

На правах рукописи

Куликова Наталья Борисовна

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ И  
МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЙ У ЖИТЕЛЕЙ МЕГАПОЛИСА**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Хрянин Алексей Алексеевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Малова Ирина Олеговна**

(Иркутский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФПК и ППС)

доктор медицинских наук, доцент

**Кондратьева Юлия Сергеевна**

(Алтайский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой дерматовенерологии)

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.06 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Т.Б. Решетникова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются одними из серьезных медицинских и социальных проблем современного общества. Они, помимо «классических» заболеваний (сифилис, гонорея), включают и болезни нового поколения: хламидиоз, микоплазмоз, герпес и др. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется до 200 млн случаев гонореи, 250 млн – трихомониаза, 200-250 млн – хламидиоза, 100 млн – микоплазмоза и 50 млн – сифилиса. Эпидемиологическая ситуация по ИППП в России также остается неблагоприятной (Кайгородова Т.В., Михеев П.А., 2006).

Сегодня внимание ученых обращено на воспалительные заболевания, вызванные хламидийной и микоплазменной инфекциями, которые часто оказывают неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье и вызывают ряд серьезных осложнений: вторичное бесплодие, рак шейки матки, эпидидимиты, простатиты (Кулаков В.И. и др., 2009).

Известно, что патогенез хламидийной и микоплазменной инфекций имеют общие черты (Jensen J.S., 2004), когда еще до развития специфического иммунитета, характеризующегося появлением антител, в организме происходит активация молекулярных механизмов, приводящих к усилению продукции цитокинов и развитию воспаления (Pereyre S. et al., 2009; Agrawal T. et al., 2011). Изменение цитокинового профиля при инфицировании является отражением различных типов иммунных реакций. Так, увеличенное содержание интерлейкина-10 может быть связано с восприимчивостью организмам к *C. trachomatis* и развитием гранулематозного воспаления, сопровождающегося фиброзом (Yang X., 2003). Имеются доказательства, что состояние защитных иммунных реакций при хламидиозе связано с продукцией интерферона- $\gamma$  (Johansson M. et al., 1997). В то же время повышенный уровень интерлейкина-8 при микоплазмозе коррелирует с нарушением фертильной функции (Pannekoek Y. et al., 2000). Часто случаи ИППП сопровождаются развитием заболеваний, вызванных микст-инфекциями, лечение которых крайне затруднительно, т.к. должно включать этиотропные и патогенетические подходы. В настоящее время для лечения хламидийной инфекции и заболеваний, вызванных микоплазмами, широко применяются макролидные

антибиотики, которые, помимо антимикробного действия, обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами, что проявляется в ингибировании синтеза провоспалительных и усилении выработки противовоспалительных цитокинов (Shinkai M. et al., 2008). В связи с чем возникает необходимость изучения патогенеза заболеваний, вызванных хламидиями и микоплазмами, как с позиции рассмотрения инфекционно-воспалительного процесса, так и анализа эффективности влияния этиотропной терапии на механизмы регуляции иммунного ответа организма на ИППП.

**Цель исследования.** Изучить частоту встречаемости и иммунологические особенности проявления урогенитальных хламидийной и микоплазменной инфекций у жителей крупного промышленного центра Западной Сибири для разработки дополнительных критериев оценки эффективности этиотропной терапии.

#### **Задачи исследования**

1. Исследовать частоту выявления урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекций у жителей мегаполиса.
2. Исследовать биомаркеры воспаления в крови (интерлейкины-1 $\beta$ , -4, -6, интерферон- $\gamma$ , уровень циркулирующих иммунных комплексов) у лиц с урогенитальными хламидийной и микоплазменной инфекциями.
3. Оценить особенности влияния этиотропной терапии на состояние иммунологической реактивности с урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекциями.

**Научная новизна.** Получены новые данные о частоте выявления урогенитальных инфекций, вызванных *C. trachomatis* и *M. genitalium*, и сезонных особенностях эпидемиологии урогенитального хламидиоза и микоплазмоза среди взрослых жителей г. Новосибирска, обратившихся для обследования на ИППП.

Впервые обнаружено, что характерной чертой патогенеза урогенитальных инфекций у жителей г. Новосибирска, ассоциированных с *C. trachomatis* и *M. genitalium*, является дисбаланс цитокинового профиля, проявляющегося увеличением содержания провоспалительных интерлейкинов -1 $\beta$ , -6 и снижением уровня интерферона- $\gamma$  в крови больных.

