

# Эффективность азитромицина и его влияние на состояние цитокиновой системы при урогенитальных инфекциях

А. А. ХРЯНИН<sup>1</sup>, О. В. РЕШЕТНИКОВ<sup>2</sup>, И. Д. САФРОНОВ<sup>1,3</sup>, А. Н. ТРУНОВ<sup>3</sup>, Н. Б. КУЛИКОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России,

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

<sup>3</sup> Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск

## Efficacy of Azithromycin and Its Impact in Cytokine System in Urogenital Infections

A. A. KHRYANIN, O. V. RESHETNIKOV, I. D. SAFRONOV, A. N. TRUNOV, N. B. KULIKOVA

Novosibirsk State Medical University, *Novosibirsk*

Research Institute of Therapy, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, *Novosibirsk*

Scientific Centre of Clinical and Experimental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, *Novosibirsk*

В исследование было включено 75 больных с хламидийной и микоплазменной урогенитальной инфекцией. При проведении этиотропной терапии использовался азитромицин в курсовой дозе 1,0–1,5 г в зависимости от выявленной инфекции. Результаты терапии азитромицином, кроме высокого уровня эрадикации, свидетельствуют о её влиянии на уровень цитокинов в организме больных, что характеризуется достоверным повышением содержания ИНФ- $\gamma$  и снижением ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в крови.

**Ключевые слова:** *C.trachomatis*, *M.genitalium*, урогенитальная инфекция, азитромицин, цитокины.

Seventy five patients with urogenital chlamydial and mycoplasmic infections were enrolled in the trial. In the etiotropic therapy azithromycin was used in the standard dosage (1.0–1.5 g) depending on the infection. The treatment with azithromycin, in addition to the high eradication rates, was also evident of its effect on the cytokine levels in the patients, that was characteristic of a significant increase of the IFN- $\gamma$  level and a decrease of the IL-1 $\beta$  and IL-6 levels in the blood.

**Key words:** *C.trachomatis*, *M.genitalium*, urogenital infection, azithromycin, cytokines.

### Введение

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются одной из важнейших медицинских и социальных проблем современного общества. В последние два десятилетия эти инфекции, помимо «классических» венерических заболеваний (сифилис, гонорея), включают и так называемые болезни нового поколения: хламидиоз, трихомониаз, папилломатоз, герпес и др. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется до 200 млн случаев гонореи, 250 млн — урогенитального трихомониаза, 200–250 млн — урогенитального хламидиоза и 50 млн — сифилиса. Сходная эпидемиологическая ситуация отмечается и в Российской Федерации [1]. Как установлено в последние годы, и хламидийная, и микоплазменная инфекции оказывают неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье и вызывают ряд серьезных осложнений: вторичное бесплодие, внематочная и прерванная беременность, рак шейки матки, эпидидимиты, простатиты и др [2,

3]. Это предъявляет существенные требования к эффективности и безопасности антибактериальной терапии при ИППП [4].

В настоящее время при лечении хламидийной (*C.trachomatis*) инфекции и заболеваний, вызванных микоплазмами (*M.genitalium*), применяются макролидные антибиотики: эритромицин, азитромицин и др., основу которых составляет макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. Механизм действия макролидов связан с их способностью ингибирования РНК-зависимого синтеза удлинения белковой молекулы у чувствительных прокариотов. Показано, что антибиотик обратимо связывается с 50S-субъединицей бактериальной рибосомы, блокируя процессы транспептидации и транслокации, в результате чего преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка и прекращается сборка белковой молекулы инфекционного возбудителя [5]. Помимо антимикробного действия, макролидные антибиотики обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами, что проявляется в ингибировании синтеза провоспалительных цитокинов и усилении экспрессии

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52. Новосибирский ГМУ

противовоспалительных медиаторов [6]. Взаимодействуя с лимфоцитами, макрофагами и другими клетками крови, макролиды способствуют увеличению выработки противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10, а также стимулируют процессы хемотаксиса и фагоцитоза [7, 8].

