

Профилактическая ценность применения интерферона для лечения персистирующего урогенитального хламидиоза

Ю.Н.Перламутров, М.А.Гомберг, А.М.Соловьев
ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ

Резюме

Цель: изучение эффективности препарата Генферон® в лечении персистирующего урогенитального хламидиоза.

Дизайн: сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование.

Больные и лечение: включены 28 пациентов, разделенных на 2 группы: 1-я – Генферон® в дозе 1 млн МЕ 2 раза в сутки ректально в течение 10 дней до назначения курса антибактериальной терапии и 1 раз в сутки через день в течение 4 нед параллельно с курсом антибактериальной терапии, и 2-я группа – плацебо. На 11, 18 и 25-й дни лечения все пациенты получали азитромицин в дозе 1 г/сут.

Результаты: применение препарата Генферон® в сочетании с антибиотиком обладает достоверно более высокой эффективностью в отношении устранения антител к белку теплового шока *Chlamydia trachomatis*, что может препятствовать запуску аутоиммунных процессов, являющихся осложнением хронических форм урогенитального хламидиоза.

Заключение: Генферон® способствует более быстрому купированию воспалительных изменений, вызванных инфекционным процессом.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, персистенция/персистирование *Chlamydia trachomatis*, иммунотерапия, интерферон.

Preventive potential/value of interferon used for management of persistent urogenital chlamydial infection

Y.N.Perlamutrov, M.A.Gomberg, A.M.Soloviev

Chair of Dermatologic and Venereal Diseases of Moscow State Medical and Stomatological University

Summary

Objective: To study Genferon® potential in management of persistent urogenital chlamydiosis.

Design: Comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.

Patients and Intervention: 28 patients were enrolled into this study. Patients were randomized into two treatment arms as follows: Group I (n=19) was assigned to Genferon® 1000000 IE b.i.d for 10 days prior to the course of antibiotic therapy, then 1000000 IE every other day for 4 weeks simultaneously with antibiotic therapy; control Group II (n=9), was assigned to placebo. Besides, on days 11, 18 and 25 all patients were administered a single oral 1,0 g dose of azithromycin.

Results: Combination of Genferon® with antibiotics was significantly more superior to antibiotic alone in clearance of antibodies to *C. trachomatis* heat shock protein, thus preventing the initiation of autoimmune response, which is presumably one of the complications of chronic urogenital chlamydiosis.

Conclusion: Genferon® provides more rapid relief of inflammatory symptoms caused by the infective process.

Key words: urogenital chlamydia, *Chlamydia trachomatis* persistence, immunotherapy, interferon.

Сведения об авторах

Перламутров Юрий Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кожных и венерических болезней ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ. Тел.: 8(495)415-06-74

Гомберг Михаил Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. кожных и венерических болезней ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ

Соловьев Антон Михайлович – канд. мед. наук, доц., зав. учебной частью каф. кожных и венерических болезней ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ

В настоящее время урогенитальный хламидиоз представляет собой одну из наиболее серьезных и значимых медико-социальных проблем, учитывая его широкую распространенность по всему миру и непрерывный рост показателей заболеваемости. По данным зарубежных авторов, частота встречаемости урогенитальной хламидийной инфекции (ХИ) в странах Европы и США среди пациентов клиник по лечению инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), колеблется в пределах 3–18%. В отечественной литературе приводятся весьма разрозненные данные о заболеваемости урогенитальным хламидиозом, но и в Российской Федерации это самая распространенная бактериальная ИППП. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), данная инфекция занимает 2-е место среди ИППП. Несмотря на подобную распространенность ХИ, основная ее опасность заключается в особенностях течения и возможных осложнениях. Протекая зачастую длительно и бессимптомно, ХИ приобретает хроническую или персистентную формы и впоследствии может инициировать формирование в организме человека ряда серьезных осложнений: болезнь Рейтера, вторичное бесплодие, внематочная беременность и выкидыши у женщин,

эпидидимиты и простатиты у мужчин [1]. По оценкам специалистов, у 15–40% женщин с ХИ шейки матки развиваются воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) [2–4]. Вследствие рубцевания внутри и вне маточных труб примерно 20% женщин с ВЗОМТ, подтвержденными лапароскопически, страдают бесплодием, 18% длительно беспокоят боли в области малого таза, у 9% развивается внематочная беременность. 50% случаев внематочной беременности являются результатом осложнений, связанных с перенесением в прошлом ВЗОМТ. Рост числа неблагоприятных исходов беременности, включая послеродовой эндометрит, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела, также связано с ХИ. У 25–50% детей, рожденных инфицированными женщинами, развивается ХИ глаз, у 10–20% – хламидийная пневмония. Хотя осложнения ХИ у мужчин встречаются реже, *Chlamydia trachomatis* является наиболее частой причиной эпидидимита у мужчин моложе 35 лет [5–7]. Другим осложнением урогенитального хламидиоза может быть хронический простатит, правда, этиологическая роль хламидий при простатите не считается доказанной и разделяется далеко не всеми специалистами [8–10].

