

На правах рукописи

Сидорова Ирина Александровна

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ И
УРЕАПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Малова Ирина Олеговна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Летяева Ольга Ивановна

(Южно-Уральский государственный медицинский университет, профессор кафедры дерматовенерологии, г. Челябинск)

доктор медицинских наук, доцент

Кондратьева Юлия Сергеевна

(Алтайский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, г. Барнаул)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.06, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; [http: www.ngmu.ru/dissertation/412](http://www.ngmu.ru/dissertation/412))

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Урогенитальный хламидиоз (УГХ) остается одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) (Centers for disease control and prevention, 2010; Haggerty C. L., 2010).

Из представителей условно-патогенной микробиоты в урогенитальном тракте (УГТ) наиболее часто регистрируются *U. urealyticum*, частота выявления которых варьирует от 11 до 80 % (Вака S. et al., 2009; Bayraktar M. R., 2010). Уреаплазмы могут выявляться у пациенток с УГХ с частотой до 39,8 % (Хрисанова С. И., 2011). Существует мнение, что осложнения при сочетании *C. trachomatis* и *U. urealyticum* встречаются чаще, чем при хламидийной моноинфекции (Султанова Н. К., 2009).

Ведущую роль в защите от хламидийной инфекции (ХИ) играют клеточный иммунитет, основанный на активации Т-хелперов 1-го типа и продукции гамма-интерферона (γ -ИФ), а также неспецифические факторы защиты (Молочков В. А с соавт., 2008). Известно, что низкие дозы γ -ИФ индуцируют развитие aberrantных форм *C. trachomatis*, что является неблагоприятным фактором в течении заболевания (Аковбян В. А., 2004; Мавров Г. И., Чинов Г. П., 2004; Молочков А. В., 2007). Результаты проведенных исследований в свое время послужили поводом для широкого назначения иммуностропных препаратов как патогенетического звена в лечении УГХ (Рыбалкин С. Б., 2000; Молочков В. А., 2006; Якубович А. И., Корепанов А.Р., 2006; Баринов А. Н., Плавинский С. Л., 2010; Перламутров Ю. Н., 2011; Линькова Ю. Н., Горельшева Н. Е., 2013; Загртдинова Р. М. и соавт., 2014). При уреаплазменной инфекции (УИ) УГТ исследования иммунного статуса единичны, а результаты их неоднозначны (Курлеева Т. Ю., 2006; Тарабрина Е. П., 2009; Кузнеченкова Т. В., 2011; Летяева О. И., 2014). По данным Н. К. Султановой (2009), сочетанная хламидийно-уреаплазменная инфекция (Х+У) УГТ сопровождается снижением фагоцитарного числа и γ -ИФ. По мнению В. Н. Прилепской с соавт. (2007), при микст-инфекциях УГТ, протекающих часто со снижением иммунологической реактивности и изменением интерферонового статуса, этиотропная терапия должна сочетаться с иммуностропной.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям РОДВК (2015), в настоящее время высокоэффективными этиотропными препаратами для элиминации хламидий и уреаплазм являются доксициклин и джозамицин. Имеются единичные сообщения о способности джозамицина улучшать некоторые показатели иммунного статуса в процессе монотерапии (Лукач А. А. и соавт., 2003; Labro M. T., Bavin-Chevaye C., 1989; Shinkai M. et al., 2008). О подобных возможностях доксициклина сведения отсутствуют.

Таким образом, до сих пор нет единого мнения о целесообразности комбинации этиотропных препаратов с иммунотропными средствами с целью повышения эффективности терапии как хламидийной, так и уреаплазменной инфекции УГТ. В связи с этим изучение исходных показателей иммунного статуса до лечения и их динамики в процессе этиотропной и комбинированной терапии при параллельной оценке эффективности элиминации возбудителей позволит ответить на вопрос о рациональности комбинированного лечения указанных заболеваний.

Степень разработанности темы диссертации. Научных исследований, посвящённых проблеме ХИ и УИ, достаточно много. Анализ литературы показал, что клинические проявления, иммунный статус при УИ изучены недостаточно. Также недостаточно изучены вопросы смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции: клинические особенности течения, состояние показателей иммунного статуса, характер влияния *U. urealyticum* на иммунологические параметры, которые определенным образом могут изменяться при ХИ. Учитывая, что сочетание *C. trachomatis* и *U. urealyticum* встречается часто, решение вопросов, касающихся особенностей клинического течения, а также состояния иммунного статуса, является важным, так как позволит определить рациональную терапию заболевания, а также целесообразность комбинации этиотропных препаратов с иммунотропными средствами.

Всё выше перечисленное послужило причиной проведения настоящего исследования среди пациенток с ХИ, УИ и Х+У инфекцией.

Цель исследования. Изучить изменение показателей иммунного статуса в процессе лечения женщин с урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией и на основании этого

оценить эффективность антибактериальной и комбинированной с иммуностропным препаратом терапии.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ клинических проявлений урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции у женщин.