В связи с этим, возникает необходимость изучения патогенеза заболеваний, вызванных хламидиями и микоплазмами, с позиции инфекционно-воспалительного процесса и определения эффективности влияния этиотропной терапии на механизмы регуляции иммунного ответа организма на ИППП.

Целью исследования было выявить особенности изменения содержания цитокинов в крови у больных с хламидийной и микоплазменной урогенитальной инфекцией при этиотропной терапии азитромицином.

## Материал и методы

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом НГМУ. Поскольку лечение назначалось в обычном порядке по стандартам, принятым в РФ, необходимости в информированном согласии не было.

Клинической базой настоящего исследования явились амбулаторное отделение № 2 ГБУЗ НСО НОКВД, ООО медицинский центр «Экопарк», лаборатория Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН. Поводами для обращения были жалобы на симптоматику нижних отделов урогенитального тракта, необходимость тестирования при заболевании полового партнёра, профилактическое обследование, бесплодие.

**Критерии включения.** В выборку исследования включались пациенты с выявленной хламидийной (*C.trachomatis*) и микоплазменной инфекцией (*M.genitalium*).

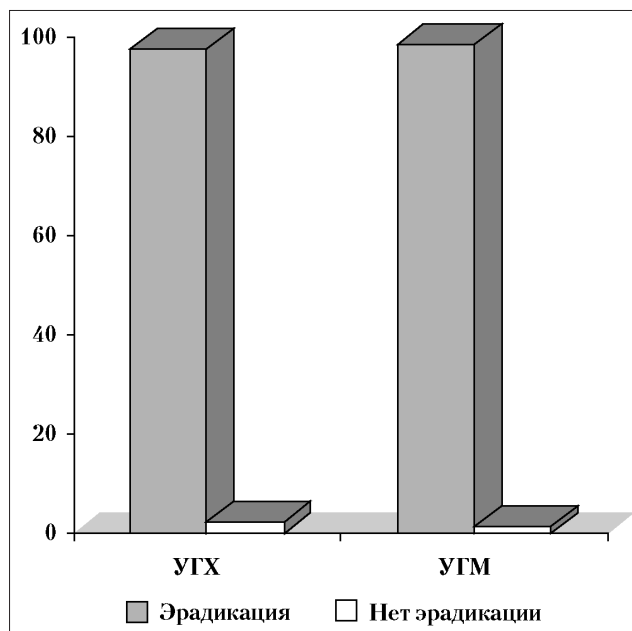
**Критерии исключения.** Из исследования исключались пациенты с диагнозом: сифилис, трихомониаз, гонорея, ВИЧ-инфекция, выраженная иммуносупрессия.

В результате было обследовано 75 больных (42 мужчины и 33 женщины в возрасте от 23 до 47 лет) с инфекциями мочеполового тракта, из которых первую группу с урогенитальным хламидиозом (УГХ) составили 45 больных. Во вторую группу вошли 30 больных с урогенитальным микоплазмозом (УГМ). Диагноз урогенитальных инфекций верифицировался с учётом данных анамнеза, субъективных и объективных клинических признаков, положительных результатов лабораторной диагностики *C.trachomatis* и *M.genitalium* методом полимеразной цепной реакции («Литех» и «ДНК-технология», Россия) в соскобном материале из уретры и/или цервикального канала.

При проведении этиотропной терапии использовался препарат азитромицин (Азитрокс) производства компании «Фармстандарт» (Россия), являющийся представителем 15-членных макролидов (азалидов). Курсовая доза для больных с УГХ составила 1,0 г препарата (однократно), для больных с УГМ — 1,5 г (в течение 5 дней), согласно протоколам ведения больных с ИППП [9].

Клиническое наблюдение и лабораторные исследования проводили до и через 4 недели после лечения. Концентрацию цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$ ) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом при помощи тест-систем ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) согласно рекомендациям производителя.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS 11.0., вычисляя среднюю арифметическую величину (*M*), ошибку репрезентативности средней величины (*m*) и уровень значимости различий средних величин (*p*) на



Результаты эрадикационной терапии азитромицином УГХ и УГМ.