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп в начале исследования

Признак	Основная группа, %	Контрольная группа, %
Наличие признаков уретрита, вагинита или цервицита на основании жалоб и данных гинекологического/урологического осмотра	73,7	77,8
Наличие воспалительных изменений в материале из половых путей (из уретры у мужчин и из уретры, влагалища и шейки матки у женщин)	84,2	66,7
Выявление <i>C. trachomatis</i> по данным ПЦР	73,7	33,3
Выявление <i>C. trachomatis</i> с помощью культурального метода	63,2	66,7
Обнаружение IgA к <i>C. trachomatis</i> в спермоплазме или цервикальной слизи	73,7	55,6
Обнаружение АТ к Hsp60 <i>C. trachomatis</i>	89,5	77,8

Особую проблему представляют случаи персистенции ХИ, при которой ВЗОМТ протекает субклинически, т.е. с отсутствием признаков воспаления [11].

Возбудителем урогенитального хламидиоза является мелкий облигатный внутриклеточный паразит – граммотрицательная бактерия *C. trachomatis*. Особенность данной бактерии состоит в том, что в процессе своего развития она вырабатывает белки теплового шока определенной молекулярной массы – шапероны 60 (Hsp60 *C. trachomatis*), которые по своей антигенной структуре сходны с аналогичными белками человеческих клеток. Данный факт лежит в основе механизма молекулярной мимикрии и формирования аутоиммунных процессов в организме человека, с чем и связано огромное количество осложнений урогенитальной ХИ, при которых поражаются не только половые пути, но и целые системы органов. К экстрагенитальным осложнениям данной инфекции относят болезнь Рейтера, характеризующуюся, кроме уретрита, поражением глаз (хламидийный конъюнктивит), суставов (межфаланговых, голеностопных, коленных и позвоночных) и кожи, а также синдром Фитц-Хью–Куртиса (перигепатит, при котором образуются многочисленные спайки, соединяющие печеночную капсулу с париетальной брюшиной и петлями кишечника) [12–15].

Помимо аутоиммунной причины бесплодия, есть и другие факторы, способствующие развитию репродуктивных осложнений. Наличие хронического, иногда бессимптомного или малосимптомного воспалительных процессов в маточных трубах приводит к пролиферативным изменениям слизистой оболочки, что нарушает их проходимость, в результате чего формируется трубный фактор бесплодия. Присутствие инфекционного агента в эндометрии активизирует местные иммунные реакции, сопровождающиеся притоком провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов. Это может препятствовать нормальному прикреплению оплодотворенной яйцеклетки к эндометрию.

Работы М.А.Гомберга и И.Н.Анисковой показали отрицательное влияние ХИ на сперматогенез, что свидетельствует о возможном мужском факторе бесплодия, как следствие урогенитального хламидиоза [16].

Таким образом, особенностью инфекционного процесса, а именно – его малосимптомность, возможность персистенции *C. trachomatis* в жизнеспособных клетках и вероятность формирования аутоиммунной патологии – диктуют необходимость подбора оптимальных высокоэффективных схем лечения, направленных на элиминацию возбудителя и мобилизацию эндогенных механизмов борьбы с инфекцией. Такие схемы подразумевают сочетание антибактериальных и иммуномодулирующих препаратов. В рамках применения иммуномодулирующей терапии оправданным в настоящее время считается использование препаратов интерферона. В ряде зарубежных исследований показано, что эндогенный интерферон способен эффективно подавлять цикл развития *C. trachomatis* внутри клеток человека [17, 18]. Кроме того, хорошо известно, что интерферон оказывает неспецифическое иммуномодулирующее и опосредованное антибактериальное воздействие.