2. Изучить показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови у женщин с урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией до лечения.

3. Исследовать содержание Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, в общем пуле Т-лимфоцитов и уровень γ -ИФ в периферической крови у женщин с урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией до лечения.

4. Провести сравнительный анализ динамики показателей функциональной активности нейтрофилов в процессе лечения женщин с хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией при этиотропной монотерапии джозамицином и доксициклином, а также при сочетании доксициклина с иммуностропным препаратом меглумина акридонацетатом.

5. Провести сравнительный анализ динамики содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, а также уровня γ -ИФ в периферической крови в процессе лечения женщин с хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией при этиотропной монотерапии джозамицином, доксициклином и при сочетании доксициклина с меглумина акридонацетатом.

6. Установить клиническую и этиологическую эффективность лечения хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекции у женщин джозамицином, доксициклином и при сочетании доксициклина с меглумина акридонацетатом.

Научная новизна. При анализе клинической картины урогенитальной инфекции у женщин установлено, что основное проявление ХИ (у 100 % – 30 пациенток) – цервицит, сочетание цервицита с уретритом выявлено у 6,7 % (2) пациенток. При цервиците и уретрите *S. trachomatis* была выявлена из соответствующих локусов. Основным проявлением УИ явился уретрит (у 70 %

– 14 пациенток), у 30 % (6 пациенток) констатирован цервицит. *U. urealyticum* выявлена из соответствующих локусов.

При смешанной X+Y инфекции у 100 % (60 пациенток) установлен диагноз цервицита: при выявлении из цервикального канала *C. trachomatis* – у 100 % пациенток и *U. urealyticum* – у 81,7 % (49 пациенток). Сочетание цервицита с уретритом констатировано у 18,3 % (11 пациенток). У 4 (6,7 %) пациенток оба микроорганизма были выявлены из цервикального канала и уретры, у 7 (11,6 %) – *U. urealyticum* из уретры и *C. trachomatis* из цервикального канала.

Изучены показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови у пациенток трех групп (ХИ, УИ и X+Y). Между группами достоверных различий в указанных показателях не выявлено, но фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и индуцированный НСТ-тест были достоверно снижены по сравнению с контрольной группой практически здоровых людей.

Анализ содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, и концентрации γ -ИФ в периферической крови у пациенток в трех группах показал, что эти параметры достоверно не отличались от аналогичных показателей контрольной группы здоровых лиц.

Показано, что присоединение *U. urealyticum* к *C. trachomatis* не изменяет клинической картины цервицита, но незначительно увеличивает долю уретрита при смешанной инфекции. Кроме того, присоединение *U. urealyticum* к *C. trachomatis* не изменяет показателей иммунного статуса (функциональной активности нейтрофилов, концентрации γ -ИФ и количества Т-лимфоцитов – продуцентов γ -интерферона).

Установлена динамика показателей фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов, содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, а также уровня γ -ИФ в периферической крови в процессе лечения больных джозамицином, доксициклином и доксициклином в сочетании с меглумина акридоацетатом (МА). На основании полученных данных показано, что включение иммуотропного препарата МА в лечение ХИ, УИ и X+Y инфекции не повышает его эффективности, а высокий уровень элиминации *C. trachomatis* и *U. urealyticum* обеспечивается этиотропными

антибактериальными препаратами.

Установлен иммуномодулирующий эффект джозамицина, характеризующийся достоверным повышением показателей фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови, а также достоверным повышением содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, и повышением концентрации γ -ИФ в сыворотке крови.

Теоретическая и практическая значимость. В представленной работе подробно изучены и описаны особенности клинических проявлений в трех группах пациенток. Для ХИ основным проявлением в области нижнего отдела УГТ является цервицит, для УИ – уретрит. При Х+У инфекции клиническая симптоматика в большей мере определяется присутствием *C. trachomatis*, а *U. urealyticum* в основном может способствовать развитию симптомов уретрита.

Результаты проведенных исследований позволили установить, что основным в лечении ХИ, УИ и Х+У инфекции является проведение этиотропной терапии. Доксициклин и джозамицин являются высокоэффективными препаратами для элиминации *C. trachomatis* и *U. urealyticum*, а также наступления клинического выздоровления. С учетом результатов проведенных исследований, включение в план лечения ХИ и Х+У инфекции иммуностропного препарата МА не является целесообразным.

На основании изменения показателей функциональной активности нейтрофилов, содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, и уровня сывороточного γ -ИФ при лечении ХИ, УИ и Х+У инфекции можно предположить профилактическое воздействие джозамицина на развитие персистенции *C. trachomatis* и его приоритетное назначение пациентам с асимптомными или малосимптомными формами заболевания.