Впервые показано, что эффект влияния азитромицина на состояние иммунной реактивности у жителей г. Новосибирска при этиотропной терапии урогенитальных хламидийной и микоплазменной инфекций характеризуется увеличением концентрации интерферона- $\gamma$  и снижением уровня провоспалительных интерлейкинов -1 $\beta$ , -6 в крови больных.

**Научно-практическая значимость.** Выявлены особенности встречаемости урогенитальных микоплазменной и хламидийной инфекций в последние годы (2010-2011 гг.) среди взрослого населения г. Новосибирска.

В результате исследования установлено значимое увеличение уровня ЦИК, содержания интерлейкинов-1 $\beta$ , -4, -6 и снижение интерферона- $\gamma$  в крови больных, что свидетельствует о нарушении состояния гуморального и клеточного звеньев иммунитета при урогенитальных микоплазменной и хламидийной инфекциях у жителей г. Новосибирска.

Исследование показало высокую клиническую и иммуномодулирующую эффективность лечения азитромицином, что позволило достичь практически полной элиминации патогенов, нормализовать уровень ЦИК и устранить дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами в крови у больных при урогенитальных микоплазменной и хламидийной инфекциях.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Тенденция выявляемости урогенитального микоплазмоза среди взрослого населения г. Новосибирска за последние годы (2010-2011 гг.) в целом схожа с динамикой и сезонностью встречаемости урогенитального хламидиоза.

2. Иммунопатологическими факторами, способствующими развитию урогенитальных инфекций, ассоциированных с *C. trachomatis* и *M. genitalium*, у жителей г. Новосибирска являются наличие дисбаланса цитокинового профиля за счет повышения провоспалительных интерлейкинов, а также изменение состояния гуморального звена иммунитета.

3. Использование азитромицина в этиотропной терапии урогенитальных инфекций, ассоциированных с *C. trachomatis* и *M. genitalium*, способствует нормализации иммунопатологических нарушений в организме больных за счет повышения содержания противовоспалительных и уменьшения провоспалительных цитокинов, а также снижения уровня циркулирующих

иммунных комплексов в крови.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования используются в лечебном процессе Клинического кожно-венерологического диспансера (г. Омск), внедрены в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета, кафедры дерматовенерологии Иркутского государственного медицинского университета, кафедры дерматовенерологии и косметологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск).

**Апробация материала.** Материалы диссертации доложены и обсуждены на II Сибирском съезде акушеров-гинекологов и дерматовенерологов «Доказательная медицина – союз науки и практики» (Новосибирск, 2011), на IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вопросы патогенеза типовых патологических процессов» (Новосибирск, 2012), на III Российской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Авиценна-2012» (Новосибирск, 2012), на VII конференции Европейского общества по изучению хламидийной инфекции (Амстердам, Нидерланды, 2012), на V Сибирской научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье мужчины и женщины» (Новосибирск, 2012).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 статьи представлены в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих описание материала, методов и результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций; включает 10 таблиц, 15 рисунков. Список литературы представлен 187 источниками, из которых 94 отечественных и 93 иностранных авторов.

**Личный вклад автора.** Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Выполнение настоящего диссертационного исследования было одобрено

локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 19 от 18 декабря 2009 года) и состояло из нескольких этапов.

В соответствии с поставленной целью **на первом этапе** выполнения работы (2010-2011 гг.) был проведен когортный эпидемиологический анализ обследования 41877 жителей Новосибирска, обратившихся в различные медицинские учреждения, с целью выявления частоты встречаемости в городской популяции инфекций, вызываемых *C. trachomatis* и *M. genitalium* (табл. 1). Анализ осуществлялся на основании данных результатов обследования пациентов, полученных в ПЦР-лаборатории ЗАО «ИмДи» (г. Новосибирск).

**На втором этапе** исследования было выполнено обследование 90 пациентов с инфекциями мочеполового тракта (51 мужчина и 39 женщин в возрасте от 23 до 47 лет, жителей Новосибирска), из которых первую группу с диагнозом: Урогенитальный хламидиоз (УГХ) составили 45 человек. Во вторую группу вошли 30 человек с диагнозом: Урогенитальный микоплазмоз (УГМ). В третью группу были включены 15 пациентов с микст-инфекцией (УГХ+УГМ).