Сказанное определило целесообразность проведения многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности и безопасности препарата Генферон® (ЗАО «БИОКАД», Россия), имеющего в своем составе интерферон α -2b (1 млн МЕ), аминокислоту таурин (0,01 г) и бензокаин (0,055 г), в лечении персистирующего урогенитального хламидиоза. Исследование было проведено на базе кафедры кожных и венерических болезней ГОУ ВПО МГМСУ Минздрава России.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 28 пациентов (18 мужчин и 10 женщин, 64,3 и 35,7% соответственно) с персистирующим урогенитальным хламидиозом. Диагноз устанавливали на основании обнаружения при культуральном исследовании атипичных «мелких» форм хламидийных включений или при выявлении *C. trachomatis* либо культуральным методом (обычные формы включений), либо методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сочетании по меньшей мере с тремя из перечисленных признаков: выявление антител (АТ) к Hsp60 *C. trachomatis* в крови, выявление иммуноглобулина – IgA к *C. trachomatis* в спермоплазме или цервикальной слизи, повторное обнаружение *C. trachomatis* после терапии антибиотиками (неэффективность антибиотикотерапии), отсутствие *C. trachomatis* у полового партнера, наличие клинических признаков недостаточности иммунитета.

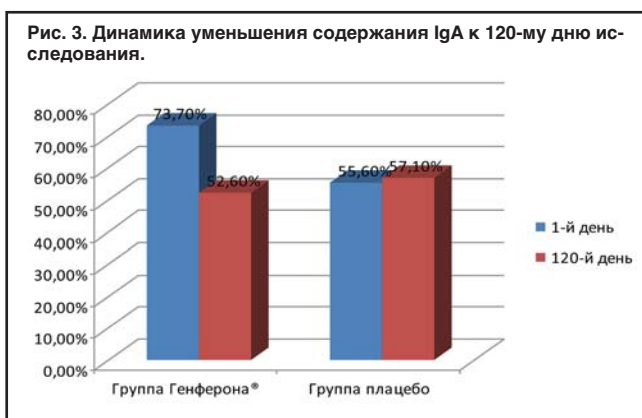
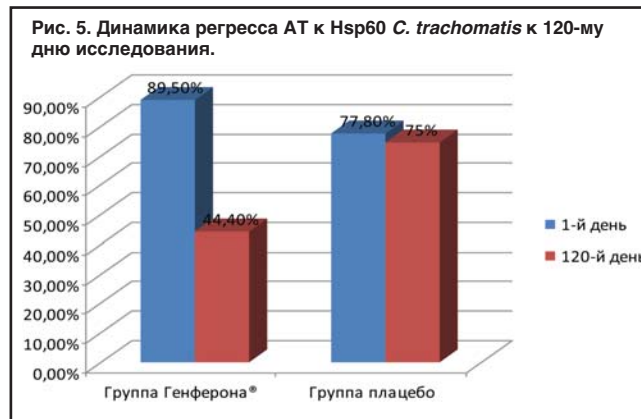
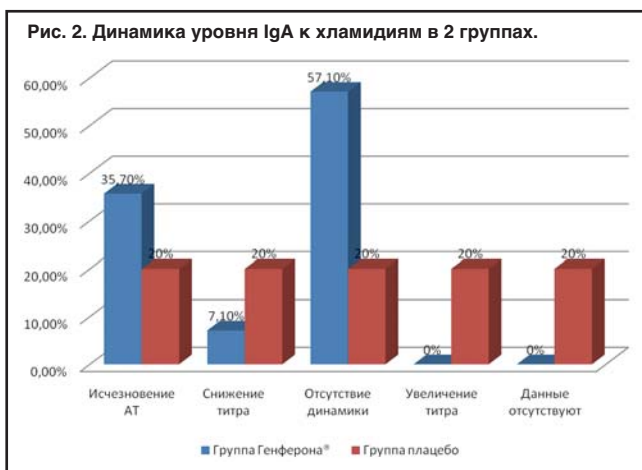
Прошедшие рандомизацию пациенты были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы получали Генферон® в дозе 1 млн МЕ 2 раза в сутки ректально в течение 10 дней до назначения курса антибактериальной терапии и 1 раз в сутки через день в течение 4 нед параллельно с курсом антибактериальной терапии; 2-й группы – плацебо 2 раза в сутки ректально также в течение 10 дней до назначения курса антибактериальной терапии и 1 раз в сутки через день в течение 4 нед параллельно с курсом антибактериальной терапии. На 11, 18 и 25-й дни лечения все пациенты получали антибактериальную терапию азитромицином в дозе 1 г/сут.