Методология и методы диссертационного исследования. Настоящая работа выполнена согласно принципам доказательной медицины в дизайне динамического клинического наблюдения и лабораторных исследований. В исследовании использованы клинические, лабораторные, иммунологические и статистические методы. Объект исследования – пациентки с ХИ, УИ и Х+У инфекцией; предмет исследования – клинические проявления инфекций УГТ, показатели функциональной активности нейтрофилов, содержания

Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон и уровня γ -интерферона.

Положения, выносимые на защиту

1. При уреоплазменной моноинфекции УГТ у женщин репродуктивного возраста основным проявлением заболевания является уретрит (70 %), реже развивается цервицит (30 %). Присоединение *U. urealyticum* к *C. trachomatis* не изменяет клинической картины цервицита и может незначительно увеличивать долю уретрита.

2. В процессе терапии хламидийной, уреоплазменной и смешанной инфекции УГТ доксициклином, а также комбинацией доксициклина с МА функциональная активность нейтрофилов периферической крови не изменяется, а под влиянием джозамицина достоверно повышается.

3. Основные показатели выработки γ -интерферона в процессе монотерапии доксициклином у большинства пациенток не изменяются. Добавление к доксициклину МА повышает указанные параметры, но не до нормальных значений. Положительная и достоверная динамика показателей выработки γ -ИФ в процессе лечения джозамицином доказывает его иммуномодулирующий эффект.

4. Монотерапия этиотропными препаратами хламидийной, уреоплазменной и смешанной инфекции является высокоэффективной и обеспечивает элиминацию возбудителей заболевания. Добавление иммуностропного препарата не повышает эффективности лечения.

Степень достоверности. Степень достоверности результатов диссертационной работы определяется достаточным количеством обследуемых пациенток (110 женщин) с ХИ, УИ и Х+У инфекцией, о чём свидетельствуют записи в амбулаторных картах, представленных на проверку первичной документации. Диагноз ХИ, УИ и Х+У инфекции установлен на основании жалоб, анамнеза заболевания, клинической картины и подтверждён результатами лабораторных исследований. Оценка динамики состояния пациенток в течение всего периода, а также эффективности проведённой терапии подтверждена статистическим анализом.

Апробация работы. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на первом областном турнире дерматовенерологов (Иркутск, 2013), на Всероссийской Байкальской научной конференции молодых учёных

«Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, 2014), на заседаниях Иркутского областного научного медицинского Общества дерматовенерологов (Иркутск, 2014, 2015, 2016).

Диссертационная работа апробирована на объединенном заседании кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС, кафедры дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии Иркутского государственного медицинского университета и кафедры акушерства и гинекологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Иркутск, 2016).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Иркутского государственного медицинского университета (номер государственной регистрации ААА-А17-117030910067-7).

Внедрение результатов исследования. Результаты, полученные в настоящем исследовании, внедрены в лечебный процесс Амурского областного кожно-венерологического диспансера (г. Благовещенск), Областного кожно-венерологического диспансера (г. Братск), Областного кожно-венерологического диспансера (г. Иркутск), Краевого кожно-венерологического диспансера (г. Барнаул), Краевого кожно-венерологического диспансера (г. Хабаровск), Республиканского кожно-венерологического диспансера (г. Улан-Удэ), Якутского республиканского кожно-венерологического диспансера (г. Якутск).

Материалы диссертации применяются в учебном процессе в лекционном курсе и практических занятиях со студентами, клиническими ординаторами и курсантами ФПК на кафедрах: дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии Иркутского государственного медицинского университета, дерматовенерологии ФПК и ППС Иркутского государственного медицинского университета, дерматовенерологии и косметологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск), дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета (г. Новосибирск), дерматовенерологии Южно-Уральского государственного медицинского университета (г. Челябинск).

По результатам научных исследований, представленных в данной работе,

издано учебное пособие «Урогенитальный хламидиоз у женщин репродуктивного возраста. Современный подход к диагностике и лечению» (Иркутск, 2013).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах и изданиях, которые включены ВАК в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 164 источниками, из которых 51 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 25 таблиц и 17 рисунков.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, собран, проанализирован, статистически обработан лично автором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета 21.12.2011 г. Для решения поставленных задач с 2008 по 2016 гг. на базе Областного кожно-венерологического диспансера г. Иркутска обследовано 110 женщин с ХИ, УИ и Х+У инфекцией УГТ. В исследование не включались больные с другими УГИ, беременные и ВИЧ-инфицированные.

Клиническое обследование включало детализацию жалоб со стороны УГТ, сбор акушерско-гинекологического и эпидемиологического анамнеза. Объективное исследование включало осмотр области живота и наружных половых органов, пальпацию живота и придатков матки, определение симптома Щеткина – Блюмберга, осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах. Параллельно проводили забор материала для микроскопического, культурального и молекулярно-биологического исследований.

Лабораторная диагностика урогенитальных инфекций проводилась согласно Стандартным операционным процедурам по лабораторной

диагностике ИППП (2006–2015 гг.) на базе Областного кожно-венерологического диспансера г. Иркутска (главный врач – к. м. н. Н. А. Долженицина).