Таблица 1 – Число обследованных жителей Новосибирска на инфекции, вызываемые *C. trachomatis* и *M. genitalium*

	2010		2011	
	<i>C. trachomatis</i>	<i>M. genitalium</i>	<i>C. trachomatis</i>	<i>M. genitalium</i>
Январь	838	525	720	524
Февраль	1221	812	998	704
Март	1214	856	1194	807
Апрель	1221	872	1074	743
Май	1004	703	895	606
Июнь	1166	809	899	601
Июль	1110	781	839	590
Август	1159	796	1089	752
Сентябрь	1177	814	957	686
Октябрь	1078	795	975	705
Ноябрь	1083	753	931	700
Декабрь	1035	692	803	571
Всего:	13306	9208	11374	7989

Длительность заболевания у пациентов с УГХ и УГМ составляла от 3 дней до 6 месяцев, при этом подострое течение встречалось достоверно чаще, чем торпидное 64,5 % и 35,5 % пациентов соответственно. В качестве группы контроля были обследованы 30 мужчин и женщин, находящихся в том же возрасте, что и пациенты, но не имеющих инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы.

Диагноз УГХ и УГМ устанавливался на основании жалоб (табл. 2), данных анамнеза, объективных клинических признаков, положительных результатов лабораторной диагностики *S. trachomatis* и *M. genitalium* методами ПЦР.

Таблица 2 – Жалобы пациентов с урогенитальным хламидиозом и микоплазмозом (выражены в % от числа пациентов мужчин и женщин в группах)

Жалобы пациентов	Частота (%)		
	УГХ (n = 45)	УГМ (n = 30)	УГХ+УГМ (n = 15)
Мужчины (n = 51)			
Зуд, жжение и чувство дискомфорта при Мочеиспускании	45,0 (n = 10)	44,5 (n = 9)	45,0 (n = 4)
Появление слизистых выделений из мочеиспускательного канала	27,0 (n = 6)	25,0 (n = 5)	22,0 (n = 2)
Боли в паховой области	17,0 (n = 4)	20,0 (n = 4)	22,0 (n=2)
Снижение эрекции	11,0 (n = 2)	10,5 (n = 2)	11,0 (n = 1)
Женщины (n = 39)			
Боль и чувство дискомфорта при мочеиспускании	30,0 (n = 6)	27,5 (n = 4)	33,0 (n = 2)
Изменение количества и цвета влагалищных выделений (появление обильных слизистых, слизисто-белых выделений)	44,0 (n = 8)	45,5 (n = 6)	33,0 (n = 2)
Болезненность при половом контакте	15,0 (n = 3)	18,0 (n = 3)	17,0 (n = 1)
Нарушения овариально-менструального цикла	11,0 (n = 2)	9,0 (n = 1)	17,0 (n = 1)

Обследование пациентов проводилось на базе ООО Медицинский центр «Экопарк» (г. Новосибирск), ГБУЗ НСО «Новосибирский областной кожно-венерологический диспансер» и лаборатории ФГБУ «Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН» (г. Новосибирск).

**Критерии включения.** В выборку исследования включались пациенты с выявленной хламидийной (*C. trachomatis*), микоплазменной инфекцией (*M. genitalium*), наличием клинических симптомов и лабораторных признаков воспаления урогенитального тракта, а также давшие добровольное осведомленное согласие на дальнейшее участие в научном исследовании.

**Критерии исключения.** Исключались пациенты с диагнозом: сифилис, трихомониаз, гонорея, ВИЧ-инфекция, а также с явлениями иммуносупрессии и наличием соматических заболеваний в стадии обострения. В выборку не включались пациенты, принимающие антибактериальные препараты в течение последних 2-х месяцев, предшествующих обследованию.

**Этиотропная терапия** проводилась азитромицином (Azithromycin), курсовая доза которого для пациентов с УГХ составляла 1,0 г внутрь однократно, для пациентов с УГМ – 1,5 г (500 мг внутрь в первый день, далее по 250 мг в сутки в течение 4 дней).