При включении в исследование всем больным выполняли выделение *C. trachomatis* культуральным методом, ПЦР-диагностику *C. trachomatis*, определение АТ к Hsp60 *C. trachomatis* и определение IgA к *C. trachomatis* в спермоплазме или цервикальной слизи. При 1-м визите всем включенным в исследование пациентам проводили гинекологический (женщины) или урологический осмотры (мужчины), микроскопическое исследование материала из половых путей. На 60-й день исследования повторно производили гинекологический или урологический осмотры, микроскопические тесты, а также исследование на *C. trachomatis* с помощью культурального метода и ПЦР-диагностики. На 120-й день в дополнение к перечисленному выполняли повторные анализы на наличие АТ к Hsp60 *C. trachomatis* и IgA к *C. trachomatis* в спермоплазме или цервикальной слизи.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы STATISTICA 8.0 с использованием критерия Стьюдента при нормальном распределе-

Таблица 2. Динамика регресса воспалительных изменений по данным микроскопических тестов

Наличие воспалительных изменений на основании данных микроскопии уrogenитального материала, день исследования	Основная группа, %	Контрольная группа, %
1-й	84,2	66,7
60-й	26,3	44,4
120-й	29,4	37,5



нии значений и равной дисперсии признаков в каждой группе. При нарушении хотя бы одного из условий использовались непараметрические критерии Манна–Уитни и Уилкоксона, точный критерий Фишера.

Результаты исследования

В результате рандомизации пациенты были распределены на 2 группы лечения: в основную группу вошли 19 чело-

век, получавших комбинированное лечение антибиотиком азитромицин и препаратом Генферон® (11 мужчин и 8 женщин, 57,9 и 42,1% соответственно), в группу сравнения вошли 9 человек, получавших плацебо в сочетании с тем же антибиотиком (7 мужчин и 2 женщины, 77,8 и 22,2% соответственно). Один пациент из группы плацебо досрочно выбыл (на 60-й день исследования) в связи с нежеланием продолжать участие в исследовании.

Основная и контрольная группы принципиально не различались по основным демографическим признакам и клиническим характеристикам хронической хламидийной уrogenитальной инфекции (табл. 1). Не было выявлено и статистически значимых отличий по возрастным показателям в сравниваемых группах, хотя средний возраст пациентов в группе принимавших препарат Генферон® составил 25,0 года, а в группе плацебо – 36,0 года.

Через 60 дней после начала терапии клинические симптомы заболевания (обильные или умеренные выделения из половых путей, гиперемия слизистых оболочек половых органов, а также жалобы пациентов на зуд, жжение и дискомфорт в области половых органов) регистрировались у 46,6% пациентов основной группы и у 44,4% пациентов из группы плацебо, а через 120 дней – у 46,6 и 37,5% соответственно ($p > 0,05$).

При микроскопии мазков на 60 и 120-й дни после начала терапии у пациентов 1-й группы была выявлена более четкая тенденция к регрессу воспалительных проявлений, по

сравнению с группой плацебо ($p>0,05$) (табл. 2, рис. 1), несмотря на то, что до начала исследования в этой группе воспалительные изменения отмечались у большего числа пациентов.

По результатам ПЦР-диагностики и по данным культурального метода на 60-й день исследования *C. trachomatis* не обнаруживались ни у одного из пациентов в 2 исследуемых группах. На 120-й день ПЦР также показала отрицательные результаты у всех исследованных пациентов, а с помощью культурального метода *C. trachomatis* были выявлены у 1 пациента 1-й группы. При этом была выявлена персистирующая форма бактерий. Данный пациент страдает уретритами с 1980 г., предположительно хламидийной этиологии. Вероятно, длительный анамнез данной патологии и наличие персистирующих форм могли вызвать рецидив заболевания у данного пациента. Таким образом, общая эффективность проведенного лечения была практически 100% в 2 группах лечения.

