

УДК 616.649+577.15+616.91

А.А. ХРЯНИН

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия,

РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», г. Новосибирск, Россия

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ



При хроническом течении урогенитальной хламидийной инфекции отмечаются нарушения всех звеньев патогенеза и изменения состава и характера биологически активных веществ, в том числе цитокинов, включая интерфероны. Автор предлагает новые подходы, включая системную энзимотерапию (Вобэнзим Плюс), которая является наиболее целесообразной в патогенетической терапии урогенитального хламидиоза.

**Ключевые слова:** *Chlamydia trachomatis*, иммунологические нарушения, системная энзимотерапия, Вобэнзим плюс.

Хламидийная инфекция (*Chlamydia trachomatis*) является основным этиологическим агентом воспалительных заболеваний органов малого таза, хроническое течение которых оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье и вызывает ряд серьезных осложнений: вторичное бесплодие, внематочная и прерванная беременность, эпидидимиты, простатиты и др. [1-4].

Важно отметить, что частота невынашивания беременности в популяции составляет 15–25% [5], а неразвивающаяся беременность среди случаев самопроизвольных выкидышей на ранних сроках составляет 24,5–28,6% [6, 7]. Наличие генитальной инфекции – основная причина подобных осложнений [8, 9]. Известно, что хроническое течение хламидийной инфекции приводит к нарушению экспрессии прогестероновых рецепторов, снижению чувствительности к прогестерону. Под воздействием инфекционного агента стимулируется продукция провоспалительных цитокинов, а также повышается выработка простагландинов и, как следствие, происходит размягчение

шейки матки [10]. Патогенетический механизм воздействия инфекционного агента при неразвивающейся беременности представлен на рисунке 1 [11].



Рисунок 1 – Механизм воздействия инфекционного агента [11]

В настоящее время широко изучается роль антигенов *C. trachomatis* в возникновении иммунопатологических реакций. В первую очередь внимание привлекает белки теплового шока (heat shock protein). Установлено, что наличие антител к hsp60 и hsp70 у женщин ассоциируется с трубным бесплодием. Сам hsp60, являясь гомологом белка *E. coli* GroEL, принимает участие в иммунопатогенезе персистирующей инфекции и поддержании по-

**Контакты:** Хрянин Алексей Алексеевич, д-р мед.наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета МЗ РФ, вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов». E-mail: khryanin@mail.ru

**Contacts:** Alexei Alexeyevich Hryanin, Doctor of Medical Sciences, professor of Department of Dermatology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Vice President of the NGO "Association of Obstetricians and Gynecologists and dermatovene-meteorology". E-mail: khryanin@mail.ru

стоянной воспалительной реакции при урогенитальном хламидиозе (УГХ). Это влечет за собой антигенную перегрузку организма и запуск вторичного гуморального ответа с гиперпродукцией антител класса IgM и IgG к *C. trachomatis*, а также активацию реакции гиперчувствительности замедленного типа, обуславливая инфильтрацию слизистых оболочек лимфоцитами и моноцитами. Hsp60 стимулирует запуск аутоиммунного перекрестного ответа, так как является подобием белков эукариот, что приводит к эффекту теплового шока у клетки-хозяина и вызывает развитие стресс-реакции у микроорганизма, проявлением которой является остановка клеточного цикла на стадии ретикулярного тельца. Увеличение hsp60 при патологии способствует появлению цитокинов воспаления, индуцирует синтез металлопротеиназ и окисление липопротеинов и др. Каждое из этих событий напрямую связано с участием hsp60 в развитии хронических заболеваний либо за счет непосредственной антигенной стимуляции, либо индуцируя активацию макрофагов. Повышенный уровень стимуляции *C. trachomatis* антигенов, имеющих место при реинфекции или персистирующей инфекции, приводит к хроническому воспалению и рубцеванию тканей и может играть роль в патогенезе повреждения эндометрия и маточных труб у женщин при УГХ [12].

Возникла необходимость комплексного изучения урогенитального хламидиоза (УГХ) с точки зрения общего инфекционного воспалительного процесса, выяснения патогенетических факторов, способствующих развитию хронических форм заболевания. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о нарушении функций иммунной системы при УГХ [12-19]. Однако участие иммунной системы в формировании хронического патологического процесса при УГХ остается дискуссионным. Не уточнен вопрос о механизмах регуляции иммунопатологического ответа организма на инфицирование *C. trachomatis*.

#### Цель исследования

Выявить характер иммунологических нарушений (по уровню циркулирующих иммунных комплексов,  $\gamma$ -интерферона (ИФН), интерлейкинов-1 $\beta$ , 4, 6 и лактоферрина) и определить состояние протеолитической системы протеиназы/антипротеиназы (по уровню  $\alpha$ 2-макроглобулина) у больных УГХ, а также дать патогенетическое обоснование системной энзимотерапии при этом заболевании.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проводилось обследование 419 женщин и мужчин (средний возраст 26,7 $\pm$ 1,25 года), обратившихся в кабинет анонимного обследования и лечения (КАОЛ) ИППП (Новосибирск).

Из них первую группу составили 128 практически здоровых женщин, прошедших плановый медицинский

осмотр (работники предприятий торговли и общественного питания (50%), органов здравоохранения (26%), пищевой промышленности (24%)). Вторую - 107 беременных женщин по направлению врача-акушера. Третью - 104 женщины с обострением хронических ВЗОМТ (57%) и нарушениями фертильной функции (43%) по направлению врача-гинеколога. Четвертую - 120 мужчин, обратившихся в КАОЛ.

Протокол обследования включал лабораторное исследование материала из цервикального канала или уретры на наличие *C. trachomatis*.

Все исследования проводились с использованием подхода случайной репрезентативной выборки среди неорганизованного населения [20].

В группу лиц с диагнозом хронический урогенитальный

Таблица 1 – Жалобы больных с хроническим УГХ при обращении в КАОЛ

Пол	Жалобы	Частота (%)
Женщины (n=33)	Вагинальные выделения	44,0
	Нарушения оварияльно-менструального цикла	24,0
	Бесплодие	13,0
	Невынашивание беременности	12,0
	Болезненность при половом контакте	7,0
Мужчины (n=51)	Покалывание и дискомфорт в уретре	45,2
	Зуд в мочеиспускательном канале	19,1
	Учащенные позывы на мочеиспускание	16,7
	Слизистые выделения из уретры	11,9
	Снижение эрекции	7,1

хламидиоз (УГХ) были включены 84 человека (51 мужчина и 33 женщины в возрасте от 23 до 47 лет, длительность заболевания от 2 года до 7 лет), обратившихся к дерматовенерологу в КАОЛ (Новосибирск) с одной из следующих жалоб (табл. 1).

У 14 больных (9 мужчин и 5 женщин) жалобы отсутствовали.

Диагноз УГХ устанавливался на основании данных анамнеза, субъективных и объективных клинических признаков, положительных результатов лабораторной диагностики *C. trachomatis* методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) («АмплиСенс», ЦНИИЭ МЗ РФ, Москва, Россия).

Всем больным ранее проводилась безуспешная противохламидийная терапия, включавшая антибактериальные препараты из группы фторхинолонов и макролидов. На каждого из пациентов заполнялась индивидуальная амбулаторная карта, в которой регистрировались анамнестические данные, клинические проявления и результаты лабораторной диагностики.

У всех обследованных больных (100%) была выявлена *C. trachomatis* инфекция урогенитального тракта. При этом в ассоциации с *U. urealyticum* она была выявлена у 10 (11,9%) больных, с *M. hominis* – у 4 (4,8%), с *M. genitalium* – у 11 (13,1%). Обнаружены также ассоциации: с *Candida* у 16 (19,0%) больных и с *Gardnerella* у 8 (9,5%) больных УГХ.

Для оценки эффективности этиотропной и патогенетической терапии больные УГХ были случайной выборкой рандомизированы на две группы для последующего лечения.

**Первая клиническая группа** (42 человека) получала

адекватную этиотропную антибактериальную терапию на фоне системной энзимотерапии.

Для этого использовались:

1. Доксциклина моногидрат (Юнидокс Солютаб, «Астеллас», Нидерланды) назначался по 100 мг 2 раза в сутки (первая доза 200 мг) через равные интервалы в течение 10 дней. Суточная доза 200 мг, курсовая - 2,0 г.

2. Вобэнзим Плюс («Мукос Фарма», Германия), который содержит 90 мг бромелайна, 48 мг трипсина и 100 мг рутина, назначался по 3 драже 2 раза в сутки (за 30 мин. до еды), в течение 14 дней.