Метод световой микроскопии. Исследование нативного и окрашенного по Граму препарата отделяемого уретры, задне-бокового свода влагалища, цервикального канала.

Культуральный метод использовали для выявления *N. gonorrhoeae* с помощью питательных сред (г. Ставрополь) и выявления *T. vaginalis* с помощью сред (г. Санкт-Петербург).

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовался для выявления ДНК *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, *M. hominis* из цервикального канала и уретры. Применяли амплификатор Rotor-Gene 6000 (Австралия) и диагностические наборы АмплиСенс – 100-R (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Для выявления *U. urealyticum* использовался набор реагентов АмплиСенс *U. urealyticum/U. parvum*.

Иммунологические исследования проводились на базе Иркутского диагностического центра (главный врач – к. м. н. И. В. Ушаков, зав. иммунологической лабораторией – М. В. Промтов). Забор венозной крови проводили трижды: до лечения, на 1–2-й день после лечения, а также на контроле излеченности через 4 недели.

Относительное и абсолютное содержание в периферической крови лейкоцитов, лимфоцитов, базофилов, нейтрофилов и моноцитов определялось общепринятыми гематологическими методами. Материалом для исследования служила кровь с EDTA в количестве 0,5 мл.

Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) периферической крови определяли по их способности захватывать частицы латекса (Потемкина Е. Е. и соавт., 2003; Козлов В. А. и соавт., 2009). Проводился расчёт фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ).

Метаболическую активность нейтрофилов исследовали в НСТ-тесте – спонтанном (НСТ-сп.) и индуцированном (НСТ-инд.).

Процент содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон (Тл-ИФ), от общего количества Т-лимфоцитов периферической крови определяли методом проточной цитометрии на проточном цитофлюориметре

Beckman Coulter Cytomics FC 500 с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex XT 2000i (Roche, Швейцария). Оценка γ -ИФ-секретирующих клеток производилась с помощью реактива для пермеабиллизации лейкоцитов – IntraPrep (Beckman Coulter, Франция) и моноклональных антител – IFN-gamma-PE (Beckman Coulter, Франция).

Содержание γ -интерферона в сыворотке крови (γ -ИФ) определяли методом ИФА с помощью иммуноферментного набора для количественного определения человеческого γ -интерферона в сыворотке крови (Bender MedSystems CmbH, Австрия).

Группу сравнения составили 30 здоровых женщин репродуктивного возраста, которым были проведены аналогичные исследования.

Распределение и лечение пациенток. Все женщины методом случайной выборки получали лечение по одному из трёх вариантов, в результате чего были разделены на группы:

1-я группа (ДЖ) – 40 (36,3 %) пациенток, в качестве этиотропного препарата получавших джозамицин («Вильпрафен», Yamanouchi, Нидерланды) по 500 мг 3 раза в сутки.

2-я группа (Д) – 50 (45,5 %) пациенток, получавших доксициклина моногидрат («Юнидокс солютаб», Yamanouchi, Нидерланды) по 100 мг 2 раза в сутки.

3-я группа (Д+МА) – 20 (18,2 %) пациенток с ХИ и Х+У, получавших доксициклина моногидрат по 100 мг 2 раза в сутки в комбинации с индуктором интерферона меглумина акридонацетатом по 2 мл 12,5 % раствор внутримышечно 1 раз в сутки на 1-е, 2-е, 4-е, 6-е, 8-е, 11-е, 14-е, 17-е, 20-е и 23-и сутки лечения. Антибиотик подключали на третью инъекцию МА.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям РОДВК (2010–2015 г.г.), пациентки с ХИ получали антибиотикотерпию в течение 7 дней, с УИ и Х+У – 10 дней.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью электронной таблицы Excel, пакета прикладных программ Biostat и STATISTICA версия 6.1. При анализе использовали критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми различия между сравниваемыми величинами считали при $p < 0,05$. Статистически значимые различия между двумя не

связанными между собой группами по количественным признакам определяли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента в случае соответствия закону нормального распределения признака и равенства дисперсий выборочных совокупностей; при распределении признака отличного от нормального использовали критерий Манна – Уитни.

Для проверки различия групп по набору клинических признаков использован дискриминантный анализ (Михалевич И. М. и соавт., 2012), с его помощью проведен выбор множественных признаков и проверена точность различия групп между собой «до» и «после» лечения. При использовании дискриминантного анализа все значения были стандартизованы (Реброва О. Ю., 2002; Юнкеров В. И., 2011; Михалевич И. М., 2012).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика ХИ, УИ и Х + У инфекции у женщин.