В выделениях из половых путей определялись IgA к *C. trachomatis* на скрининге и 5-м визите: в 1-й группе на скрининге он обнаруживался у 14 (73,7%) из 19 пациентов, в группе плацебо – у 5 (55,6%) из 9 пациентов ($p>0,05$). На 5-м визите в 1-й группе элиминация IgA произошла у 5 (35,7%) и снижение титра – у 1 (7,1%) пациента, отсутствие динамики констатировали у 8 (57,1%) больных. В контрольной группе элиминация IgA произошла у 1 (20%) пациента, снижение титра – у 1 (20%) пациента, отсутствие динамики констатировали у 1 (20%) и еще у 1 пациента произошло повышение титров IgA (рис. 2). Таким образом, при назначении препарата Генферон® исчезновение противохламидийных антител наблюдалось у 35,7% больных, а в контрольной группе – у 20%. Как в группе плацебо, так и в основной группе различия по данному показателю между скрининговым и 5-м визитом не были статистически значимыми. Однако, в группе активного препарата был зарегистрирован четкий регресс содержания секреторного IgA у больных (до лечения обнаруживали у 73,7% больных, после лечения – у 52,6%), в то время как в группе плацебо динамика по данному показателю отсутствовала (до лечения обнаруживали у 55,6% больных, после лечения – у 57,1%) (рис. 3).

АТ к белку теплового шока, которые являются важным показателем в отношении прогноза хронизации ХИ и формирования аутоиммунного процесса, также определялись на скрининговом и 5-м визитах. На скрининге данный показатель определялся у 17 (89,5%) из 19 пациентов основной группы и у 7 (77,8%) из 9 пациентов в группе плацебо, а на 5-м визите – у 44,4 и 75,0% соответственно ($p>0,05$). При анализе динамики этого показателя среди пациентов каждой группы установлено, что у 8 (47,1%) больных, получавших Генферон®, произошла элиминация АТ к белку теплового шока хламидий, еще у 3 (17,6%) пациентов снизились титры (рис. 4). Таким образом, положительная динамика достигнута у 64,7% больных. В группе больных, получавших только антибиотик, больных с положительной динамикой по этому показателю не было совсем. Таким образом, в группе пациентов, получавших Генферон®, наблюдалось выраженное статистически значимое снижение содержания АТ к белку теплового шока ($p<0,05$) – до лечения обнаруживали у 89,5% больных, после лечения – у 44,4% (рис. 5). Это указывает на то, что риск формирования аутоиммунного процесса у пациентов из группы принимавших Генферон® значительно снизился.

Обсуждение

Принимая во внимание доказанную эффективность использованной антибиотикотерапии в отношении элиминации возбудителя, мы поставили задачу: оценить возможность получения дополнительных преимуществ от применения комбинированной терапии с использованием препарата Генферон® для лечения больных персистирующей ХИ. Так, в отношении купирования воспалительных проявлений, по данным микроскопии мазков из половых путей, в группе комбинированной терапии с применением препарата Генферон® была выявлена четкая тенденция к более быстрому и выраженному их регрессу по сравнению

с группой получавших только антибиотики. Данный факт может быть связан не только с наличием в составе препарата Генферон® интерферона α -2b, но и аминокислоты таурина, обладающего выраженным мембранопротекторным и антиоксидантным эффектами, что, в свою очередь, может способствовать уменьшению воспалительных явлений и более быстрой регенерации поврежденных тканей.

Представляют интерес результаты, полученные при исследовании иммунологических показателей на фоне ХИ: АТ к белкам теплового шока (Hsp60) *C. trachomatis* и местносекретируемых IgA к *C. trachomatis*.

Белки теплового шока – шапероны 60 и 10, принадлежащие к обширному семейству белков, присутствуют в прокариотических и эукариотических клетках и обеспечивают правильное сворачивание (фолдинг) полипептидных цепей [19]. Бактериальные белки теплового шока, как правило, представляют собой иммунодоминантные антигенные структуры, обнаруживаемые после инфекционного процесса и стимулирующие антителы или Т-клеточный ответ. Зачастую белки теплового шока массой 60 кДа (Hsp60) бактериальных патогенов вовлекаются в процесс запуска аутоиммунных воспалительных реакций. Это связано, прежде всего, с механизмом молекулярной мимикрии: данный белок имеет высокую степень идентичности аминокислотной последовательности аналогичного белка мембраны клетки человека [20]. При этом иммунокомпетентные В- и Т-лимфоциты и клетки фагоцитарной системы перестают распознавать объект (Hsp60 *C. trachomatis*) как чужеродный, вследствие чего АТ к нему могут вызывать аутоиммунные процессы (например, приобретенный половым путем реактивный артрит – болезнь Рейтера, трубное бесплодие и др.) [19]. В ряде исследований было показано, что белки теплового шока массой 60 кДа *C. trachomatis* ассоциировались со случаями развития внематочной беременности и трубного бесплодия у пациенток с ХИ [18, 19, 21]. М.Таникава и соавт. (1996 г.) установили, что, если в сыворотке крови пациенток определялись антихламидийные иммуноглобулины, то почти в 2 раза чаще диагностировалась окклюзия маточных труб и более чем в 2 раза чаще – спаечный процесс с вовлечением яичников [22]. Показано, что у 90% мужчин, живущих в бесплодном браке и инфицированных хламидиями, наличие антител к *C. trachomatis* в крови или спермоплазме коррелирует с присутствием антиспермальных антител в соответствующих биологических жидкостях [16].