**Характер иммунопатологических реакций** оценивали по концентрации ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ЦИК в сыворотке крови, анализируемых с помощью иммуноферментных и биохимических методов: содержание ЦИК оценивали методом жидкостной преципитации 4 % ПЭГ-600 (Константинова Н.А. и др., 1986); уровень ИНФ- $\gamma$  определялся с помощью тест-системы « $\gamma$ -Интерферон-ИФА-БЕСТ» (ЗАО«Вектор-Бест», Россия); уровень интерлейкинов определялся с помощью тест-систем «ProCon ИЛ-1 $\beta$ », «ProCon ИЛ-4», «ProCon ИЛ-6» (ООО «Протеиновый контур», Россия).

Клинические наблюдения и лабораторные исследования проводили до и через 1 месяц после окончания лечения.

**Статистическая обработка** полученных данных выполнена с использованием программы SPSS 11.0, включающей методы вариационной статистики (Гланц С., 1998). Вычислялась средняя арифметическая величина (M), ошибка репрезентативности средней величины (m) и уровень значимости

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в России проводится статистический учет и выявляется заболеваемость таких ИППП, как сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомониаз, урогенитальный герпес. Однако в отношении микоплазменной инфекции (*M. genitalium*) пока не регламентированы статистические учетные и отчетные формы. В связи с этим остается малоизученным вопрос частоты выявления этой инфекции среди населения.

Поэтому на данном этапе работы было проведено изучение частоты выявления микоплазменной (*M. genitalium*) и хламидийной (*C. trachomatis*) инфекций у пациентов, обратившихся в различные медицинские учреждения города Новосибирска в 2010-2011 гг.

Результаты исследований показали, что средняя частота выявления *M. genitalium* в 2010 году составила 11,5 %. Статистический анализ по месяцам выявил, что наибольшие показатели отмечены в марте (19,2 %), феврале (16,2 %) и июне (13,2), а минимальные – в июле (5,2 %), сентябре (6,6 %), октябре (8,8 %). Полученные данные позволяют полагать, что основным временем выявления инфицирования *M. genitalium* у жителей Новосибирска в 2010 году являлся длительный зимний период (ср. величина 13,2 %).

Частота выявления *C. trachomatis* в 2010 году у жителей Новосибирска составила в среднем 12,9 %. Ежемесячный анализ установил относительно равномерное распределение выявления инфицирования хламидиями в течение 2010 года. Наибольшая частота выявления *C. trachomatis* наблюдалась в феврале (19,0 %), а наименьшая – в июле (8,7 %).

При сравнительном анализе частоты встречаемости *M. genitalium* и *C. trachomatis* в течение 2010 года наблюдались параллельные тенденции в выявляемости этих инфекций у обследуемых жителей Новосибирска. Однако в сентябре имелось прямо противоположное расхождение в показателях (6,6 % и 15,6 %). Следует отметить, что частота выявления сочетанной инфекции – *M. genitalium* и *C. trachomatis* среди жителей Новосибирска отмечалась лишь у 0,55 %, т.е. у 1 из 180 обследованных пациентов.

При рассмотрении результатов частоты выявления *M. genitalium* в 2011 году у жителей Новосибирска было обнаружено, что величина изучаемого показателя за год составила 6,8 %. Помесячный анализ показал, что наибольшие величины отмечены в феврале (10,2 %), апреле (10,1 %) и марте (9,3 %), а минимальные – в октябре (3,3 %), ноябре (3,9 %) декабре (4,4 %). Полученные данные свидетельствуют, что основным временем выявления инфицирования *M. genitalium* в 2011 году у жителей Новосибирска является поздний зимний (февраль) и ранний весенний (март-апрель) период (ср. величина 9,9 %).

Проведенный анализ частоты выявления *C. trachomatis* в 2011 году продемонстрировал, что средняя величина изучаемого показателя за год составила 7,6 %. При этом наибольшие величины были характерны для января (8,9 %), февраля (9,4 %) и марта (10,3 %), а минимальные для ноября (4,8 %). Полученные результаты свидетельствуют, что основным временем выявления инфицирования *C. trachomatis* в 2011 году у жителей Новосибирска является зимне-весенний период (ср. величина 9,5 %).

Анализируя данные за 2010-2011 годы можно заключить, что частота выявления хламидийной и микоплазменной инфекций среди жителей города Новосибирска примерно одинакова и составляет 8 % – 12 % и 7 % – 12 % среди лиц, обратившихся в специализированные медицинские учреждения для обследования и лечения. Сочетание этих инфекций встречается крайне редко (0,55 %). При этом, по сравнению с хламидийной инфекцией, наименьшая выявляемость *M. genitalium* пришлась на осень (сентябрь-октябрь).