**Вторая клиническая группа** (42 человека) получала только антибактериальную терапию (доксциклина моногидрат) в тех же дозах, что и в первой клинической группе.

С учетом цели и поставленных задач научного исследования у всех больных УГХ (84 человека) и в контрольной группе (32 практически здоровых человека) дополнительно оценивали активность иммунных реакций в организме по уровню цитокинов ( $\gamma$ -ИНФ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), лактоферрина (ЛФ) и  $\alpha$ 2-макроглобулина в сыворотке крови.

Критериями включения в первую и вторую клинические группы были мужчины и женщины с выявленной хронической урогенитальной хламидийной инфекцией, давшие согласие воздержаться от незащищенных половых контактов на время проводимого лечения и последующего наблюдения.

Критериями исключения из первой и второй клинических групп были мужчины и женщины, имевшие в анамнезе непереносимость тетрациклинов, почечную и печеночную недостаточность, заболевания желудочно-кишечного тракта; принимавшие за месяц до обращения антибактериальные препараты. Также не включались в исследование пациенты, у которых наряду с *S. trachomatis* диагностировались другие ИППП.

Контрольные исследования с помощью метода ПЦР («АмплиСенс», ЦНИИЭ МЗ РФ, Москва, Россия) проводили через 1,5 и 3 месяца после окончания курса лечения. На протяжении всего лечения и последующего контроля пациентам было рекомендовано исключить незащищенные половые контакты для исключения повторного инфицирования.

Степень выраженности иммунных нарушений при инфекционном воспалении у больных УГХ оценивалась с помощью специальных методов исследования.

Кровь у всех обследуемых лиц забирали натощак в утренние часы в положении сидя из локтевой вены в вакуумные пробирки в количестве 10 мл до и после терапии. После 1-3-часовой экспозиции при 20°C кровь охлаждали до 4°C и подвергали центрифугированию при скорости 1500 оборотов/мин в течение 15 минут для получения сыворотки. Сыворотка замораживалась и хранилась при -60°C.

Характер иммунопатологических реакций и состояние системы протеиназы / антипротеиназы оценивали по уровням  $\gamma$ -интерферона ( $\gamma$ -ИНФ), интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), лактоферрина (ЛФ) и  $\alpha$ 2-макроглобулина ( $\alpha$ 2-МГ) в сыворотке крови, анализируемых с помощью иммуноферментных и биохимических методов: содержания ЦИК проводили методом жидкостной преци-

питации 4% ПЭГ-600 (Константинова Н.А. и др., 1986) [21]; содержание  $\alpha$ 2-МГ проводили согласно методике, предложенной К.Н. Веремеенко (1969) [22]; содержание уровня ЛФ проводили с помощью тест-системы "ЛАКТОФЕРРИН-стрип D-4106" (ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово, Новосибирская область, Россия); уровень  $\gamma$ -ИНФ определялся с помощью тест-системы « $\gamma$ -Интерферон-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово, Новосибирская область, Россия); уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6 определялся с помощью тест-систем «ProCon ИЛ-1 $\beta$ », «ProCon ИЛ-4», «ProCon ИЛ-6» (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью статистической программы SPSS 6.0. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Отношение шансов (OR) с доверительными интервалами (95% CI) рассчитывали по таблице сопряженности. Критерием статистической достоверности был уровень  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении иммунологических показателей было обнаружено (рис. 2), что уровень ЦИК в сыворотке крови у больных УГХ значимо выше нормативных показателей.

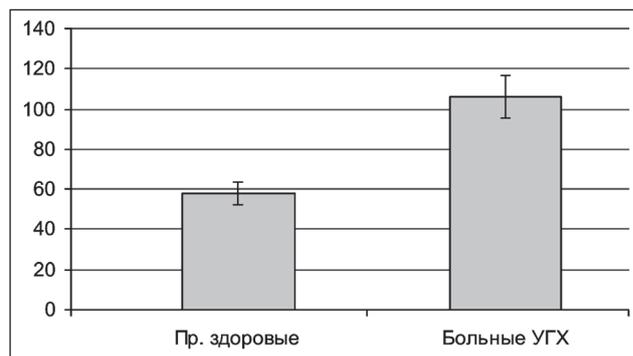


Рисунок 2 – Уровень ЦИК (усл. ед.) в сыворотке крови у практически здоровых (n=32) и больных УГХ (n=84) ( $p < 0,05$ )

Формирование ЦИК (комплекс антиген-антитело) является закономерным компонентом любого инфекционного процесса, направленным на нейтрализацию антигена различного происхождения. У больных УГХ усиливаются аутоиммунные реакции, что отражается в достоверном ( $p < 0,05$ ) увеличении в 1,83 раза уровня ЦИК в сыворотке крови по сравнению с практически здоровыми лицами (106,1 $\pm$ 5,12 усл. ед. и 57,8 $\pm$ 3,39 усл. ед.,  $p < 0,05$ ).

Высокое содержание ЦИК в крови больных УГХ, по всей вероятности, может свидетельствовать о выраженном иммунологическом напряжении на уровне всего организма и отражать функциональное состояние молекулярно-клеточных механизмов иммунной защиты.

Одним из таких молекулярных механизмов, регулирующих активность клеток иммунной системы, являются цитокины [23], среди которых особую роль в антихламидийном иммунитете отводят  $\gamma$ -ИНФ [12-19, 24]. Анализ содержания  $\gamma$ -ИНФ показал (рис. 3), что его уровень в сыворотке крови больных УГХ в 1,64 раза ниже, чем у практически здоровых лиц (28,9 $\pm$ 4,15 пкг/мл и 47,3 $\pm$ 4,26 пкг/мл,  $p < 0,05$ ).

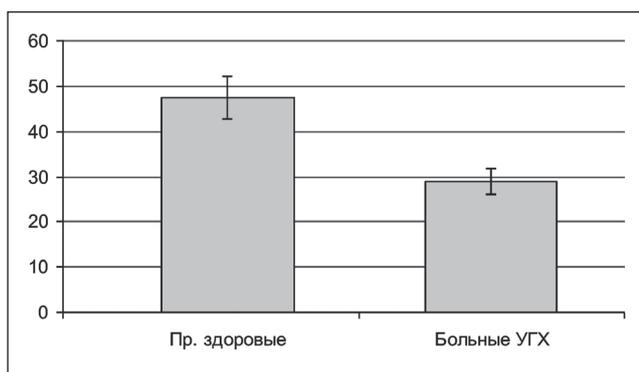


Рисунок 3 – Уровень  $\gamma$ -ИНФ (пкг/мл) в сыворотке крови у практически здоровых (n=32) и больных УГХ (n=84) ( $p < 0,05$ )

Большой интерес для понимания патогенеза *C. trachomatis* как воспалительного процесса и особенностей иммунной регуляции при нем представляет рассмотрение баланса интерлейкинов в организме больных УГХ. Причем такую оценку целесообразно проводить с учетом возможной патогенетической значимости интерлейкинов, основываясь на их провоспалительных и противовоспалительных свойствах [25].

Действительно, проведенные в этом направлении исследования показали (табл. 2), что изменение содержания интерлейкинов (ИН) в крови больных УГХ имеет разнообразный характер.

Таблица 2 – Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6 в сыворотке крови у практически здоровых и больных УГХ (M $\pm$ m)

Показатели	Практически здоровые (n=32)	Больные УГХ (n=84)
ИЛ-1 $\beta$ пкг/мл	38,9 $\pm$ 3,97	121,5 $\pm$ 10,98**
ИЛ-4 пкг/мл	48,1 $\pm$ 6,75	79,57 $\pm$ 11,92*
ИЛ-6 пкг/мл	19,5 $\pm$ 4,78	41,6 $\pm$ 3,42**

Примечание: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$

Так, уровень провоспалительного ИН-1 $\beta$  в сыворотке крови больных УГХ в 3,12 раза выше по сравнению с практически здоровыми лицами. Аналогичная закономерность отмечается и для ИЛ-6, содержание которого в крови у больных УГХ увеличено в 2,13 раза ( $p < 0,001$ ).

В отличие от провоспалительных интерлейкинов уровень противовоспалительного ИЛ-4 в сыворотке крови у больных УГХ достоверно выше в 1,65 раза по сравнению с практически здоровыми лицами ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии дисбаланса в продукции цитокинов Th-1 и Th-2 типов в организме при хронической хламидийной инфекции, со смещением синтеза интерлейкинов в сторону провоспалительных видов.