Условия, в которые попадают *C. trachomatis*, могут привести к запуску стрессовых реакций со стороны ретикулярных телец (РТ), характеризующихся индукцией Hsp60 *C. trachomatis* и подавлением экспрессии основных белков и липополисахаридов наружной мембраны [23]. Данная реакция нарушает нормальный процесс превращения РТ в элементарные, что может приводить к персистенции атипичных включений, содержащих делящиеся РТ. Эти атипичные включения обладают низкой метаболической активностью и могут сохраняться в клетке сколь угодно долго, т.е. жизнеспособные организмы временно остаются в непродуктивной стадии ростового цикла. Персистирующая инфекция, в свою очередь, может служить источником антигенного материала, который потенциально может провоцировать аутоиммунную реакцию на Hsp60 [24] и привести в последующем к формированию осложнений ХИ. Таким образом, повышенный уровень АТ к Hsp60 *C. trachomatis* в крови может свидетельствовать о наличии у пациента иммунопатологической реакции, развившейся в ответ на длительно существующую хламидийную урогенитальную инфекцию, и, соответственно, высоком риске развития осложнений: синдрома Рейтера, непроходимости маточных труб, иммунного бесплодия.

В проведенном исследовании было показано, что использование препарата Генферон® в комплексной терапии урогенитального хламидиоза приводит к достоверному снижению содержания АТ к Hsp60 *C. trachomatis* (до лечения АТ выявляли у 89,5% больных, после лечения – у 44,4%). Исчезновения или снижения титров АТ удалось добиться у 64,7% больных, дополнительно к антибиотикам получавших

интерферон, и ни у одного больного в группе плацебо. Можно предположить, что за счет активации фагоцитоза и неспецифической активации других звеньев гуморального и клеточного иммунитета интерферон α -2b, входящий в состав препарата Генферон®, способствует более быстрой регрессии содержания АТ к Hsp60 *C. trachomatis*. Таким образом, на основании приведенной информации мы считаем, что применение препарата Генферон®, содержащего интерферон α , может способствовать профилактике развития осложнений урогенитальной ХИ, ассоциированных с формированием аутоиммунного процесса.

Вторым весьма значимым результатом проведенного исследования было то, что у пациентов, получавших Генферон®, наблюдалось явное снижение содержания IgA в спермоплазме или цервикальной слизи, по сравнению с группой плацебо.

Известно, что АТ должны быть направлены на борьбу с возбудителем и приводить к его нейтрализации. Тем не менее, в экспериментах *in vitro* показано, что только менее 1% IgA направлено непосредственно против самих *C. trachomatis* [24], а гуморальное звено иммунитета значительно ниже по своей эффективности по сравнению с клеточным звеном [25]. Однако, определение местносекретируемых IgA к *C. trachomatis* может быть прогностически полезным для диагностики персистирующей инфекции как дополнительный критерий излечения, а также для прогноза формирования осложнений. При назначении препарата Генферон® исчезновение IgA к *C. trachomatis* наблюдалось у 37,5% больных.

Заключение

Результаты проведенного клинического исследования свидетельствуют о том, что применение препарата Генферон® в сочетании с антибиотиком при лечении персистирующей хламидийной урогенитальной инфекции обладает достоверно более высокой эффективностью в сравнении со стандартным применением антибиотика в отношении полного устранения или снижения содержания АТ к белку теплового шока *C. trachomatis*. Этот эффект способен препятствовать запуску аутоиммунных процессов, являющихся осложнением хронических форм урогенитальной ХИ. Кроме того, Генферон® способствует более быстрому купированию воспалительных изменений, вызванных инфекционным процессом.

