

## ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНДУКТОРА ІНТЕРФЕРОНУ АМІКСИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХЛАМІДІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

*Інститут дерматології та венерології АМН України*

Хламідійна інфекція являє собою досить різноманітну групу хвороб (більше 20), спричинених представниками *Chlamydiales*. Її значення в інфекційній патології людини визначається тривалим персистуючим перебігом, при якому поступово розвиваються багатоголишеві ураження систем і органів, і їх медико-соціальними наслідками [8; 14].

Хламідійні інфекції характеризуються тим, що, з одного боку, збудник є внутрішньоклітинною бактерією з «атиповими» властивостями, здатною спричинити імунопатологічні порушення, а з другого — інфекція перебігає на фоні зниження імунологічної реактивності населення. Виходячи із сучасного уявлення про патогенез хламідіозу як інфекції з хронічним перебігом і схильністю до персистенції, зрозуміла необхідність імунотропного лікування як важливого компонента комплексної терапії. У більшості випадків антибіотик пригнічує розмноження хламідій, але кінцева їхня елімінація з організму є результатом діяльності факторів імунітету. Ось чому на фоні пригніченої імунореактивності дієтиотропних препаратів може бути недостатньо ефективною. Очевидно, що оптимальний клінічний ефект досягається тільки за наявності синергізму в дії захисних сил організму й антимікробних лікарських засобів.

При зараженні хламідіозом першою клітиною, що вступає в боротьбу зі збудником, є тканинний макрофаг. Він по-

глинає і перетравлює хламідії, представляючи їхні антигенні пептиди Т- і В-клітинам і ініціюючи тим самим розвиток клітинної та гуморальної відповіді. При цьому макрофаг виділяє цитокіни, що активують фактори неспецифічної резистентності — нейтрофіли, моноцити/макрофаги, НК-клітини, а також діють на Т- і В-лімфоцити, включаючи специфічну імунну відповідь. Таким чином, макрофаги й інші антигенпредставляючі клітини першими ініціюють розвиток неспецифічної резистентності та специфічного імунітету при хламідіозі. Тому для активації протихламідійного імунітету показані засоби, що впливають на клітини моноцитарно-макрофагальної системи. Елімінація хламідій з організму здійснюється, в остаточному підсумку, за допомогою клітин фагоцитарної системи. Тому препаратами вибору при лікуванні хронічних хламідійних інфекцій можуть бути індуктори інтерферонів, що впливають на макрофаги. Індуктори інтерферонів призначають у комплексній терапії одночасно з антибіотиками.

Інтерферони мають здатність інгібувати внутрішньоклітинне розмноження хламідій. Беручи участь в імунних реакціях організму, інтерферони стимулюють неспецифічну цитотоксичність імуноцитів і, крім того, спричиняють експресію молекул HLA у тих популяціях клітин, які, як правило, не експресують ці антигени. У свою чергу, це може стати при-

чиною посилення автоімунної відповіді організму. При використанні індукторів інтерферону такої небезпеки немає, оскільки синтез інтерферонів контролюється механізмами, що забезпечують захист організму від надлишку інтерферону.

Тілорон — дигідрохлорид 2,7-біс[2-(діетиламіно)етокси]-флуоренон-9 — пероральний синтетичний індуктор ендогенного  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -інтерферону, що продукується імунокомпетентними клітинами [9; 12] (рисунок). Тілорон уперше був синтезований у США. Експериментальні дані про противірусну й інтерфероніндукуючу дію тілорону, його активність у відношенні деяких онковірусів стимулювали дослідження властивостей цього імуномодулятора [12]. У середині 70-х років тілорон був синтезований в Україні й дістав назву аміксин [9]. Була встановлена його висока імуномодулювальна активність. За даними деяких авторів, аміксин має здатність включати синтез інтерферонів у певних популяціях клітин і органів, що в деяких випадках дає переваги перед поліклональною стимуляцією імуноцитів екзогенними інтерферонами. Максимальні рівні інтерферону зареєстровані в кишечнику і печінці. У легенях і нирках рівень синтезу інтерферону залишається низьким. Аміксин індукує синтез інтерферону в лейкоцитах людини. Він не індукує синтез інтерферону в культурах фібробластів і В-клітин. Головними продуцентами інтерферону у від-

повідь на введення тілорону є клітини епітелію кишечника, гепатоцити, Т-лімфоцити і гранулоцити. Характерною рисою протизапальної дії аміксину є відсутність впливу на простагландин-синтетазу активність [3].