основании *t*-критерия Стьюдента с поправкой Бонферони для уровня достоверности 95% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Установлено, что среди больных УГХ, получавших терапию азитромицином, эффективность клинического и микробиологического излечения составила 97,6%. У больных УГМ этот показатель составил 98,5%. В 2,4% случаев у больных УГХ этиотропная терапия оказалась неэффективной, в то время как среди больных УГМ было всего 1,5% невылечившихся больных (рисунок).

При анализе проявления побочных эффектов было обнаружено, что больные УГХ не отмечали существенных осложнений от проводимой терапии. У больных УГМ были зарегистрированы побочные реакции в 3,5% случаев (тошнота, боли внизу живота, дискомфорт в эпигастральной области, дисбактериоз и др.). Таким образом, в этиотропной терапии больных с УГХ и УГМ терапия азитромицином в курсовой дозе 1,0 и 1,5 г (соответственно) является высокоэффективной и характеризуется благоприятным профилем безопасности. При этом особый интерес в работе представляли результаты оценки эффективности макролидных антибиотиков по состоянию цитокинового баланса при некоторых урогенитальных инфекциях.

Полученные результаты терапии азитромицином свидетельствует о благоприятном влиянии на содержание в сыворотке крови цитокинов: ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и ИЛ-6 (табл. 1). Так, у больных УГХ было установлено достоверное повышение содержания ИНФ- $\gamma$  в 1,6 раза и снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) относи-

**Таблица 1.** Влияние азитромицина на содержание цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови у больных УГХ и УГМ ( $M \pm m$ )

Показатели (пг/мл)	Больные УГХ		Больные УГМ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИФН- $\gamma$	28,9 $\pm$ 4,15	46,3 $\pm$ 3,58*	40,1 $\pm$ 3,75	39,5 $\pm$ 3,55
ИЛ-1 $\beta$	121,5 $\pm$ 9,98	77,5 $\pm$ 4,22*	61,1 $\pm$ 5,14*	40,1 $\pm$ 5,15*
ИЛ-4	79,5 $\pm$ 11,92	68,9 $\pm$ 7,75	54,7 $\pm$ 8,12	59,9 $\pm$ 6,33
ИЛ-6	41,6 $\pm$ 3,42	36,9 $\pm$ 4,04	38,1 $\pm$ 5,52*	30,3 $\pm$ 3,22*

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

**Таблица 2.** Уровень цитокинов в цервикальном секрете у женщин, инфицированных *C.trachomatis*, до и после лечения азитромицином

Цитокины	Уровень цитокинов при терапии азитромицином (пг/мл, медиана)		$p$
	до лечения	после лечения	
IL1 $\beta$	6,5	7,0	0,2
IL2	5,5	5,0	0,8
IL6	3,5	4,5	0,9
IL8	52,0	27,0	0,0001*
IL10	7,0	8,5	0,3
IL13	4,5	5,0	0,8
IFN $\gamma$	31,0	12,5	0,01*
TNF $\alpha$	18,5	78,5	0,01*

тельно исходных данных. Кроме того, отмечена тенденция к снижению содержания ИЛ-6 в сыворотке крови после лечения. В то же время концентрация ИЛ-4 в крови у больных УГХ не менялась на фоне проводимой терапии. У больных УГМ также отмечается выявленная закономерность, когда на фоне терапии азитромицином происходит значимое снижение в крови провоспалительных цитокинов (соответственно ИЛ-1 $\beta$  в 1,5, а ИЛ-6 в 1,25 раза,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно заключить, что азитромицин оказывает существенное положительное влияние на функциональное состояние клеток иммунной системы организма при эрадикации хламидийной и микоплазменной урогенитальной инфекций. Эти свойства использованного препарата, по всей вероятности, связаны с модулирующим влиянием макролидов на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг, апоптоз нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов [10]. Отмечено, что посредством ингибирования ДНК-связывающей активности ядерного фактора каппа В (NF-каппаВ) макролиды подавляют транскрипционную активацию гена, кодирующего продукцию провоспалительных цитокинов [11]. Кроме этого предполагается, что макролиды могут также влиять на презентацию антигенов и регуляцию функции Т-лимфоцитов. Так, экспериментально показано, что азитромицин способствует экспрессии CD80 на дендритных клетках и тем самым увеличивают антигенпрезентирующую способность этих клеток. При культивировании дендритных клеток с Т-лимфоцитами и стимуляции культуры липополисахаридом было показано, что азитромицин стимулирует выработку ИЛ-10 и ИФН- $\gamma$  [10]. Известно, что высокие уровни ИФН- $\gamma$