Хроническое течение с давностью заболевания от 2 месяцев до года установлено у 73,3 % женщин с ХИ, у 86 % – с УИ и у 88,4 % пациенток с Х+У. Основным проявлением ХИ был цервицит – у 30 (100 %), у 2 (6,7 %) женщин цервицит сопровождался уретритом. Сочетания цервицита и уретрита было у 2 (6,7 %) женщин, *S. trachomatis* у данных пациенток были выявлены из цервикального канала и из уретры. Основным проявлением УИ явился уретрит (70 %), у 6 (30 %) пациенток – цервицит с выявлением *U. urealyticum* из соответствующих локусов. Сочетание цервицита с уретритом у пациенток данной группы не встречалось.

При Х+У инфекции у всех 60 (100 %) пациенток был констатирован цервицит, у 11 (18,3 %) женщин цервицит сопровождался уретритом. Из цервикального канала выявлены *S. trachomatis* – у 60 (100 %) пациенток, *Ur. urealyticum* – у 49 (81,7 %). Из уретры выявлены *S. trachomatis* – у 4 (6,7 %), *Ur. urealyticum* – у 11 (18,3 %) пациенток. У 4 (6,7 %) женщин ДНК *S. trachomatis* и *Ur. urealyticum* выявлены из цервикального канала и из уретры.

Иммунологическая характеристика пациенток. При анализе ФАН у всех пациенток установлена однонаправленная тенденция к снижению ФИ, ФЧ и показателей НСТ-тестов по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о слабой поглотительной и метаболической активности фагоцитарной системы (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови женщин с ХИ, УИ и Х+У

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Пациентки с ХИ (n = 30)	Пациентки с УИ (n = 20)	Пациентки с Х+У (n = 60)
ФИ (%)	64,87 ± 7,29	54,32 ± 7,64*	57,12 ± 10,52*	55,18 ± 9,73*
ФЧ	5,30 ± 1,83	5,11 ± 3,12	5,20 ± 1,94	4,95 ± 2,07
НСТ-сп. (%)	37,3 ± 6,27	35,51 ± 6,95	36,19 ± 4,94	35,54 ± 5,83
НСТ-инд. (%)	51,0 ± 6,26	44,38 ± 7,38*	44,28 ± 6,38*	45,24 ± 6,58*
Примечание. При анализе использовали критерий Манна – Уитни; <i>p</i> – уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения с группой контроля; * – <i>p</i> < 0,05.				

При сравнении уровня γ -ИФ и доли Тл-ИФ все значения в общей группе больных до лечения достоверно не отличались от показателей группы здоровых людей ($p > 0,05$). У пациенток Х+У присоединение к хламидиям уреоплазм не изменило иммунных показателей.

В связи с тем, что в общей группе больных иммунологические показатели не отличались от показателей нормы, все пациентки были разделены на 3 подгруппы в зависимости от доли Тл-ИФ и уровня γ -ИФ: подгруппа 1 – выше нормальных значений, подгруппа 2 – в пределах нормы и подгруппа 3 – ниже нормы (таблица 2). У 40 (36,4 %) женщин содержание Тл-ИФ и уровень γ -ИФ были значительно ниже нормы. Данные пациентки, с иммунологической точки зрения, представляли проблемную группу, в связи с чем с целью повышения эффективности лечения им назначали иммуностропный препарат.

Таблица 2 – Содержание Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, в общем пуле Т-лимфоцитов и уровень γ -ИФ в периферической крови у больных с ХИ, УИ и Х+У инфекцией УГТ

Показатели	Контрольная группа	ХИ		
		1-я подгруппа (n = 6)	2-я подгруппа (n = 6)	3-я подгруппа (n = 18)
Тл-ИФ (%)	4,34 ± 1,94	8,04 ± 3,14*	4,03 ± 1,57	1,17 ± 0,76*
γ -ИФ (пг/мл)	2,67 ± 0,47	3,29 ± 0,63*	2,59 ± 0,19	1,85 ± 0,55*

Продолжение таблицы 2

Показатели	Контрольная группа	УИ		
		1-я подгруппа (n=4)	2-я подгруппа (n=16)	3-я подгруппа (n=0)
Тл-ИФ (%)	4,34 ± 1,94	7,59 ± 3,26*	4,15 ± 1,07	—
γ-ИФ (пг/мл)	2,67 ± 0,47	3,76 ± 0,40*	2,53 ± 0,21	—
Показатели	Контрольная группа	Х+У		
		1-я подгруппа (n=25)	2-я подгруппа (n=13)	3-я подгруппа (n=22)
Тл-ИФ (%)	4,34 ± 1,94	7,64 ± 2,98*	4,27 ± 1,07	1,05 ± 0,80*
γ-ИФ (пг/мл)	2,67 ± 0,47	3,59 ± 0,43*	2,64 ± 0,24	1,94 ± 0,52*
Примечание. При анализе использовали критерий Манна – Уитни; <i>p</i> – уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения с группой контроля; * – <i>p</i> < 0,05.				

Эффективность лечения женщин с хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекциями. Из 90 женщин с ХИ и Х+У инфекцией методом случайной выборки было назначено лечение:

- 50 пациенткам с нормальными и повышенными иммунологическими показателями до лечения: джозамицин – 20 и доксициклин – 30;

- 20 пациенткам со сниженными значениями доли Тл-ИФ и уровня γ-ИФ до лечения: джозамицин – 10, доксициклин – 10.