Аміксин інгібує лізосомальні ферменти, відповідальні за розщеплення глікозаміногліканів, і збільшує активність протеїнкінази в клітинах. Він є інгібітором зворотної транскриптази, що обумовлює протівірусний ефект. Виявлено посилення перекисного окиснення ліпідів у тимоцитах під впливом аміксину і зниження такого в спленоцитах, макрофагах і гепатоцитах. Показано, що аміксин знижує вміст цитохрому Р-450 й інгібує активність монооксигеназ печінки. Під впливом аміксину поліпшується перебіг запального процесу, активуються макрофаги, збільшується кількість протизапальних цитокінів, підвищується секреція лізосомальних ферментів. У експериментах *in vitro* аміксин інгібував ферменти, субстратом яких служила ДНК: ДНК-полімераза, топоізомераза, зворотну транскриптазу. Висловлено припущення про те, що препарат може індукувати проліферацію цитолітичних лімфоцитів так само, як ІЛ-2 [3; 10].

Для медичного застосування аміксин випускається у ви-

гляді таблеток по 0,125 г. При хронічних запальних процесах хламідійної етіології деякі автори рекомендують призначати аміксин одночасно з антибактеріальною терапією по 0,25 г на добу протягом 2 діб, потім по 0,125 г через 48 год протягом 4 тиж [1; 3; 5; 6; 7].

#### Матеріали та методи дослідження

Аміксин був призначений 26 хворим на хронічний хламідіоз усередину за такою методикою: перший день — 250 мг (2 таблетки), другий день — 125 мг (1 таблетка), потім по 125 мг (1 таблетка) 1 раз на три дні. Як етіотропну терапію хворі одержували доксицикліну моногідрат (докси-М) по 0,3 г на добу протягом 15 днів. Середній вік пацієнтів становив 32 роки; чоловіків було 12, жінок — 14. Давність захворювання — від 3 міс до 5 років. У чоловіків був підгострий уретрит, уретро-простатит; у жінок — цервіцит і аднексит. Аналізували такі показники:

— клінічну і мікробіологічну ефективність лікування хламідійної інфекції (розвиток клінічних проявів через тиждень і санація організму від *S. trachomatis* через 6 тиж після закінчення лікування);

— переносимість лікування (відсоток токсико-алергійних реакцій на підставі об'єктивних і суб'єктивних ознак).

Лабораторну діагностику і контроль вилікковності статевої інфекції, спричиненої *Chlamydia trachomatis*, проводили за допомогою реакції прямої імуофлуоресценції та полімеразної ланцюгової реакції. Використовувалися тест-системи «Ниармедик плюс» і «Вектор-Бест» (Росія). У сумнівних випадках проводилося діагностичне виділення хламідій у культурі клітин L-929 [8].

#### Результати дослідження та їх обговорення

Протягом усього курсу лікування аміксин відрізнявся доброю переносимістю без побічних явищ. Клінічний ефект (зникнення клінічних проявів — болі, сверблячки, виділень із геніталій) спостерігався в 25 (96,2±3,8 %) хворих. Клінічні прояви зберігалися в однієї жінки. Інтенсивність їх істотно ослабла. Мікробіологічний ефект лікування відзначений у 24 (92,3±5,2 %) хворих. У двох пацієнтів (чоловіка і жінки) були знову виявлені хламідії всіма методами. Хворі заперечували статеві зносини після лікування. У чоловіка зберігалися також клінічні прояви.