ингибируют рост *C.trachomatis*, а низкие — наоборот, индуцируют развитие морфологически aberrантных форм включений [12].

Другие исследователи также обнаружили существенное влияние терапии азитромицином в группах пациенток, не имеющих проблем с фертильностью и у женщин с бесплодием, инфицированных хламидиями. После терапии (1 г однократно) уровень ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , и TNF- $\alpha$  в цервикальном секрете значительно снизился, причем в несколько большей степени во второй группе (табл. 2). Кроме того, было установлено, что в сыворотке крови уровень ИЛ-8 уменьшился после терапии азитромицином только у женщин с бесплодием. Авторы полагают, что азитромицин, кроме антибактериального эффекта, обладает и противовоспалительным действием, особенно при иммунопатологических состояниях, таких как бесплодие у женщин [13]. В нашем исследовании впервые подобный эффект был выявлен и при инфицировании пациентов, обусловленном *M.genitalium*.

Представленные данные свидетельствуют, что активация неспецифических клеточных реакций иммунитета и регуляция эффекторов в иммунном ответе, по-видимому, является одним из важных проявлений активности азитромицина, помимо его выраженного антимикробного эффекта, в терапии хламидийной и микоплазменной урогенитальной инфекции. Использование азитромицина в комплексе лечебных мероприятий при УГХ и УГМ позволяет не только добиться высокого уровня эрадикации возбудителя, но и нормализовать иммунопатологические нарушения в организме больного.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Брикко Н. И., Лыткина И. Н., Абоймова О. А. Принципы эпидемиологического надзора за болезнями, передающимися половым путем. Эпидемиол инфекц бол 2004; 2: 11–15.
2. Хрянин А. А., Решетников О. В. Микоплазменная инфекция. М.: Медиа Пресс, 2011; 60.
3. Хрянин А. А., Решетников О. В. Хламидийная инфекция: от науки к практике. Киев: Тетрис-принт, 2012; 180.
4. Васильев М. М., Николаева Н. В. Хламидийная инфекция. Проблема антибиотикорезистентности. Вест дерматол венерол 2003; 3: 18–22.
5. Williams J., Sefton A. Comparison of macrolide antibiotics. J Antimicrob Chemother 1993; 31: 11–26.
6. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. Chest 2004; 125: 41–51.
7. Culic O., Erakovich V., Pamham M. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. Eur J Pharmacol 2001; 429: 209–229.
8. Shinkai M., Henke M. O., Rubin B. K. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action. Pharmacol Ther 2008; 117: 3: 393–405.
9. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Ньюдиамед, 2011; 464.
10. Митрохин С. Д. Азитромицин: обоснованность применения в терапии различной инфекционной патологии. Трудный пациент 2009; 7: 4–5: 53–58.
11. Giamarellos-Bourboulis E. J. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulator. Int J Antimicrob Agents 2008; 31: 1: 12–20.
12. Morrison R. P. Differential sensitivities of *Chlamydia trachomatis* strains to inhibitory effects of gamma interferon. Infect Immun 2000; 68: 6038–6040.
13. Srivastava P., Jha H. C., Salhan S., Mittal A. Azithromycin treatment modulates cytokine production in *Chlamydia trachomatis* infected women. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2009; 104: 6: 478–482.