При изучении активности иммунопатологических реакций при *C. trachomatis* и *M. genitalium* воспалении у жителей Новосибирска было обнаружено, что уровень ЦИК в сыворотке крови у пациентов с УГХ и УГМ значимо выше нормативных показателей ( $p < 0,05$ ). Так, если в контроле величина ЦИК в сыворотке крови составляла  $57,8 \pm 3,39$  усл. ед., то при УГХ она равнялась  $101,1 \pm 7,42$  усл. ед., что было в 1,7 раза больше нормы ( $p < 0,05$ ). При УГМ уровень ЦИК ( $73,5 \pm 5,51$  усл. ед.) в крови, также достоверно превышал контрольные величины в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Аналогичная закономерность отмечалась и для пациентов с микст инфекцией (УГХ+УГМ), у

которых уровень ЦИК ( $84,5 \pm 4,55$  усл. ед.) в сыворотке крови был значимо выше в 1,5 раза контрольных данных ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что у пациентов с УГХ средняя величина ЦИК в сыворотке крови превышает в 1,4 раза результаты в группе пациентов с УГМ ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, наблюдаемый высокий уровень ЦИК в крови у пациентов, по всей вероятности, может свидетельствовать о выраженном иммунологическом напряжении на уровне целого организма и отражать функциональное состояние молекулярно-клеточных механизмов иммунной защиты. Одним из таких молекулярных механизмов, регулирующих активность клеток иммунной системы, являются цитокины (Кашкин К.П., 1998), среди которых особую роль в антихламидийном иммунитете отводят ИНФ- $\gamma$  (Loomis W.P., Starnbach M.N., 2002).

В результате исследований было установлено (табл. 3), что средние величины содержания ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови пациентов с УГХ достоверно ниже в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), по сравнению с данными в группе контроля. Аналогичная ситуация была характерна и для пациентов с микст инфекцией (УГХ+УГМ), у которых средний уровень концентрации ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови оказался достоверно меньше в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), чем в группе контроля. В то же время у пациентов с УГМ значимых различий обнаружено не было

Таблица 3 – Содержание цитокинов в крови у практически здоровых (контроль) и пациентов с урогенитальным хламидиозом и микоплазмозом ( $M \pm m$ )

Показатели (пкг/мл)	Группы			
	Контроль	УГХ	УГМ	УГХ+УГМ
ИНФ- $\gamma$	$47,3 \pm 4,26$	$28,9 \pm 4,15^*$	$40,1 \pm 4,54$	$33,5 \pm 2,15^*$
ИЛ-1 $\beta$	$38,9 \pm 3,97$	$121,5 \pm 10,98^*$	$61,1 \pm 5,14^*$	$102,1 \pm 12,15^*$
ИЛ-4	$48,1 \pm 6,75$	$79,5 \pm 11,92^*$	$54,7 \pm 8,12$	$60,5 \pm 5,11^*$
ИЛ-6	$19,5 \pm 4,78$	$41,6 \pm 3,42^*$	$38,1 \pm 5,52^*$	$40,3 \pm 4,22^*$

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

В настоящее время большой интерес для понимания патогенеза урогенитальной инфекции как воспалительного процесса и особенностей иммунной регуляции при нем представляет рассмотрение баланса

интерлейкинов с учетом их провоспалительных и противовоспалительных свойств (Dinarello С.А., 2000; Balkwill F., 2001).

Полученные в работе данные (табл. 3) показали, что изменение содержания интерлейкинов у больных урогенитальной инфекцией имеют свои особенности. Так, было обнаружено, что средний уровень провоспалительного ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови у больных УГХ в 3 раза выше, по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Подобная закономерность отмечается и для ИЛ-6 (увеличен в 2 раза,  $p < 0,05$ ). Прирост ИЛ-4 составил 65 % ( $p < 0,05$ ). У больных с УГМ был обнаружен аналогичный рост уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в крови, по сравнению с контролем, соответственно в 1,6 и 1,9 раза ( $p < 0,05$ ).