Цитокіни, що виділяються клітинами імунної системи, відіграють важливу роль у патогенезі хламідійної інфекції. Як відомо, CD4+ Т-лімфоцити розвиваються в дві функціонально різні, але взаємно регульовані субпопуляції, що продукують різний набір цитокінів. Т<sub>H1</sub>-лімфоцити виробляють ІЛ-2, ІFN-γ і лімфотоксин. Т<sub>H2</sub>-лімфоцити синтезують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10 і ІЛ-13. Диференціюванню Т<sub>H1</sub>-клітин сприяють інтерлейкін макрофагів ІЛ-12 і гамма-інтерферон ІFN-γ. У свою чергу, ІЛ-4 гальмує утворення Т<sub>H1</sub>-лімфоцитів. Для формування Т<sub>H2</sub>-клітин необхідні ІЛ-4 і ІЛ-10, а ІFN-γ і ІЛ-12 пригнічують цей процес. Таким чином, при застосуванні аміксину, що діє на дані

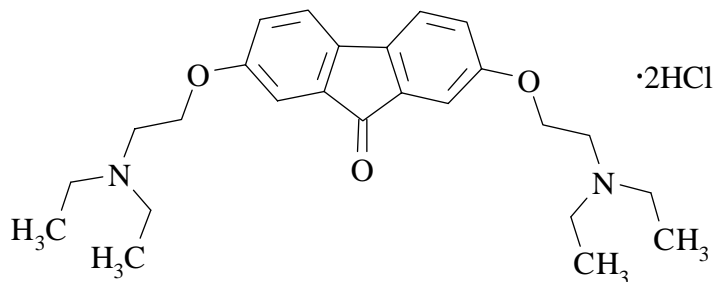


Рисунок. Структурна формула тілорону (аміксину) — дигідрохлорид 2,7-біс[2-(діетиламіно)етокси]флуоренон-9

Ефективність пов'язана з наявністю в молекулі планарної трициклічної структури. Аміксин — пероральний синтетичний індуктор ендогенного α-, β-, і γ-інтерферону, що виробляється епітелієм кишечника, гепатоцитами, Т-лімфоцитами і гранулоцитами

цитокіни, між субпопуляціями  $T_{H1}$ - і  $T_{H2}$ -клітин забезпечується реципрокна взаємодія.

Дослідження показали, що ріст хламідій пригнічується інтерфероном [13]. Клітини, інфіковані хламідіями, продукують інтерферони гамма і бета (IFN- $\gamma$  і IFN- $\beta$ ), а також значну кількість інших хемокінів і цитокінів, включаючи інтерлейкіни (IL) 8, 6, 1 $\beta$ , колоніестимулювальний фактор гранулоцитів і макрофагів (GM-CSF) і GRO- $\alpha$  [2; 13]. При вагінальному зараженні мишей, у яких відсутні рецептори до IFN- $\gamma$ , сероваром D C. *trachomatis*, спостерігалася  $T_{H1}$ -клітинна відповідь, однак гамма-інтерферон не міг справити пригнічувальної дії на хламідійну інфекцію, оскільки були відсутні необхідні клітинні рецептори. Порівняно з «дикими» мишами лінії C57BL, у мишей з дефіцитом рецепторів до IFN- $\gamma$  спостерігалася більш тяжка висхідна інфекція, що перебігала довготривало [11].

## Висновки

Таким чином, включення індуктором інтерферону аміксину в лікувальний комплекс при хронічній хламідійній інфекції патогенетично обґрунтоване. Результати попередніх клінічних досліджень показали доб-

ру переносимість аміксину в комплексі з антибіотиками і досить високу ефективність при лікуванні хронічної хламідійної інфекції.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Амиксин в комплексной терапии урогенитального хламидиоза и рецидивирующего генитального герпеса / Э. А. Баткаев, А. В. Гаврилова, А. В. Тышкевич и др. — М.: РМАПО, 2000. — 46 с.
2. Аналіз імунної системи у хворих на хронічний сечостатевий хламідіоз / О. Ф. Возіанов, В. В. Ващенко, В. Є. Дряньська та ін. // Журн. дерматол. и венерологии. — 2002. — № 1 (15). — С. 3-7.
3. Андронаті С. А. Амиксин: Опыт применения в клинической практике: Рекомендации для врачей / Нац. акад. наук Украины. — Одесса, 2003. — 39 с.
4. Бочкарев Е. Г., Сергеев Ю. В. Оценка эффективности лечения хламидийной инфекции с применением амиксина методами лабораторной диагностики / 7-й Рос. конгр. «Человек и лекарство». — М., 2000. — С. 295.
5. Галян С. П. Индуктор эндогенных интерферонов амиксин в терапии инфекционных болезней // Провизор. — 2002. — № 6. — С. 41-42.
6. Диагностика и лечение инфекций женских половых органов: Метод. рекомендации / В. Н. Запорожан, Н. Н. Рожковская, И. З. Гладчук и др. — Одесса: Одес. гос. мед. ун-т, 2003. — 36 с.
7. Ковалева Л. Н. Амиксин в терапии урогенитального хламидиоза // Иммунология та алергологія. — 2001. — № 1. — С. 86-87.
8. Мавров И. И. Половые болезни. М.: АСТ-ПРЕСС, 2002. — 752 с.