Более наглядно это можно представить при расчете коэффициентов соотношений [ИЛ-1 $\beta$  + ИЛ-6] / [ИЛ-4] в норме и патологии (рис. 4).

Плейотропность цитокинов и их активное участие во взаимоотношениях иммунокомпетентных клеток с гомеостатическими системами при *C. trachomatis* во многом определяет состояние общих механизмов противоинфекционной защиты организма.

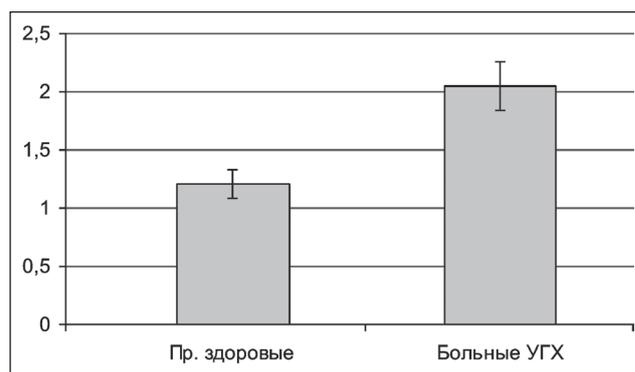


Рисунок 4 – Величина соотношения соотношений [ИЛ-1 $\beta$  + ИЛ-6] / [ИЛ-4] у практически здоровых и больных УГХ ( $p < 0,05$ )

В частности, это может быть связано с активностью нейтрофильных гранулоцитов крови, с их способностью синтезировать ЛФ, обладающего высоким антипаразитарным, антивирусным и антибактериальным действием, а также способного выступать в качестве протеазного ингибитора и прокоагулянтного фактора [26].

При анализе уровня ЛФ было установлено (рис. 5), что его содержание в сыворотке крови больных УГХ достоверно превышает в 2,37 раза аналогичный показатель в группе практически здоровых лиц (1742,0 $\pm$ 112,15 нг/мл и 732,1 $\pm$ 36,11 нг/мл,  $p < 0,001$ ).

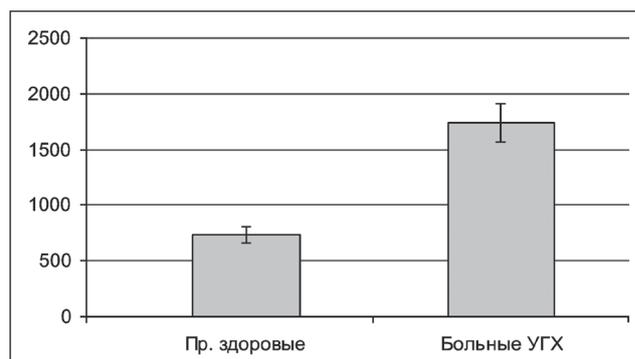


Рисунок 5 – Уровень ЛФ (нг/мл) в сыворотке крови у практически здоровых и больных УГХ ( $p < 0,05$ )

Высокий уровень ЛФ, по всей вероятности, может являться отражением активности местного воспаления при *C. trachomatis*.

Данные корреляционного анализа косвенно подтвердили это, засвидетельствовав наличие тесных положительных связей между уровнем ИЛ-1 $\beta$  и ЛФ ( $r = + 0,67$ ,  $p < 0,05$ ), ИЛ-6 и ЛФ ( $r = + 0,59$ ,  $p < 0,05$ ) в крови у больных УГХ.

При трактовке полученных результатов необходимо учитывать тот факт, что высокое содержание цитокинов в организме при воспалении может быть связано не только с высокой активностью иммунокомпетентных клеток противоинфекционной защиты (В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, макрофагов и др.), но и с целым рядом метаболических процессов, в том числе в системе протеолитические ферменты/антипротеазы. Установлено, что  $\alpha$ 2-МГ принимает активное участие в регуляции цитокинов [27, 28, 29], поэтому представляется интересной оценка его уровня в крови у больных УГХ.

И действительно, при анализе содержания  $\alpha 2$ -МГ в сыворотке крови больных УГХ было установлено (рис. 6), что его величина достоверно, в 1,36 раза, превышает аналогичные величины в группе практически здоровых лиц ( $2,59 \pm 0,21$  мг/л и  $1,9 \pm 0,47$  мг/л,  $p < 0,001$ ).

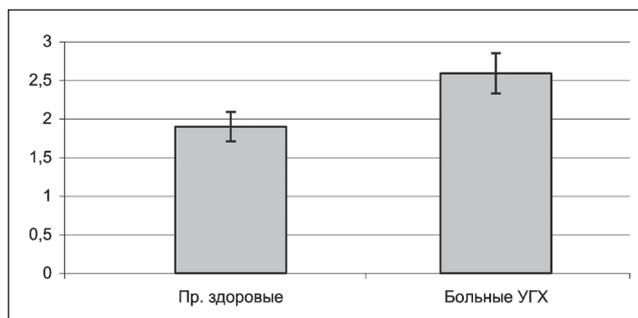


Рисунок 6 – Уровень  $\alpha 2$ -МГ (мг/л) в сыворотке крови у практически здоровых и больных УГХ ( $p < 0,05$ )

В настоящее время известно, что  $\alpha 2$ -МГ влияет на многие реакции системы иммунитета: тормозит ответ клеток на воздействие ряда мутагенов, связывает ионы металлов, липополисахариды, стимулирует лимфоцитоз и гранулоцитоз, но одной из главных функций является его неспецифическая протеаза-связывающая способность [27, 28, 29], поэтому большой научный интерес представляет разработка новых патогенетически обоснованных подходов к терапии хламидийной инфекции.

С этой целью группа больных УГХ (84 человека) была случайной выборкой рандомизирована на две клинические группы для последующего лечения. Первая клиническая группа (42 человека) получала адекватную этиотропную антибактериальную терапию (доксциклина моногидрат) на фоне системной энзимотерапии (Вобэнзим Плюс). Вторая клиническая группа (42 человека) получала только антибактериальную терапию (доксциклина моногидрат) в тех же дозах, что и в основной группе. Клиническое наблюдение и лабораторные исследования выполняли в двух временных точках: до начала лечения и после лечения (1,5 - 3 мес.) в процессе диспансерного наблюдения.

При оценке полученных данных было выявлено (рис. 7), что среди больных УГХ первой группы, получавших комплексную терапию (доксциклина моногидрат и Вобэнзим Плюс), эффективность клинического и микробиологического излечения составила 97,6%.

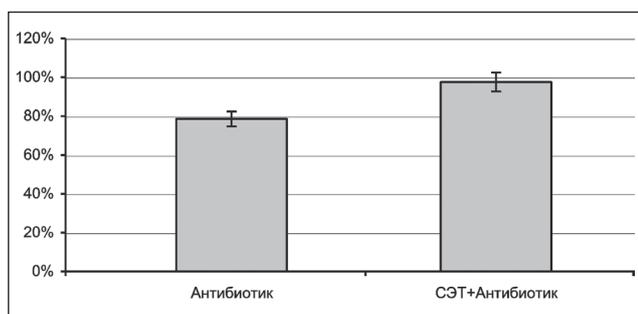


Рисунок 7 – Эффективность системной энзимотерапии в комплексном лечении больных УГХ ( $n=84$ ) ( $p=0,007$ )

Во второй клинической группе эффективность клинического и микробиологического излечения при монотерапии (доксциклина моногидрат) была значительно ниже - 78,6%. Разница между двумя группами была статистически значимой (OR=11,2; 95% CI 1,3-247,9;  $p=0,007$ ).

В 21,4% случаев у пациентов второй группы терапия оказалась неэффективной. В то время как в первой клинической группе было всего 2,4% невылечившихся больных (рис. 8).

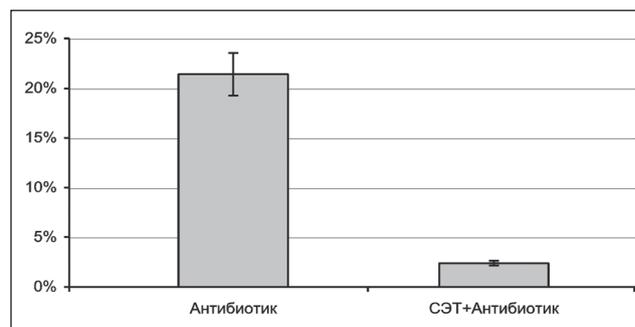


Рисунок 8 – Доля больных УГХ с отсутствием клинического и микробиологического эффекта от проведенного лечения (%)

При анализе проявления “побочных эффектов” было обнаружено, что в первой группе больные не отмечали каких-либо побочных реакций от проводимой терапии. Во второй клинической группе были зарегистрированы побочные эффекты у 6,5% больных (тошнота, боли внизу живота, дискомфорт в эпигастральной области, фотосенсибилизация, дисбактериоз и урогенитальный кандидоз).