- 20 пациенткам со сниженными до лечения исследуемыми показателями: доксициклин в комбинации с меглумина акридоацетатом.

При УИ доля Тл-ИФ и уровень γ-ИФ до лечения были в пределах нормальных значений или повышенными. Для лечения УИ из 20 женщин 10 получали джозамицин, 10 – доксициклин.

В общей группе пациенток с ХИ и Х+У при лечении джозамицином элиминация *C. trachomatis* произошла у 100 % больных, *U. urealyticum* – у 88,9 %. При лечении доксициклином элиминация составила *C. trachomatis* – 97,5 %, *U. urealyticum* – 85,7 % .

В группе пациенток, получавших доксициклин в комбинации с МА, элиминация *C. trachomatis* составила 95 %, *U. urealyticum* – 85,7 %.

Элиминация *U. Urealyticum* при лечении УИ доксициклином составила 100 %, при лечении джозамицином – 90 % .

Динамика показателей ФАН периферической крови в процессе трёх вариантов лечения женщин с ХИ, УИ и Х+У инфекцией. После проведения этиотропной терапии джозамицином наблюдалось повышение всех показателей ФАН (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели ФАН периферической крови женщин, получавших джозамицин ($n = 40$)

Группы	ФИ (%)	ФЧ	НСТ-сп. (%)	НСТ-инд. (%)
Контрольная группа ($n = 30$)	64,87 ± 7,29	5,30 ± 1,83	37,3 ± 6,27	51,0 ± 6,26
Группа Дж до лечения ($n = 40$)	55,36 ± 8,74	5,61 ± 2,16	34,86 ± 7,06	43,47 ± 7,42
Группа Дж после лечения ($n = 40$)	66,24 ± 7,76*	6,89 ± 2,26*	44,10 ± 7,46*	51,06 ± 9,48*

Примечание. При анализе использовали критерий Манна – Уитни; p – уровень статистической значимости при сравнении показателей до и после лечения; * – $p < 0,05$.

После лечения в группе пациенток, получавших монотерапию доксициклином, а также его комбинацию с МА, все показатели ФАН оставались практически на прежнем уровне. Добавление МА к этиотропному препарату не оказало влияния на улучшение показателей ФАН (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели ФАН периферической крови женщин, получавших комбинированную терапию доксициклином с меглумина акридоацетатом

Группы	ФИ (%)	ФЧ	НСТ-сп. (%)	НСТ-инд. (%)
Контрольная группа ($n = 30$)	64,87 ± 7,29	5,30 ± 1,83	37,3 ± 6,27	51,0 ± 6,26
Группа Д+МА до лечения ($n = 20$)	55,48 ± 11,54	5,26 ± 2,93	36,19 ± 4,94	44,28 ± 6,38
Группа Д+МА после лечения ($n = 20$)	54,22 ± 12,37	5,29 ± 1,66	36,28 ± 5,92	44,18 ± 6,63

Примечание. При анализе использовали критерий Манна – Уитни; p – уровень статистической значимости при сравнении показателей до и после лечения; $p < 0,05$.

Динамика доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, и уровня γ -ИФ в сыворотке крови женщин в процессе трёх вариантов лечения. После лечения джозамицином ($n = 40$) отмечено достоверное повышение

показателей во всех подгруппах пациенток (таблица 5).

Таблица 5 –Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения джозамицином

Показатели	Контроль (n = 30)	Подгруппа 1 (n = 13)	Подгруппа 2 (n = 17)	Подгруппа 3 (n = 10)
Тл-ИФ (%) до лечения	4,34 ± 1,94	7,26 ± 1,46*	4,21 ± 0,87*	0,86 ± 0,65*
Тл-ИФ (%) после лечения	—	10,18 ± 2,56**	9,89 ± 2,11**	4,29 ± 0,96
Тл-ИФ (%) на контроле излеченности	—	5,48 ± 1,63***	4,78 ± 1,12	4,42 ± 0,97***
γ -ИФ (пг/мл) до лечения	2,67 ± 0,47	4,08 ± 1,09*	2,57 ± 0,17*	2,02 ± 0,33*
γ -ИФ (пг/мл) после лечения	—	6,28 ± 0,79**	5,61 ± 0,54**	2,84 ± 0,56
γ -ИФ (пг/мл) на контроле излеченности	—	3,12 ± 0,74***	3,14 ± 0,39***	2,86 ± 0,42***
Примечание. Сравнение проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. * – достоверные различия между сравниваемыми величинами $p < 0,05$: * – различия между значениями до лечения и после лечения; ** – различия между значениями после лечения и на контроле излеченности; *** – различия между значениями до лечения и на контроле излеченности.				