9. Про синтез 2,7-біс[2-(діетиламіно)етокси]флуоренону-9 / О. В. Богатський, А. І. Грень, Л. О. Литвинова, Г. В. Лемпарт // Доп. АН УРСР, 1976. — Т. Б, № 7. — С. 610-611.

10. Effects of the immunomodulator tilorone on the acetylation of 2-amino-fluorene and DNA-2-aminofluorene adducts in the rats / J. G. Chung, H. L. Chang, C. C. Yeh et al. // Anticancer Res. — 2000. — Vol. 20, N 1A. — P. 467-473.

11. Genital tract infection with Chlamydia trachomatis fails to induce protective immunity in gamma interferon receptor-deficient mice despite a strong local immunoglobulin A response / M. Johansson, K. Schon, M. Ward and N. Lycke // Infect. Immun. — 1997. — Vol. 65. — P. 1032-1044.

12. Kruger R. F., Jochimura S. Antiviral activity of bis-DEAE-fluorenone, an oral interferon inducer // Fed. Proc. — 1970. — Vol. 29, N 2. — P. 635-638.

13. Rasmussen S. J. Chlamydial immunology // Curr. Opin. Infect. Dis.; 1998. — Vol. 11. — P. 37-41.

14. Schachter J. Infection and Disease Epidemiology // Chlamydia: intracellular biology, pathogenesis, and immunity / Ed. by Richard S. Stephens. — American Society for Microbiology, Washington, DC, 1999. — Chapt. 6. — P. 139-169.

УДК 616.972.614:616.972-085

Г. І. Мавров, Г. П. Чінов

## ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНДУКТОРА ІНТЕРФЕРОНУ АМІКСИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХЛАМІДІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Аміксин знайшов широке застосування при вірусних інфекціях. При лікуванні хламідіозу аміксин призначають обов'язково разом з антибіотиками. Аміксин було призначено 26 хворим на хронічний статевий хламідіоз за стандартною методикою. Одночасно хворим було надано доксицикліну моногідрат (докси-М). Протягом усього курсу лікування хворі переносили препарати добре, без побічних ефектів. Клінічний ефект (зникання симптомів захворювання) спостерігався у 25 (96,2 $\pm$ 3,8%) хворих. Мікробіологічний ефект (елімінація *C. trachomatis*) — у 24 (92,3 $\pm$ 5,2%) хворих. Таким чином, комплексне лікування хворих на хламідіоз аміксином у комплексі з антибактеріальною терапією показало високу ефективність.

**Ключові слова:** тилорон, аміксин, *Chlamydia trachomatis*, лікування.

UDC 616.972.614:616.972-085

G. I. Mavrov, G. P. Chinov

## THE EXPERIENCE OF INTERFERON INDUCTOR AMYXIN USING IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHLAMYDIA TRACHOMATIS INFECTION

Amyxin has wide application in treatment of viral infections. At treatment of *Chlamydia trachomatis* infections amyxin is applied necessarily in a complex with antibiotics. Amyxin was given to 26 patients with chronic genital Chlamydia trachomatis infection according to a standard technique. The patients also received doxycycline monohydrate (doxy-M) as antibacterial therapy. During treatment amyxin showed good tolerance without side effects. The clinical effect (complete removal of clinical symptoms) was observed in 25 (96.2 $\pm$ 3.8%) patients. The microbiological effect of treatment (elimination of *C. trachomatis*) is marked in 24 (92.3 $\pm$ 5.2%) patients. Thus, the complex treatment of the patients with amyxin in complex with antibiotics has shown high efficiency.

**Key words:** amyxin, amyxin, *Chlamydia trachomatis*, treatment.