Критерии оценки побочных действий: в первой группе оценена как хорошая, а во второй клинической группе как II (средняя) степень.

Оценка безопасности применения лекарственных препаратов в первой группе пациентов определена как очень хорошая, а во второй группе как хорошая.

Таким образом, в лечении хронического УГХ целесообразно использовать доксциклина моногидрат в сочетании с Вобэнзим Плюс. Вобэнзим Плюс усиливает терапевтическую эффективность антибактериальных средств на 19,0% при хроническом течении *C. trachomatis* и существенно снижает риск развития побочного действия антибиотиков.

Но особый интерес представили результаты оценки эффективности системной энзимотерапии на состояние иммунных реакций при хламидийной инфекции.

Известно, что экзогенные протеиназы, взаимодействуя в крови с  $\alpha 2$ -макроглобулином, могут влиять на метаболизм биологически активных веществ, выделяющихся в очаге воспаления. В их числе - низкомолекулярные пептиды с кининоподобным действием (брадикинин, лейкокинины), интерлейкины, являющиеся медиаторами воспаления. Последние накапливаются в месте повреждения тканей и вызывают повышение проницаемости сосудов, миграцию лейкоцитов и др. [30, 31]. Протеолитические ферменты в комплексе с  $\alpha 2$ -макроглобулином способны расщеплять указанные пептиды в очаге воспаления, что может быть одним из механизмов противоотечного и противовоспалительного действия системной энзимотерапии [32, 33, 34].

При оценке изменения содержания  $\alpha 2$ -МГ в динамике системной энзимотерапии (Вобэнзим Плюс) было обнаружено его достоверное снижение в крови больных УГХ (рис. 9).

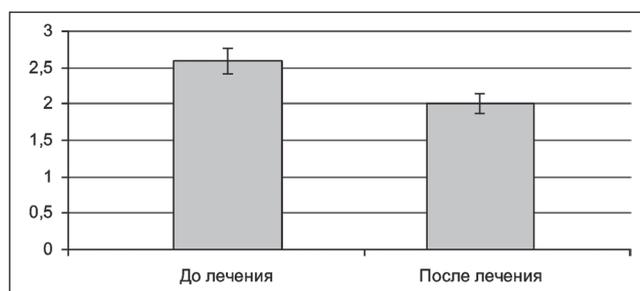


Рисунок 9 – Влияние системной энзимотерапии (Вобэнзим Плюс) на содержание в сыворотке крови  $\alpha 2$ -МГ (мг/л) у больных УГХ

Кроме этого, результаты системной энзимотерапии свидетельствуют о ее благоприятном влиянии на содержание в сыворотке крови цитокинов:  $\gamma$ -ИНФ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6 (табл. 3).

Таблица 3 – Влияние СЭТ (Вобэнзим Плюс) на содержание в сыворотке крови цитокинов и  $\alpha 2$ -МГ у больных УГХ (n=84)

Показатели	До энзимотерапии	После энзимотерапии
$\gamma$ -ИНФ пкг/мл	28,9 $\pm$ 4,15	48,1 $\pm$ 3,39*
ИЛ-1 $\beta$ пкг/мл	121,5 $\pm$ 10,98	79,2 $\pm$ 3,98*
ИЛ-4 пкг/мл	79,6 $\pm$ 11,92	59,6 $\pm$ 8,78
ИЛ-6 пкг/мл	41,6 $\pm$ 3,42	34,2 $\pm$ 5,22
$\alpha 2$ -МГ мг/л	2,59 $\pm$ 0,21	2,01 $\pm$ 0,11*

Примечание: \* $p < 0,05$ ; n – число тестированных

Так, было установлено достоверное повышение содержания  $\gamma$ -ИНФ и снижение содержания ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ ), отмечена тенденция к снижению содержания ИЛ-6. Содержание в крови ИЛ-4 не менялось на фоне терапии.

Таким образом, полученные результаты, по всей вероятности, отражают факт уменьшения активности Th-2 типа клеточного звена системы иммунитета у больных УГХ, получающих терапию Вобэнзим Плюс.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Обобщая полученные результаты, можно заключить следующее:

**Во-первых**, одним из патогенетических механизмов хламидийной инфекции является дисбаланс цитокинового профиля, что проявляется в повышении уровня цитокинов класса Th-2 (ИЛ-6) и снижении активности Th-1 ( $\gamma$ -ИНФ) в организме больных УГХ. При преимущественной продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) динамика УГХ приобретает хронический характер.

Считается, что ведущую роль в патогенезе *C. trachomatis* играют иммунопатологические механизмы [12-18, 35, 36]. Обобщая исследования по вопросам иммунопатологических механизмов развития *C. trachomatis* в организме человека от локального воспаления до системного ответа, можно в общих чертах представить единую схему патогенеза УГХ, что представляет не только научный интерес, но и позволяет определить ряд важных положений, необходимых в разработке патогенетически обоснованной терапии.

Из-за способности *C. trachomatis* ингибировать слияние фагосом с лизосомами фагоцитоз при УГХ считается непродуктивным, поскольку рост *C. trachomatis* в моноцитах приостанавливается в промежуточном состоянии на стадии между элементарными и ретикулярными тельцами. На этом этапе в цитоплазме моноцитов обнаруживается липополисахарид клеточной стенки и отсутствует основной белок наружной мембраны (Momp) *C. trachomatis* [12-18, 35, 36]. Макрофаги предъявляют Т-хелперам липополисахаридный антиген и не предъявляют основной протективный антиген *C. trachomatis* Momp. Следовательно, иммунный ответ формируется на вариабельный липополисахарид и оказывается неспецифическим по отношению к *C. trachomatis*.

Развитие противоинфекционных реакций организма в ответ на внедрение *C. trachomatis* включает в себя несколько этапов: распознавание антигена, его презентация, индукция гуморального иммунного ответа, активация Т-лимфоцитов (CD4 и CD8) и моноцитов/макрофагов, миграция иммунных клеток, контролируемая различными цитокиновыми реакциями [12-18, 35-36].

Вся совокупность клеточных реакций элиминации антигена, вовлекающих макрофаги, Т-лимфоциты и нейтрофильные фагоциты, при которых нет необходимости в пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов, может считаться первой фазой иммунного ответа. Она тесно связана со следующей - второй фазой, которая начинается на уровне пролиферирующих Т-лимфоцитов и определяет основное направление в последующих реакциях организма на патоген, когда начинают включаться клеточные или гуморальные пути иммуногенеза. Первая фаза иммунного ответа постоянно функционирует и является, по-видимому, основной немедленной реакцией организма при невысоких нагрузках патогена. Она включается сразу же после распознавания антигена. Ее участниками являются иммунные эффекторы, дифференцированные к данному моменту, но, с другой стороны, именно она создает базис для последующих иммунных реакций. Вторая фаза начинается с пролиферации и дифференцировки Th лимфоцитов (CD4) на субпопуляции, регулирующие, главным образом, клеточные (Th-1) или гуморальные (Th-2) реакции иммунитета, развивается позднее [31].

Первая фаза специфического защитного иммунного ответа начинается с активации целого комплекса цитокинов (интерлейкинов, интерферонов, молекул адгезии и др.), то есть в целом характеризуется активацией моноцитарно-макрофагальной фазы. Особая значимость в этой фазе придается состоянию провоспалительных интерлейкинов и, в частности, ИЛ-1 [30]. Индукция синтеза ИЛ-1 при УГХ может быть вызвана целым рядом биологически активных веществ, главными из которых являются компоненты клеточных стенок *C. trachomatis* [36]. В продукции ИЛ-1 принимают участие до 90% моноцитов периферической крови человека и до 40-60% тканевых макрофагов [30].

Полученные данные свидетельствуют, что содержание ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови у больных УГХ значительно превышает аналогичные параметры у практически здоровых

людей. Следовательно, формирование хронических иммунопатологических процессов у человека при УГХ может сопровождаться повышением уровня ИЛ-1 $\beta$  вследствие активации иммунной системы. ИЛ-1 является главным медиатором развития местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма.

