma genitalium*: клинические проявления, особенности диагностики и терапии / А. С. Бенькович, Е. В. Шипицына, А. М. Савичева // Клин. дерматол. венерол. – 2008. – №3 – С.65-71.
3. Гомберг М. А. Лечение уретритов, вызванных *Mycoplasma genitalium* / М. А. Гомберг, А. М. Соловьев, И. Н. Анискова и др. // Лечащий врач. – 2007. – №7. – С.21-26.
4. Загртдинова Р. М. Оптимизация лечения урогенитальной микоплазменной инфекции у женщин / Р. М. Загртдинова, А. Л. Боголюбская, Е. В. Димакова // Акушерство и гинекология. – 2014. – №9. – С.103-107.

5. Кисина В. И. Применение кларитромицина при воспалительных урогенитальных заболеваниях / В. И. Кисина // *Consilium Medicum. Гинекология*. – 2006. – Т.8, №6. – С.455-458.
6. Кисина В. И. Дискутабельные вопросы клинического значения генитальных микоплазм / В. И. Кисина, В. Н. Прилепская, Е. В. Соколовский, А. М. Савичева и др. // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2007. – № 1. – С. 71-77.
7. Кузьмин В. Н. Эффективная антибактериальная терапия микоплазменной инфекции у женщин репродуктивного возраста / В. Н. Кузьмин, М. И. Гусейнадзе // *Лечащий врач*. – 2014. – №3. – С.37-42.
8. Летяева О. И. Иммуномодуляторы в комплексном лечении микоплазменной инфекции урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста / О. И. Летяева, О. А. Гизингер // *Врач*. – 2014. – №3. – С.62-67.
9. Малова И. О. Рациональный подход к лечению уреамикоплазменной инфекции урогенитального тракта: нужна ли иммунотропная терапия? / И. О. Малова, Дашрэнчин Р. // *Клин. дерм. и вен.* – 2007. – №6. – С.69-74.
10. Савичева А. М. Генитальные микоплазмы – проблемы диагностики и лечения / А. М. Савичева, Е. В. Шипицына, М. А. Башмакова // *Клин. дерматол. венерол.* – 2008. – №6. – С.80-90.
11. Шевченко О. П. Микоплазмова урогенітальна інфекція у чоловіків – етіологічні чинники, клініка, діагностика. Порушення стану системи імунітету організму хворих на урогенітальний мікоплазмоз та раціональна імунокоригувальна терапія / О. П. Шевченко, В. І. Степаненко // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. – 2004. – №4. – С. 64-75.
12. Раковская И. В. Микоплазмы и микоплазмозы человека. Руководство для врачей. – М.: 1999. – 35 с.
13. Савичева А. М. Инфекции, вызываемые *Mycoplasma genitalium*: клинические проявления, особенности диагностики и терапии / А. М. Савичева // *Consilium medicum. Дерматология*. – 2010. – №1. – С.34-39.
14. Хрянин А. А. Цитокиновая система при урогенитальных инфекциях: влияние азитромицина / А. А. Хрянин, О. В. Решетников, И. Д. Сафронов // *Terra Medica*. – 2013. – №3. – С.19-22.
15. Andersen B. *Mycoplasma genitalium*: prevalence and behavioural risk factors in the general population / B. Andersen et al. // *Sex. Transm. Infect.* – 2007. – Vol.83, №3. – P.237-241.
16. Grzesko J. Occurrence of *Mycoplasma genitalium* in fertile and infertile women / J. Grzesko et al. // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol.91, №6. – P.2376-2380.
17. Haggerty C. L. Failure of cefoxitin and doxycycline to eradicate endometrial *Mycoplasma genitalium* and the consequence for clinical cure of pelvic inflammatory disease / C. L. Haggerty et al. // *Sex. Transm. Infect.* – 2008. – Vol. 84, №5. – P.338-342.
18. Horner P. J. Association of *Mycoplasma genitalium* with balanoposthitis in men with non-gonococcal urethritis / P. J. Horner, D. Taylor-Robinson // *Sex. Transm. Infect.* – 2011. – Vol. 87, №1. – P.38-40.
19. Jensen J. S. *Mycoplasma genitalium* infections / J. S. Jensen // *Dan. Med. Bull.* - 2006. – Vol. 53, №1. – P.1-27.
20. Tully J. G. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract / J. G. Tully, D. Taylor-Robinson, R. M. Cole // *Lancet*. – 1981. – Vol. 13, №1. – P. 1288-1291.
21. Yimou Wu. *Mycoplasma genitalium* lipoproteins induce human monocytic cell expression of proinflammatory cytokines and apoptosis by activating nuclear factor  $\kappa$ B / Yimou Wu, Hong Qiu, Yanhua Zeng // *Mediators Inflamm.* – 2008: 195427.

## **ТЕРАПІЯ УРОГЕНІТАЛЬНОГО МІКОПЛАЗМОЗУ З УРАХУВАННЯМ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОЇ СИСТЕМИ**

Т.В.Федорович

*ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України », м. Харків*

Проведено оцінку рівня прозапальних цитокінів до і після лікування пацієнтів з урогенітальною мікоплазмввою інфекцією при призначенні різних варіантів терапії. В якості основних показників визначали рівні ІЛ- 1 $\beta$  , ФНП-  $\alpha$  і ИНФ -  $\gamma$  в сироватці крові 85 хворих неускладненим урогенітальним мікоплазмозом і 20 практично здорових донорів. Показано, що при застосуванні в комплексній терапії урогенітального мікоплазмозу кларитроміцину та імуномодуючого препарату Глутоксім показники хворих урогенітальним мікоплазмозом наближаються до показників контрольної групи.

## **UROGENITAL MYCOPLASMOSIS TREATMENT WITH REGARD TO CYTOKINE SYSTEM TEST VALUES**

Tatyana V.Fedorovich

Evaluation of proinflammatory cytokines levels was carried out in patients with urogenital mycoplasma infection prior and following various treatment options. The main indicators measured: blood serum levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  in 85 patients with uncomplicated urogenital mycoplasmosis and 20 otherwise healthy donors. It was revealed that clarithromycin and immunomodulator glutoxim in complex therapy of urogenital mycoplasmosis resulted in test values of patients with urogenital mycoplasmosis reaching those of the control group.