При микст-инфекции (УГХ + УГМ) также наблюдалось увеличение интерлейкинов. Так, уровни ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 в крови у больных превышали нормативные данные в 1,3, а ИЛ-6 в 2,1 раза соответственно ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные свидетельствуют о наличии цитокинового дисбаланса в организме при урогенитальном хламидиозе и микоплазмозе, со смещением продукции цитокинов чаще в сторону провоспалительных видов. Более наглядно это можно представить при расчете коэффициентов соотношений  $K = [\text{ИЛ-1}\beta + \text{ИЛ-6}] / [\text{ИЛ-4}]$  в норме и патологии. Действительно было выявлено, что величина этого соотношения у больных с УГХ в 1,7 раза, у больных с УГМ в 1,8 раз, а у больных с микстинфекцией (УГХ+УГМ) в 2,3 раза выше, чем у лиц контрольной группы.

Таким образом, на основании полученных результатов можно предположить, что характерной чертой патогенеза хламидийной и микоплазменной урогенитальной инфекции является дисбаланс цитокинов.

В настоящее время при этиотропной терапии хламидийной инфекции и заболеваний, вызванных микоплазмами, применяются макролидные антибиотики, механизм действия которых связан с их способностью ингибирования РНК-зависимого синтеза удлинения белковой молекулы у чувствительных прокариотов (Williams J., Sefton A., 1993). Показано, что они способны оказывать воздействие на активность иммунопатологических реакций посредством влияния на синтез цитокинов (Тамаоки J., 2004). В связи с чем, возникает необходимость изучения эффективности влияния азитромицина

на механизмы регуляции иммунного ответа организма на ИППП.

При оценке данных было выявлено, что у больных УГХ, получавших азитромицин, эффективность микробиологического и клинического излечения составила 97,6 %. У больных УГМ соответственно 98,5%. В 2,4% случаев у больных УГХ этиотропная терапия оказалась неэффективной, в тоже время у больных УГМ было всего 1,5% не вылечившихся больных. При анализе проявления «побочных эффектов» было обнаружено, что больные УГХ не отмечали каких-либо побочных реакций от проводимой терапии. У больных УГМ были зарегистрированы побочные эффекты 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 целесообразно использовать азитромицин в курсовой дозе 1,0 - 1,5 г. Но особый интерес в работе представили результаты оценки эффективности макролидных антибиотиков на состояние цитокинового баланса при инфекции.

Полученные результаты этиотропной терапии азитромицином свидетельствует о ее благоприятном влиянии на содержание в сыворотке крови ЦИК и цитокинов (ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и ИЛ-6). Было установлено, что уровень ЦИК в сыворотке крови у пациентов с УГХ и УГМ после проведенной терапии имеет значения значительно ниже исходных показателей. Так, если до лечения средняя величина ЦИК в сыворотке крови в группе пациентов УГХ составляла  $101,1 \pm 7,42$  усл. ед., то после она составила  $65,3 \pm 6,51$  усл. ед., что было в 1,5 раза меньше исходных данных ( $p < 0,05$ ) и достоверно не отличалась от нормы. У пациентов с УГМ содержание ЦИК ( $73,5 \pm 5,51$  усл. ед.) в сыворотке крови, также достоверно снижалось после проведенной терапии ( $53,9 \pm 4,83$  усл. ед.,  $p < 0,05$ ) и значительно не отличалось от уровней ЦИК при УГХ и норме.

Анализ уровня цитокинов также выявил ряд интересных эффектов влияния азитромицина на иммунную систему пациентов с урогенитальным хламидиозом и микоплазмозом (табл. 4).

Так, у больных УГХ было установлено достоверное повышение содержания ИНФ- $\gamma$  в 1,6 раза и снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  в 1,57 раза ( $p < 0,05$ ) относительно исходных данных. Кроме этого отмечена тенденция к снижению