Именно с этой точки зрения становятся понятными всё его, на первый взгляд, необъяснимое разнообразие биологические функций при УГХ: стимуляция развития целого комплекса защитных реакций организма, направленных на ограничение распространения инфекции, элиминацию внедрившихся микроорганизмов и восстановление целостности поврежденных тканей. Конечно, эти реакции чрезвычайно сложны и многообразны.

В регуляции воспалительного ответа принимают участие помимо ИЛ-1 и другие цитокины, а также биологически активные вещества, с которыми действие ИЛ-1 тесно связано. За счет конститутивной экспрессии своих рецепторов ИЛ-1 очень быстро активирует практически все типы клеток, участвующих в формировании локальной воспалительной реакции, включая фибробласты, эндотелий, резидентные макрофаги и все типы лейкоцитов крови [30]. Помимо стимуляции выхода нейтрофилов в очаг воспаления он вызывает их активацию, усиливая адгезию, хемотаксис, фагоцитоз и продукцию свободных форм кислорода. Подтверждением активации нейтрофильных гранулоцитов периферической крови являются собственные данные о достоверном увеличении содержания ЛФ в сыворотке у больных УГХ в 2,37 раза по сравнению с аналогичным показателем в группе практически здоровых лиц. Данные корреляционного анализа засвидетельствовали наличие значимой положительной связи между уровнем ИЛ-1 $\beta$  и ЛФ ( $r = +0,67$ ) при УГХ.

Важнейшее свойство ИЛ-1 - стимуляция пролиферации преактивированных антигеном зрелых Т-лимфоцитов. ИЛ-1 может усиливать пролиферацию обоих типов Th клонов, но сам ИЛ-1 не является ростовым фактором Т-лимфоцитов. Его действие заключается в индукции синтеза специфических ростовых факторов, в первую очередь ИЛ-2 и ИЛ-4, и усилении экспрессии их рецепторов. Лимфоцитактивирующее действие ИЛ-1 распространяется и на В-лимфоциты [30]. Это является необходимым для последующего развития специфической фазы иммунного ответа при УГХ.

Иммунный ответ организма при *C. trachomatis* носит преимущественно Th-1 характер и ему принадлежит решающая роль в выздоровлении [35, 36]. Чрезвычайно важным компонентом этого является  $\gamma$ -ИФН, стимулирующий экспрессию целого ряда молекул, необходимых для развития специфического защитного иммунного ответа при УГХ. Анализ содержания  $\gamma$ -ИФН показал, что его уровень в сыворотке крови больных УГХ в 1,64 раза ниже, чем у практически здоровых лиц. Хотя известно, что высокие уровни  $\gamma$ -ИФН ингибируют рост *C. trachomatis*, а низкие, наоборот, индуцируют развитие морфологически aberrантных форм включений [37, 38, 39].

С позиций сегодняшнего дня можно утверждать, что активация неспецифических клеточных реакций иммунитета и регуляция эффекторов в иммунном ответе, по-видимому, - основная функция  $\gamma$ -ИФН в организме при УГХ. Это

связано с его способностями усиливать экспрессию антигенов клеточных мембран *C. trachomatis*, включая антигены главного комплекса гистосовместимости I и II классов, Fc-рецепторы, что приводит к активации не только макрофагов, но и фибробластов и эпителиальных клеток, а также происходит стимуляция синтеза ИЛ-1, ИЛ-2 и Ig [16, 17, 18]. Повышенный синтез  $\gamma$ -ИФН ингибирует дифференцировку и пролиферацию Th2, приводя к доминированию ответа Th-1, а ИЛ-4 совместно с ИЛ-10 угнетает продукцию  $\gamma$ -ИФН Th-1, что приводит к преобладанию ответа Th2.

В целом, можно сказать, что уровни цитокинов в плазме крови отражают текущее состояние работы иммунной системы и развития защитных реакций, т.е. синтез цитокинов клетками организма *in vivo*. В то же время цитокиновый дисбаланс между Th1 и Th2 определяет направление нарушений иммунного ответа при *C. trachomatis* [16, 17, 18].

Полученные данные свидетельствуют о значительном повышении у больных УГХ концентраций основных провоспалительных интерлейкинов по сравнению с противовоспалительными интерлейкинами и нормативными значениями. Так, если уровень ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в сыворотке крови больных УГХ был в 2-3 раза выше нормы, то прирост ИЛ-4 составил всего лишь 65,4%. Аналогичная закономерность в дисбалансе Th-1 и Th-2 типов цитокинов в организме при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях органов репродукции отмечается целым рядом исследователей [16, 17, 18].

Определение механизмов иммунитета путем комбинации антител и CD4 (+) Т-клеток является основой для разработки эффективной антихламидийной вакцины. Использование *C. muridarum* инфекции на модели мышей, которая воспроизводит многие черты инфекции *C. trachomatis* у человека, ранее продемонстрировало существенную роль  $\gamma$ -ИФН для создания иммунитета к хламидийной инфекции. Оказалось, что одни только антитела не обладают защитным эффектом. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что антитело-опосредуемый иммунитет, по крайней мере в отношении *C. trachomatis*, зависит от активации популяции эффекторных CD4 (+) Т-клеток в тканях половых путей. Одним из ключевых компонентов защитной реакции антител является  $\gamma$ -ИФН, причём его протективная функция не зависит от класса иммуноглобулинов [16].

В молекулярно-генетическом исследовании был определен однонуклеотидный полиморфизм гена, кодирующего синтез  $\gamma$ -ИФН (rs2430561) в позиции +874 у женщин, обратившихся к гинекологу. Т-аллельный вариант, связанный с повышенным уровнем продукции  $\gamma$ -ИФН, обнаружен у 36,2% *C. trachomatis*-негативных женщин, в отличие от 18,4% у женщин, которые инфицированы этим микроорганизмом ( $p = 0,0415$ ). Таким образом, наличие аллеля Т в положении +874 в гене, кодирующем  $\gamma$ -ИФН, связано с уменьшенной вероятностью хламидийной инфекции шейки матки [17].

В недавнем обзоре, посвящённом иммунитету, иммунопатологии и современным проблемам разработки вакцины против передающейся половым путем *C. trachomatis*, показано, что защитный иммунитет к хламидийной инфекции в значительной степени опосредован активностью Th1 Т-клеток, продуцирующих  $\gamma$ -ИФН, который необходим, чтобы предотвратить распространение инфекции [18].

Плейотропность цитокинов и их активное участие во взаимоотношениях иммунокомпетентных клеток с гомеостатическими системами при *C. trachomatis* во многом определяет состояние общих механизмов противoinфекционной защиты организма. В частности, это может быть связано с активностью нейтрофильных гранулоцитов крови, с их способностью синтезировать ЛФ, обладающего высоким антипаразитарным, антивирусным и антибактериальным действием, а также способного выступать в качестве протеазного ингибитора и прокоагулянтного фактора [26].

При анализе уровня ЛФ было установлено, что его содержание в сыворотке крови больных УГХ достоверно превышает в 2,37 раза аналогичный.

Высокий уровень ЛФ, по всей вероятности, может являться отражением активности местного воспаления при *C. trachomatis*. Данные корреляционного анализа косвенно подтвердили это, засвидетельствовав наличие тесных положительных связей между уровнем ИЛ-1 $\beta$  и ЛФ ( $r=+0,67$ ,  $p < 0,05$ ), ИЛ-6 и ЛФ ( $r=+0,59$ ,  $p < 0,05$ ) в крови у больных УГХ.

**Во-вторых**, снижение при УГХ резервной возможности системы протеолитических ферментов с последующим увеличением уровня  $\alpha 2$ -МГ в крови способствует не только нарушению регуляции процессов локального воспаления, но и формированию иммунных расстройств на различных уровнях организма.

При трактовке полученных результатов необходимо было учитывать тот факт, что высокое содержание цитокинов в организме при воспалении может быть связано не только с высокой активностью иммунокомпетентных клеток противoinфекционной защиты (В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, макрофагов и др.), но и с целым рядом метаболических процессов, в том числе в системе протеолитических ферментов/антипротеазы. Установлено, что  $\alpha 2$ -МГ принимает активное участие в регуляции цитокинов [27, 28], поэтому представляется интересным оценка его уровня в крови у больных УГХ.