Установлено, что джозамицин стимулирует не только положительную динамику иммунных показателей, но и способен длительно удерживать их в нормальных пределах, что является важным аспектом в профилактике образования aberrantных форм *S. trachomatis*.

Лечение доксициклином не сопровождалось достоверными изменениями указанных параметров. У пациенток, получавших доксициклин в комбинации с МА, отмечено незначительное повышение доли Тл-ИФ и уровня γ -ИФ после лечения и через 4 недели после лечения, т. е. γ -ИФ достиг максимального уровня много позже, чем наступила элиминация возбудителей (таблица 6).

Таким образом, джозамицин и доксициклин являются высокоэффективными препаратами для лечения ХИ, УИ и Х+У инфекции. Применение иммуностропного препарата меглумина акридоната не оказывало влияния на качество лечения и на процесс выздоровления.

Таблица 6 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе комбинированного лечения доксициклином и меглумина акридонацетатом

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Подгруппа 3 (n = 20)
Тл-ИФ (%) до лечения	4,34 ± 1,90	1,12 ± 0,61*
Тл-ИФ (%) после лечения	—	2,18 ± 0,82**
Тл-ИФ (%) на контроле излеченности	—	3,54 ± 1,09***
γ -ИФ (пг/мл) до лечения	2,67 ± 0,47	1,89 ± 0,56*
γ -ИФ (пг/мл) после лечения	—	2,53 ± 0,45**
γ -ИФ (пг/мл) на контроле излеченности	—	2,97 ± 0,34***

Примечание. Сравнение проводилось с помощью критерия Манна – Уитни.
* – достоверные различия между сравниваемыми величинами $p < 0,05$; * – различия между значениями до лечения и после лечения; ** – различия между значениями после лечения и на контроле излеченности; *** – различия между значениями до лечения и на контроле излеченности.

ВЫВОДЫ

1. Основным проявлением урогенитальной хламидийной моноинфекции является цервицит (у 30 – 100 % пациенток), уреаплазменной моноинфекции – уретрит (у 14 – 70 %). При смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции присоединение *U. urealyticum* к *C. trachomatis* не изменяет клинических проявлений цервицита, но может незначительно увеличивать долю уретрита.

2. Показатели фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови у женщин с хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекциями достоверно между собой не различались, но достоверно были снижены во всех трех группах по сравнению с аналогичными показателями практически здоровых людей.

3. Содержание Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, в общем пуле Т-лимфоцитов и уровень γ -интерферона в периферической крови у женщин с хламидийной, уреаплазменной и смешанной инфекциями не имели достоверных различий между изучаемыми группами и группой сравнения.

4. В процессе лечения урогенитальных инфекций в трех группах пациенток установлено, что при монотерапии доксициклином и при сочетании доксициклина с меглумина акридонацетатом показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови не изменились. Под влиянием

джозамицина показатели функциональной активности нейтрофилов, сниженные до лечения, достоверно повысились: фагоцитарный индекс – с $55,36 \% \pm 8,74 \%$ до $66,24 \% \pm 7,76 \%$, фагоцитарное число – с $5,61 \pm 2,16$ до $6,89 \pm 2,26$, НСТ-спонтанный тест – с $34,86 \% \pm 7,06 \%$ до $44,10 \% \pm 7,46 \%$; НСТ-индуцированный тест – с $43,47 \% \pm 7,42 \%$ до $51,06 \% \pm 9,48 \%$.

5. При монотерапии доксициклином у большинства пациенток (56 %) в трех группах доля Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, и концентрация γ -интерферона не изменились. Указанные показатели претерпели положительные изменения у 100 % (20 пациенток) при комбинации доксициклина с меглумина акридонацетатом, но уровня нормальных значений не достигли. При терапии джозамицином уровень γ -интерферона и количество Т-лимфоцитов, его вырабатывающих, достоверно и значительно увеличились у 100 % больных, что свидетельствует о наличии у препарата иммуномодулирующего эффекта.

6. Клиническая эффективность лечения совпала с этиологической, при которой элиминация возбудителей составила: при монотерапии доксициклином 97,5 % – при хламидийной, 85,7 % – при уреаплазменной инфекции; при сочетанной терапии доксициклином с меглумина акридонацетатом 95,0 % – при хламидийной, 85,7 % – при уреаплазменной инфекции; при лечении джозамицином 100 % – при хламидийной, 88,9 % – при уреаплазменной инфекции. Добавление к доксициклину иммуностропного препарата не повысило этиологическую эффективность лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При развитии у женщин симптомов уретрита и/или цервицита, при отсутствии патогенных микроорганизмов, необходимо провести обследование на наличие *U. urealyticum* методом ПЦР из уретры и цервикального канала.

2. В лечении урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекций препаратами выбора остаются этиотропные препараты: джозамицин (по 500 мг 3 раза в сутки 7 дней) и доксициклин (по 100 мг 2 раза в сутки 7 дней), – сохраняющие в настоящее время высокую этиологическую и клиническую эффективность.