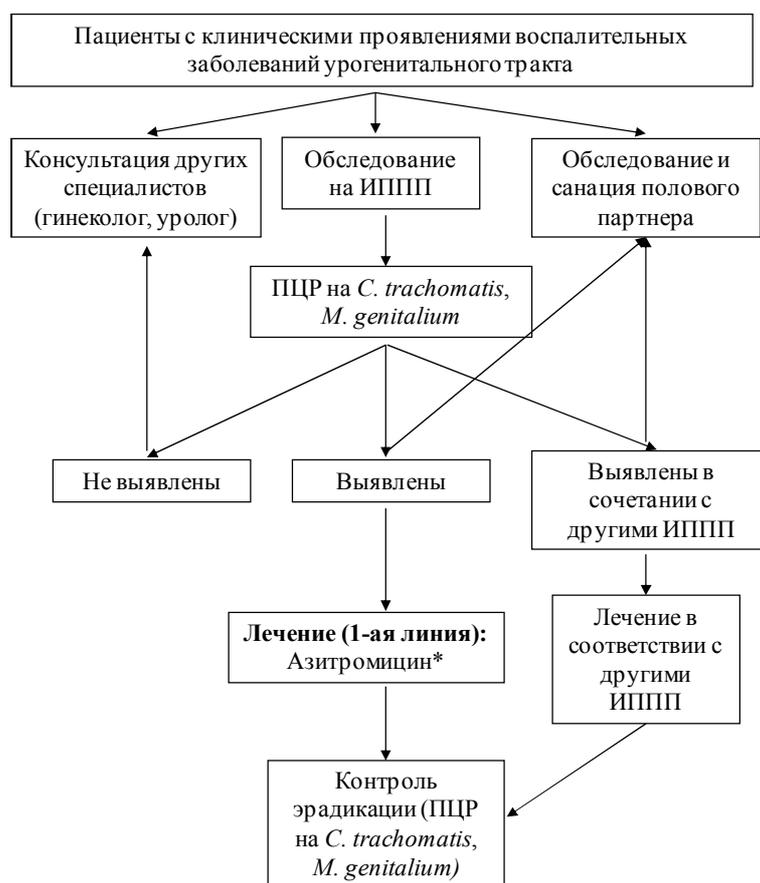
содержания ИЛ-6 в сыворотке крови после лечения. В тоже время концентрация ИЛ-4 в крови у больных УГХ не менялось на фоне проводимой терапии. У больных УГМ также отмечается полученная закономерность, когда на фоне терапии азитромицином происходит значимое снижение в крови провоспалительных цитокинов (соответственно ИЛ-1 $\beta$  в 1,5, а ИЛ-6 в 1,25 раза,  $p < 0,05$ ).

Таблица 4 – Влияние азитромицина на содержание цитокинов в крови у пациентов с урогенитальным хламидиозом и микоплазмозом ( $M \pm m$ ).

Показатели (пкг/мл)	Больных УГХ		Больных УГМ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИНФ- $\gamma$	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

На основании полученных результатов можно заключить, что препарат азитромицин оказывает значимое влияние на функциональное состояние иммунной системы организма при хламидийной и микоплазменной инфекции, подтверждением чего могут являться снижение уровней ЦИК, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и повышение ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови у пациентов с УГХ и УГМ. Эти свойства азитромицина связаны влиянием макролидов на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг, апоптоз и другие функции иммунокомпетентных клеток (Tamaoki J., 2004). Включение в терапию азитромицина – препарата, обладающего не только антибактериальным, но и иммуномодулирующим действием, позволяет увеличить эффективность использования лекарственных средств и способствовать значительной оптимизации лечения различных форм УГИ, что позволяет предложить дополнительный алгоритм обследования и терапевтических подходов у пациентов с инфицированием *M. genitalium* и *C. trachomatis* (рис. 1).



Примечание. \*Азитромицин – 1 г однократно или 500 мг в первый день, далее по 250 мг со второго по пятый день

**Рис. 1.** Алгоритм обследования и терапевтических подходов у пациентов с ИППП (*M. genitalium* и *C. trachomatis*)

## ВЫВОДЫ

1. Частота выявления генитальной микоплазменной и хламидийной инфекций в последние годы (2010-2011 гг.) среди жителей города Новосибирска примерно одинакова и составляет 7% – 12% и 8% – 12% соответственно. Сочетание этих инфекций встречается редко.

2. Изменение состояния гуморального звена иммунитета у жителей г. Новосибирска при хламидийной и микоплазменной инфекциях сопровождается значимым увеличением уровня ЦИК в крови, что можно расценивать как результат ответной реакции организма на воспалительный процесс, развивающийся на слизистой уrogenитального тракта.

3. Особенностью патогенеза хламидийной и генитальной микоплазменной уrogenитальных инфекций у жителей г. Новосибирска является формирование дисбаланса в продукции цитокинов в организме, что

проявляется в достоверном увеличении содержания интерлейкинов-1 $\beta$ , -4, -6, и снижении уровня интерферона- $\gamma$  в крови у больных по сравнению с практически здоровыми людьми.