При анализе содержания  $\alpha 2$ -МГ в сыворотке крови больных УГХ было установлено, что его величина достоверно, в 1,36 раза, превышает аналогичные величины в группе практически здоровых лиц ( $2,59 \pm 0,21$  мг/л и  $1,9 \pm 0,47$  мг/л,  $p < 0,001$ ).

В настоящее время известно, что  $\alpha 2$ -МГ влияет на многие реакции системы иммунитета: тормозит ответ клеток на воздействие ряда мутагенов, связывает ионы металлов, липополисахариды, стимулирует лимфоцитоз и гранулоцитоз, но одной из главных функций является его неспецифическая протеаза-связывающая способность [27, 28].

Известно, что экзогенные протеиназы, взаимодействуя в крови с  $\alpha 2$ -МГ, могут влиять на метаболизм биологически активных пептидов, выделяющихся в очаге воспаления (брадикинин, лейкокинины, интерлейкины и др). Последние накапливаются в месте повреждения тканей, вызывают повышение проницаемости сосудов, миграцию лейкоцитов [27, 28]. Протеолитические ферменты в комплексе с  $\alpha 2$ -МГ способны расщеплять эти пептиды в очаге воспаления.

Таким образом, высокий уровень  $\alpha 2$ -макроглобулина в крови больных УГХ является отражением патологического изменения динамического равновесия в системе протеиназы

/ антипротеиназы, что способствует нарушению регуляции цитокинов и активности протеолитических реакций в организме.

**В-третьих**, при хроническом течении УГХ наиболее целесообразно использовать (в качестве базисной патогенетической терапии) системную энзимотерапию (Вобэнзим Плюс). Воздействие системной энзимотерапии на иммунные реакции при *C. trachomatis* способствует усилению активности Th-1 класса цитокинов ( $\gamma$ -ИНФ) и снижению уровня  $\alpha 2$ -МГ и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) в крови. Системная энзимотерапия позволяет значительно усилить эффективность антибиотикотерапии и снизить риск развития побочных эффектов.

Теоретическая аргументация патофизиологических механизмов нарушений во взаимодействии важнейших функциональных систем позволила обосновать и апробировать в клинике новые концептуальные подходы к терапии, с учетом уровня и конкретных нарушений в универсальных системах регуляции гомеостаза.

Полученные результаты по действию системной энзимотерапии (Вобэнзим Плюс) на патогенез иммуновоспалительного процесса и систему протеолиза обосновывают ее применение у больных с хламидийной инфекцией. Многогранный спектр лечебного действия системной энзимотерапии делает особенно перспективным ее применение в венерологии, гинекологии, урологии, поскольку преобладающее большинство заболеваний, связанных с нарушением репродуктивной функции человека, - это хроническая патология, часто протекающая на фоне дисфункций различных органов и систем (иммунной, нервной, эндокринной и др.). Сочетанная сопутствующая патология требует комплексного лечения, что нередко обуславливает «лекарственную перегруженность» больных. В то время как патогенетические механизмы многих заболеваний органов репродукции могут служить точками для терапевтического воздействия системной энзимотерапии.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что урогенитальная хламидийная инфекция характеризуется не только местными проявлениями со стороны мочеполовых органов, но и сопровождается патологическими процессами, в которые вовлечены универсальные системы регуляции гомеостаза, ответственные за защитные реакции организма от инфекции и функционирование его в условиях инфекционного процесса на системном уровне.

От состоятельности и типа реактивности универсальных систем регуляции больных зависит исход динамического взаимодействия между микро- и макроорганизмом, а следовательно, и эффективность тех или иных терапевтических мероприятий.

Теоретическая аргументация патофизиологических механизмов нарушений во взаимодействии важнейших функциональных систем позволила обосновать и апробировать в клинике новые концептуальные подходы к терапии, с учетом уровня и конкретных нарушений в универсальных системах регуляции защитного гомеостаза.

## ВЫВОДЫ

1. Одним из патогенетических механизмов хламидийной инфекции является дисбаланс цитокинового профиля, что

проявляется в повышении уровня цитокинов класса Th-2 (интерлейкина-6) и снижении класса Th-1 ( $\gamma$ -интерферона) в организме больных УГХ. При преимущественной продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6) динамика хламидийной инфекции приобретает хронический характер. Достоверное снижение уровня  $\gamma$ -интерферона в крови больных свидетельствует о неполном развитии при хламидийной инфекции защитного иммунного ответа. При этом отмечается высокий уровень лактоферрина, что указывает на активность местного воспаления при урогенитальной хламидийной инфекции.

2. Снижение при УГХ резервной возможности системы протеиназы/антипротеиназы с последующим увеличением уровня  $\alpha$ 2-МГ в крови способствует не только нарушению регуляции процессов локального воспаления, но и формированию системных иммунных расстройств.

3. Воздействие системной энзимотерапии (Вобэнзим Плюс) на иммунные реакции при хламидийной инфекции способствует усилению активности Th-1 класса цитокинов ( $\gamma$ -интерферон) и снижению уровня  $\alpha$ 2-МГ и провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6) в крови. Системная энзимотерапия позволяет значительно усилить эффективность антибиотикотерапии и снизить риск развития побочных эффектов.

#### **Прозрачность исследования**

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.*

*Статья опубликована при поддержке компании «MUCOS Pharma».*

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections. Overview and Estimates. – Geneva: WHO; 2010.
- Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. MMWR // Recommendations and Reports. – 2015. – Vol. 64. – No. 3. – P. 78-82
- European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. [http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID\\_Treatment\\_GuidelinesEurope2015v5.pdf](http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID_Treatment_GuidelinesEurope2015v5.pdf).
- Хрянин А.А., Решетников О.В. Хламидийная инфекция: от науки к практике. – Киев: Издательство ООО Тетрис-принт; 2012. – 180 с.
- Кулаков В.И., Серов В.Н., Абакарова П.Р. и др. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. – М.: Литтера, 2006. – 1152 с.
- Акушерство: национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – 2-е изд. Перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
- Ранние сроки беременности / Под ред. В.Е. Радзинского, и соавт. – М.: Status Praesens, 2009
- Хрянин А.А., Решетников О.В., Кривенчук Н.А., Гушчин А.Е., Алаева О.А. Хламидиоз у женщин: сопоставление разных методов диагностики, факторы риска и клинические проявления // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – №2. – С. 40-43
- Хрянин А.А., Решетников О.В. Распространенность вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов в Сибири: популяционное исследование // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2008. – №1. – С. 9-13
- Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2005. – 304 с.
- Кузьмин В.Н., Мурриева Г.А. Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов // Лечащий врач. – 2013. – №6. – С. 60-62
- Хрянин А.А., Сафронов И.Д., Ефремов А.В. Иммунологические нарушения при хроническом течении урогенитальной хламидийной инфекции // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – №2. – С. 71-75
- Beatty W.L., Morrison R.P., Byrne G.I. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. Microbiology Reviews 1994; 58:686-699.
- Brunham R.C. Human immunity to chlamydiae. In R. S. Stephens (ed.), Chlamydia: intracellular biology, pathogenesis, and immunity. – Washington: ASM Press, 1999. – P. 211-238
- Levine W.C., Pope V., Tambe P. Increase in endocervical CD4 lymphocytes among women with nonulcerative sexually transmitted diseases // J Infect Dis. – 1999. – Vol. 177. – P. 167-174
- Naglak E.K., Morrison S.G., Morrison R.P. IFN $\gamma$  is required for optimal antibody-mediated immunity against genital Chlamydia infection // Infect Immun. – 2016. – Vol. 84(11). – P. 3232-3242
- Eleutério J. Jr, Teles R.A., Linhares I.M., Normand N., Witkin S.S. Interferon-gamma gene polymorphism influences the frequency of a Chlamydia trachomatis cervical infection in young women // Int J STD AIDS. – 2015. – Vol. 26(13). – P. 960-964 doi: 10.1177/0956462414563627.
- Rey-Ladino J., Ross A.G., Cripps A.W. Immunity, immunopathology, and human vaccine development against sexually transmitted Chlamydia trachomatis // Hum Vaccin Immunother. – 2014. – Vol. 10(9). – P. 2664-2673. doi: 10.4161/hv.29683
- Хрянин А.А., Решетников О.В. Интерферон-гамма: новые горизонты терапии // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – №3-4. – С. 3-8
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М., 1998. – 459 с.
- Константинова Н.А., Лаврентьев В.В., Побединская Л.К. Определение концентрации и молекулярной массы циркулирующих иммунных комплексов // Лабораторное дело. – 1986. – No. 3. – С. 161-164
- Веремеенко Н.К., Волохонская Л.И. Определение  $\alpha$ <sub>2</sub>-макроглобулина в сыворотке крови человека и его клиническое значение // Лабораторное дело. – 1969. – №7. – С. 394-397
- Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунологическая активность: лекция // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – №11. – С. 21-32
- Loomis W.P., Starnbach M.N. T cell responses to Chlamydia trachomatis // Curr Opin Microbiol. – 2002. – No. 5. – P. 87-91
- Balkwill F. Cytokine Cell Biology. – England, Oxford: Oxford University Press, 2001. – 272 p.