3. Применение схем лечения, включающих комбинацию антибиотиков с

иммунотропным препаратом меглума акридоацетатом при лечении больных с хламидийной, уреаплазменной и смешанной инфекциями УГТ нецелесообразно, так как иммунотропное средство не повышает эффективность лечения, в частности, элиминацию возбудителей заболевания.

4. Джозамицин является высокоэффективным препаратом для лечения ХИ, кроме того он обладает иммуномодулирующим действием, что может служить профилактикой образования аберрантных форм *S. trachomatis*. Назначение этого препарата должно быть приоритетным для пациентов с асимптомными или малосимптомными формами хламидийной и смешанной инфекций.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Малова, И. О. Изменение показателей функциональной активности нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови в процессе лечения урогенитального хламидиоза джозамицином / И. О. Малова, **И. А. Сидорова** // **Современные проблемы дерматовенерологии иммунологии и врачебной косметологии.** – 2013. – Т. VIII, № 24. – С. 49–54.

2. Малова, И. О. Урогенитальный хламидиоз у женщин репродуктивного возраста: рациональный подход к терапии / И. О. Малова, **И. А. Сидорова**, Н. Н. Шеломенцева // **Сибирский медицинский журнал.** – 2013. – № 2. – С. 46–50.

3. Малова, И. О. Динамика показателей иммунологической реактивности у женщин с неосложненным урогенитальным хламидиозом в процессе лечения / И. О. Малова, **И. А. Сидорова** // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал).** – 2013. – № 1.

4. Малова, И. О. Рациональная терапия урогенитального хламидиоза у женщин репродуктивного возраста / И. О. Малова, **И. А. Сидорова** // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 15–21.

5. Малова, И. О. Урогенитальный хламидиоз. Этиотропная терапия с учетом иммунологической реактивности у женщин репродуктивного возраста / И. О. Малова, **И. А. Сидорова** // **Сибирский журнал дерматологии и венерологии.** – 2014. – № 15. – С. 98–101.

6. **Сидорова, И. А.** Динамика секреции интерферона гамма в процессе

лечения доксициклином урогенитальной хламидийной инфекции у женщин репродуктивного возраста / **И. А. Сидорова** // Актуальные вопросы современной медицины : материалы Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Иркутск, 2012. – С. 293.

7. **Сидорова, И. А.** Динамика секреции гамма интерферона в процессе лечения джозамицином урогенитальной хламидийной инфекции у женщин репродуктивного возраста / **И. А. Сидорова** // Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия : материалы 2-й Всероссийской научной конференции молодых ученых // Медицинский академический журнал. Приложение. – СПб., 2012. – С. 504–505.

8. **Сидорова, И. А.** Изменение секреторной активности Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, в процессе этиотропной терапии хламидиоза мочеполового тракта / **И. А. Сидорова**, И. О. Малова // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : материалы 6-й Российской научно-практической конференции с международным участием. – СПб., 2012. – С. 195–196.

9. **Сидорова, И. А.** Изменение иммунных показателей в процессе лечения урогенитального хламидиоза джозамицином / **И. А. Сидорова**, И. О. Малова // Молекулярная эпидемиология актуальных инфекций : материалы международной конференции // Инфекция и иммунитет. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 171.

10. Малова, И. О. К вопросу о рациональном подходе к терапии неосложненного урогенитального хламидиоза / И. О. Малова, **И. А. Сидорова** // Вестник дерматовенерологии и косметологии: сборник тезисов. – Иркутск, 2013. – С. 149–150.

11. **Сидорова, И. А.** Этиотропная монотерапия урогенитального хламидиоза доксициклином моногидратом. Изменение показателей функциональной активности нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови в процессе лечения / **И. А. Сидорова** // Актуальные вопросы современной медицины : материалы 81-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Иркутск, 2014.

12. **Сидорова, И. А.** Иммунологическая реактивность у женщин с неосложненным урогенитальным хламидиозом в процессе комплексного лечения доксициклином и циклофероном / **И. А. Сидорова**, И. О. Малова. // Актуальные проблемы диагностики, терапии, профилактики, реабилитации кожных и венерических заболеваний : сборник материалов 1-й научно-практической конференции. – Казань, 2013. – С. 123–129.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИППП	– инфекции, передаваемые половым путём
НСТ-тест	– тест восстановления нитросинего тетразолия
НСТ-инд.	– НСТ индуцированный тест
НСТ-сп.	– НСТ спонтанный тест
Тл-ИФ	– Т-лимфоциты, вырабатывающие γ -интерферон
УГТ	– урогенитальный тракт
УГХ	– урогенитальный хламидиоз
ХИ	– хламидийная инфекция
УИ	– уреоплазменная инфекция
Х+У	– смешанная хламидийно-уреоплазменная инфекция
ФАН	– функциональная активность нейтрофилов
ФИ	– фагоцитарный индекс
ФЧ	– фагоцитарное число
γ -ИФ	– гамма-интерферон