4. Включение в этиотропную терапию урогенитальных заболеваний антибактериального препарата азитромицина приводит к этиологическому выздоровлению у 97,8 % больных с *C. trachomatis* и у 96,7 % больных с *M. genitalium*.

5. Использование азитромицина в лечебных мероприятиях при хламидийной и генитальной микоплазменной урогенитальных инфекциях позволяет нормализовать иммунопатологические нарушения в организме больных, что подтверждается снижением содержания ЦИК, интерлейкинов-1 $\beta$ , -6 и повышением уровня интерферона- $\gamma$  в крови больных.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Предложен алгоритм лабораторного обследования и терапевтических подходов у пациентов с инфицированием *C. trachomatis* и *M. genitalium*.

2. В лечении урогенитальных заболеваний, ассоциированных с *C. trachomatis* и *M. genitalium* рекомендуется применение антибактериального препарата азитромицин (в курсовой дозе 1,0 – 1,5 г), что обеспечивает быстрое клиническое и этиологическое выздоровление (более 96 %) при отсутствии побочных явлений.

3. В качестве дополнительных критериев оценки активности инфекционно-воспалительного процесса и эффективности этиотропной терапии азитромицином урогенитальных заболеваний, вызванных *C. trachomatis* и *M. genitalium*, рекомендуется анализировать следующие показатели: содержание ЦИК, интерферона- $\gamma$ , интерлейкинов-1 $\beta$ , -4, -6 в сыворотке крови больных.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Эффективность азитромицина и его влияние на состояние цитокиновой системы при урогенитальных инфекциях / А.А. Хрянин, О.В. Решетников, И.Д. Сафронов, А.Н. Трунов, **Н.Б. Куликова** // **Антибиотики и химиотерапия.** – 2012. – Т. 57, №. 3-4. – С. 16-19.

2. Содержание цитокинов в крови при хламидийной и микоплазменной урогенитальной инфекции /А.А. Хрянин, **Н.Б. Куликова**, И.Д. Сафронов, А.Н. Трунов // **Вестник НГУ Серия: Биология, клиническая медицина.** –

2012. – Т. 10, №. 4. – С. 152-155.

3. Хрянин А.А. Эпидемиология генитальной микоплазменной и хламидийной инфекций и дифференцированный подход к лечению / А.А. Хрянин, **Н.Б. Куликова** // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал)**. – 2012. – № 1. – Режим доступа: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=598](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=598).

4. Хрянин А.А. Частота выявления хламидийной и микоплазменной инфекций по данным обращаемости в специализированные медицинские учреждения Новосибирска (2009-2010 гг) / А.А. Хрянин, О.В. Решетников, **Н.Б. Куликова** // **Сибирский журнал дерматологии и венерологии**. – 2011. – № 12. – С.118.

5. Хрянин А.А. Рациональная антибактериальная терапия инфекций, передаваемых половым путем / А.А. Хрянин, О.В. Решетников, **Н.Б. Куликова** // **Сибирский журнал дерматологии и венерологии**. – 2011. – №12. – С.104-107.

6. Хрянин А.А. Эффективность азитромицина (сумамеда) в лечении инфекций, вызванных *M. genitalium* / А.А. Хрянин, **Н.Б. Куликова** // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : Материалы конф.. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 156-157.

7. Цитокиновый профиль крови пациенток с урогенитальной микоплазменной и хламидийной инфекцией / И.Д. Сафронов, **Н.Б. Куликова**, А.А. Хрянин, А.Н. Трунов // **Вопросы патогенеза типовых патологических процессов : Труды IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием**. – Новосибирск, 2012. – С.252-253.

8. Khryanin A.A. Epidemiology of chlamydia and mycoplasma genital infections in Novosibirsk, Russia / A.A. Khryanin, O.V. Reshetnikov, **N.B. Kulikova** // **Proceedings, Seventh Meeting of the European Society for Chlamydia Research**. – Amsterdam, 2012. – P. 308-309.

9. Хрянин А.А. Частота выявления хламидийной и микоплазменной инфекций по данным обращаемости в специализированные медицинские учреждения / А.А. Хрянин, **Н.Б. Куликова**, О.В. Решетников // **Доказательная медицина – союз науки и практики акушеров-гинекологов и дерматовенерологов : Материалы II Сибирского съезда**. – Новосибирск, 2011. – С.55-56.