- 26 Brock J.H. The physiology of lactoferrin // *Biochem Cell Biol.* – 200. – Vol. 80. – P. 1-6
- 27 James K. Interactions between cytokines and alpha 2-macroglobulin // *Immunol Today.* – 1990. – Vol. 11. – P. 163-166
- 28 LaMarre J., Wollenberg G.K., Gonias S.L., Hayes M.A. Cytokine binding and clearance properties of proteinase-activated alpha 2-macroglobulins // *Lab Invest.* – 1991. – Vol. 65. – P. 3-14
- 29 LaMarre J., Wolf B.B., Kittler E.L. et al. Regulation of macrophage alpha 2-macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein by lipopolysaccharide and interferon-gamma // *J Clin Invest.* – 1993. – Vol. 91. – P. 1219-1224
- 30 Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека // *Иммунология.* – 1998. - №3. – С. 9–17
- 31 Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // *Иммунология.* – 1997. - №5. – С. 7-14
- 32 Репина М.А. Системная энзимотерапия в акушерстве и гинекологии. Лекция. - СПб, 1996. – 42 с.
- 33 Desser L., Rehberger A., Paukovits W. Proteolytic enzymes and amylase induce cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells in vitro // *Cancer biotherapy.* – 1994. – Vol. 9. – P. 253-263
- 34 Lehmann P.V. Immunomodulation by proteolytic enzymes // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1996. – Vol. 11. – P. 682-691
- 35 Mabey D.C. Immunology of chlamydial infections. In *Pros Meet Eur Soc Chlam Res Helsinki, 2000.* – P. 157-160
- 36 Yang X. Role of cytokines in Chlamydia trachomatis protective immunity and immunopathology // *Curr Pharm Des.* – 2003. – Vol. 9. – P. 67-73
- 37 Ito J.I., Lyons J.M. Role of gamma interferon in controlling murine chlamydial genital tract infection // *Infect Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 5518–5521
- 38 Morrison R.P. Differential sensitivities of Chlamydia trachomatis strains to inhibitory effects of gamma interferon // *Infect Immun.* – 2000. – Vol. 68. – P. 6038–6040
- 39 Perry L.L., Feilzer K., Caldwell H.D. Immunity to *Chlamydia trachomatis* is mediated by T helper 1 cells through IFN- $\gamma$ -dependent and -independent pathways // *J Immunol.* – 1997. – Vol. 8. – P. 344–3352
- REFERENCES**
- 1 World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections. Overview and Estimates. Geneva: WHO; 2010
- 2 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR. Recommendations and Reports.* 2015;64(3):78-82
- 3 European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. Available from: [http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID\\_Treatment\\_GuidelinesEurope2015v5.pdf](http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID_Treatment_GuidelinesEurope2015v5.pdf).
- 4 Khryanin AA, Reshetnikov OV. *Khlamidijnaya infektsiya: ot nauki k praktik* [Chlamydial infection: from science to practice]. Kiev: Publishing House Tetris-print; 2012. P. 180
- 5 Kulakov VI, Serov VN, Abakarova PR, et al. *Ratsional'naya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii: Ruk. dlya praktikuyushchikh vrachev / Pod obshch. red. V.I. Kulakova, V.N. Serova* [Rational pharmacotherapy in obstetrics and gynecology: Hand. for practicing doctors / Under total. Ed. IN AND. Kulakov, V.N. Serov]. Moscow: Litterra; 2006. P. 1152
- 6 *Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo / Pod red. G.M. Savel'evoy, G.T. Su-khikh, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo.* – 2-e izd. *Pererab. i dop.* [Obstetrics: national leadership / Ed. G.M. Savelieva, G.T. Su-hih, V.N. Serova, V.E. Radzinsky. - 2 nd ed. *Pererab. and additional*]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015
- 7 *Rannie sroki beremennosti / Pod red. V.E. Radzinskogo, i soavt.* [Early pregnancy, Ed. V.E. Radzinsky, and co-workers]. Moscow: Status Praesens; 2009
- 8 Khryanin AA, Reshetnikov OV, Krivenchuk NA, Gushchin AE, Alaeva OA. Chlamydia in women: a comparison of different diagnostic methods, risk factors and clinical manifestations. *Vestnik dermatologii i venerologii = Herald of Dermatology and Venereology.* 2006;2:40-3 (In Russ.)
- 9 Khryanin AA, Reshetnikov OV. The prevalence of the herpes simplex virus of the 1st and 2nd types in Siberia: a population study. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases.* 2008;1:9-13 (In Russ.)
- 10 Sidelnikova VM. *Privychnaya poterya beremennosti* [Habitual loss of pregnancy]. Moscow: Triada-X; 2005. P. 304
- 11 Kuzmin VN, Murrieva GA. The role of nonspecific urogenital infections in the pathogenesis of spontaneous preterm birth. *Lechashchiy vrach = Therapist.* 2013;6:60–2 (In Russ.)
- 12 Khryanin AA, Safronov ID, Efremov AV. Immunological disorders in chronic course of urogenital chlamydial infection. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases.* 2009;2:71-5 (In Russ.)
- 13 Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiology Reviews.* 1994;58:686-99
- 14 Brunham RC. Human immunity to chlamydiae. In R. S. Stephens (ed.), *Chlamydia: intracellular biology, pathogenesis, and immunity.* Washington: ASM Press; 1999. P. 211–38
- 15 Levine WC, Pope V, Tambe P. Increase in endocervical CD4 lymphocytes among women with nonulcerative sexually transmitted diseases. *J Infect Dis.* 1999;177:167–74
- 16 Naglak EK, Morrison SG, Morrison RP. IFN $\gamma$  is required for optimal antibody-mediated immunity against genital Chlamydia infection. *Infect Immun.* 2016;84(11):3232-42
- 17 Eleutério J. Jr, Teles RA, Linhares IM, Normand N, Witkin SS. Interferon-gamma gene polymorphism influences the frequency of a Chlamydia trachomatis cervical infection in young women. *Int J STD AIDS.* 2015;26(13):960-4. doi: 10.1177/0956462414563627.
- 18 Rey-Ladino J, Ross AG, Cripps AW. Immunity, immunopathology, and human vaccine development against sexually transmitted Chlamydia trachomatis. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(9):2664-73. doi: 10.4161/hv.29683
- 19 Khryanin AA, Reshetnikov OV. Interferon-gamma: new horizons of therapy. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy.* 2016;3-4:3-8 (In Russ.)
- 20 Glanz S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Medico-biological statistics]. Moscow; 1998. P. 459
- 21 Konstantinova NA, Lavrentiev VV, Pobedinskaya LK.

Determination of the concentration and molecular weight of circulating immune complexes. *Laboratornoe delo = Laboratory work*. 1986;3:161-4 (In Russ.)

22 Veremeenko NK, Volokhonskaya LI. Determination of 2-macroglobulin in human serum and its clinical significance. *Laboratornoe delo = Laboratory work*. 1969;7:394-7 (In Russ.)

23 Kashkin KP. Cytokines of the immune system: basic properties and immunological activity: lecture. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostics*. 1998;11:21-32 (In Russ.)

24 Loomis WP, Starnbach MN. T cell responses to Chlamydia trachomatis. *Curr Opin Microbiol*. 2002;5:87-91

25 Balkwill F. Cytokine Cell Biology. England, Oxford: Oxford University Press; 2001. P. 272

26 Brock JH. The physiology of lactoferrin. *Biochem Cell Biol*. 2000;80:1-6

27 James K. Interactions between cytokines and alpha 2-macroglobulin. *Immunol Today*. 1990;11:163-6

28 LaMarre J, Wollenberg GK, Gonias SL, Hayes MA. Cytokine binding and clearance properties of proteinase-activated alpha 2-macroglobulins. *Lab Invest*. 1991;65:3-14

29 LaMarre J, Wolf BB, Kittler EL, et al. Regulation of macrophage alpha 2-macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein by lipopolysaccharide and interferon-gamma. *J Clin Invest*. 1993;91:1219-24

30 Simbirtsev AS. Biology of the human interleukin-1 family. *Immunologiya = Immunology*. 1998;3:9-17 (In Russ.)

31 Yarin AA. System of cytokines and the principles of its functioning in the norm and in pathology. *Immunologiya = Immunology*. 1997;5:7-14 (In Russ.)

32 Repina MA. *Sistemnaya enzimoterapiya v akusherstve i ginekologii*. Lektsiya [Systemic enzyme therapy in obstetrics and gynecology. Lecture]. St. Petersburg; 1996. P. 42

33 Desser L, Rehberger A, Paukovits W. Proteolytic enzymes and amylase induce cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Cancer biotherapy*. 1994;9:253-63

34 Lehmann PV. Immunomodulation by proteolytic enzymes. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1996;11:682-91

35 Mabey DC. Immunology of chlamydial infections. In Pros Meet Eur Soc Chlam Res Helsinki; 2000. P. 157-60

36 Yang X. Role of cytokines in *Chlamydia trachomatis* protective immunity and immunopathology. *Curr Pharm Des*. 2003;9:67-73

37 Ito JI, Lyons JM. Role of gamma interferon in controlling murine chlamydial genital tract infection. *Infect Immun*. 1999;67:5518-21

38 Morrison RP. Differential sensitivities of *Chlamydia trachomatis* strains to inhibitory effects of gamma interferon. *Infect Immun*. 2000;68:6038-40

39 Perry LL, Feilzer K, Caldwell HD. Immunity to *Chlamydia trachomatis* is mediated by T helper 1 cells through IFN- $\gamma$ -dependent and -independent pathways. *J Immunol*. 1997;8:344-52

#### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

##### А.А. ХРЯНИН

Ресей Денсаулық сақтау министрлігінің «Новосібір мемлекеттік медицина университеті» федералды мемлекеттік бюджеттік білім беру мекемесі, Новосібір қ., Ресей,

«Акушер-гинекологтар және дерматовенерологтар қауымдастығы» РАҚ, Новосібір қ., Ресей

#### УРОГЕНИТАЛЬДЫ ХЛАМИДИЙЛЫҚ ИНФЕКЦИЯ КЕЗІНДЕ ИММУНДЫҚ РЕАКЦИЯЛАРДЫҢ ЖАҒДАЙЫНА ЖҮЙЕЛІ ЭНЗИМОТЕРАПИЯНЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ

**Өзектілігі.** Хламидийлық инфекция (*Chlamydia trachomatis*) кіші жамбас органдарының қабыну ауруларының негізгі этиологиялық агенті болып табылады, оның созылмалы түрде болуы репродуктивті денсаулыққа жайсыз ықпал етіп, бірқатар елеулі асқинуларға әкеп соғады, оның ішінде қайталама бедеулік, жатырдан тыс жүктілік, жүктіліктің үзілуі, эпидидимиттер, простатиттер және басқасы. Урогенитальды хламидиозды (УГХ) жалпы инфекциялық процесс тұрғысынан зерттеп, арудың созылмалы түрлерін дамытуға ықпал етуші патогенетикалық факторларды анықтау қажет болды.

**Зерттеудің мақсаты.** Иммунологиялық бұзушылықтардың сипатын анықтау (циркуляциялаушы иммундық кешендер деңгейі негізінде,  $\gamma$ -интерферон (ИФН), интерлейкин-1 $\beta$ , 4, 6 және лактоферрин) және УГХ науқастардың протеиназа/антипротеиназасының ( $\alpha$ 2-макроглобулиннің деңгейі бойынша) протеолитикалық жүйесін анықтау және осы ауру кезіндегі жүйелі энзимотерапияның патогенетикалық негіздемесін беру.

**Материал және әдістері.** Бірінші клиникалық топ (42 адам) баламалы этиотропты антибактериальды терапияны жүйелі энзимотерапия шеңберінде алып келді, Вобэнзим плюс тәулігіне екі рет 3 дражеден тағайындалды (тамаққа дейін 30 мин.), 14 күн.

Екінші клиникалық топ (42 адам) тек антибактериальды терапия алып келді (доксциклин моногидраты), бірінші клиникалық топтағы доза мөлшерінде.

**Зерттеу нәтижелері.** Жүргізілген зерттеу нәтижесінде анықталғандай, жүйелі энзимотерапияның (Вобэнзим Плюс) хламидийлық инфекция кезінде иммунды реакцияларға ықпалы Th-1 кластағы цитокиндердің ( $\gamma$ -интерферон) белсенділігінің артуына және қанда  $\alpha$ 2-МГ мен қабынуға қарсы цитокиндердің (интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6) төмендеуіне әсер етеді.

**Қорытынды.** Жүйелі энзимотерапия антибиотикотерапия тиімділігін елеулі арттырып, жанама әсерлердің дамуы тәуекелділігін азайтуға мүмкіндік бермек. Созылмалы УГХ үшін доксициклин моногидратын Вобэнзим Плюспен бірге пайдаланған орынды. Вобэнзим Плюс антибактериальды құралдардың терапевтикалық тиімділігін *C. trachomatis* созылмалы кезінде 19 пайызға арттырады және антибиотиктердің жанама әсерінің даму тәуекелділігін елеулі түрде азайтады.

**Негізгі сөздер:** *Chlamydia trachomatis*, иммунологиялық бұзылыстар, жүйелі энзимотерапия, Вобэнзим плюс.

#### SUMMARY

##### A.A. KHRYANIN

Federal state budget educational institution "Novosibirsk State, Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk c., Russia,

RPO "Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenerologists", Novosibirsk c., Russia

#### EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF SYSTEMIC ENZYME THERAPY ON THE STATE OF IMMUNE REACTIONS IN UROGENITAL CHLAMYDIAL INFECTIONS

**Relevance.** Chlamydia infection (*Chlamydia trachomatis*) is the main etiological agent of inflammatory diseases of the pelvic organs, the chronic course of which adversely affects reproductive health and causes a number of serious complications: secondary infertility, ectopic and interrupted pregnancy, epididymitis, prostatitis, etc. There was a need for a comprehensive study of urogenital chlamydiosis (UGCh) from the point of view of the general infectious inflammatory process, elucidation of pathogenetic factors contributing to chronic disease.

**Purpose of the study.** Identify the nature of immunological disorders (by the level of circulating immune complexes, IFN- $\gamma$ , interleukin-1 $\beta$ , 4, 6 and lactoferrin) and to determine the state of proteolytic proteinase/antiproteinase system (in terms of  $\alpha$ 2-macroglobulin level)

in patients with UGCh, and also to give pathogenetic justification for systemic enzyme therapy in this disease.

**Material and methods.** The first clinical group (42 people) received adequate etiologic antibacterial therapy against the background of systemic enzyme therapy Wobenzym Plus was prescribed 3 tablets twice a day (30 minutes before meals) for 14 days.

The second clinical group (42 people) received only antibacterial therapy (doxycycline monohydrate) at the same doses as in the first clinical group.

**Results of the study.** As a result of the study, the effect of systemic enzyme therapy (Wobenzym Plus) on immune responses during chlamydial infection contributes to the enhancement of the

activity of Th-1 class of cytokines ( $\gamma$ -interferon) and a decrease in  $\alpha$ 2-MG and pro-inflammatory cytokines (interleukin- $1\beta$ , interleukin-6) in blood.

**Conclusion.** Systemic enzyme therapy can significantly increase the effectiveness of antibiotic therapy and reduce the risk of side effects. In the treatment of chronic UGCh it is advisable to use doxycycline monohydrate in combination with Wobenzym Plus. Wobenzym Plus enhances the therapeutic efficacy of antibacterial agents by 19.0% in the chronic course of *C. trachomatis* and significantly reduces the risk of side effects of antibiotics.

**Key words:** *Chlamydia trachomatis*, immune infirmities, oral enzymes therapy, Wobenzym Plus.

---

Для ссылки: Хрянин А.А. Оценка эффективности системной энзимотерапии на состояние иммунных реакций при урогенитальной хламидийной инфекции // Медицина (Алматы). – 2017. - №11 (184). – С. 35-46

Статья поступила в редакцию 02.10.2017 г.

Статья принята в печать 13.11.2017 г.