Литература

1. Cates WJr, Rolfs RTJr, Aral SO. Sexually transmitted diseases, pelvic inflammatory disease, and infertility: an epidemiologic update. *Epidemiol Rev* 1990; 12: 199–220.
2. Djukic S, Nedeljkovic M, Perulov M et al. Chlamydia trachomatis infection and pregnancy outcome. *Proc. 3th Meet Eur Soc Chlam Res. Vienna, Austria. 11–14 Sept 1996*; p. 202.
3. Nedeljkovic M, Djukic S, Milenkovic V et al. Evaluation of the role of Chlamydia trachomatis infection in infertility. *Proc. 3th Meet. Vienna, Austria. Eur Soc Chlam Res 1996*; p. 150.
4. Wilkin SS, Jeremias J, Neuer A et al. Immune recognition of the 60kD heat shock protein: implications for subsequent fertility. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1996; 3 (4): 152–8.
5. Ильин ИИ. Урогенитальный хламидиоз. *Мед. вестник*. 1993; 11: 89–114.
6. Hori S, Tsutsumi J. Histological differentiation between chlamydial and bacterial epididymitis: nondestructive and proliferative versus destructive and abscess forming immunohistochemical and clinicopathological findings. *Hum Pathol* 1995; 26: 4: 402–4.
7. Nicoud E, Grem Y, Meyran M. Place de Chlamydia trachomatis dans la pathologie urogenitale masculine: aspect epidemiologique et diagnostique. *Fertil Biol* 1994; 197: 51–61.
8. Васильев ММ., Лелюк ВГ., Абудуев НК. и др. Некоторые показатели гемодинамики у мужчин с инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитального тракта. *Материалы конференции, посвященной 60-летию кафедры кожных и венерологических болезней МГМСУ.М.*, 1999.
9. Молочков ВА., Гостева ИВ., Горчакова ЛН. Роль хламидийной инфекции в развитии хронических воспалительных заболеваний у детей. *Тезисы докладов конференции, посвященной памяти АЛМашиквейсона. М.*, 1997.
10. Молочков ВА., Певзнер ГА., Леонова НС. и др. Урогенитальный хламидиоз у мужчин: особенности клиники и лечения. *Тезисы докладов конференции, посвященной памяти АЛМашиквейсона. М.*, 1997.
11. Weisenfeld HC, Cates WJr. Sexually Transmitted Diseases and Infertility. *Sex Transm Dis* 2008; p. 1511.

12. Ковалев Ю.Н., Ильин И.И. *Болезнь Рейтера*. Челябинск, 1993.
13. Савичева А.М. Урогенитальный хламидиоз и репродуктивное здоровье женщин. Тезисы докладов VII Российского съезда дерматологов и венерологов. Казань, 1996; ч. II: 121.
14. Domeika K, Witkin SS, Mardh P-A, Domeika M. Serum Antibodies to a conserved B-cell epitope of Chlamydia heat shock protein 60 (Hsp60) in patients with sexually acquired reactive arthritis. *Infect. Dis Obstet Gynecol* 1996; 3 (4): 193.
15. Eley A, Barlow R, Cook I et al. The detection of Chlamydia trachomatis in women presenting with ectopic pregnancy or infertility. *Proc. Workshop Human Chlamydia Infections*. Izmir, Turkey 1997; p. 89.
16. Анискова И.Н. Влияние урогенитальной хламидийной инфекции на показатели фертильности супружеских пар, состоящих в бесплодном браке. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. 2009.
17. Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol Rev* 1994; 58: 686–99.
18. Ward ME. Mechanisms of chlamydia induced disease. In: Stephens RS. *Chlamydia. Intracellular biology, pathogenesis and immunity* 1999; p. 171, 210. American Society of Microbiology, Washington DC. ISBN 1-55581-155-8.

19. Полещук Н.Н., Капитулец Н.Н., Рубаник Л.В. и др. Особенности обнаружения и механизмы персистенции возбудителя Chlamydia trachomatis. *Медицинские новости*. 2003; 3.
20. Henry-Suchet J, Askienazy-Elbhar M, Tbibon M et al. Post-therapeutic evolution of serum chlamydial antibody titers in women with acute salpingitis and tubal infertility. *Fertil Steril* 1994; 62: 296–304.
21. Black CM. Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 160–84.
22. Tanikawa M, Harada T, Katagiri C et al. Chlamydia trachomatis antibody titres by enzyme-linked immunosorbent assay are useful in predicting severity of adnexal adhesion. *Hum Reprod* 1996; 11: 2418–21.
23. Bard J, Levitt D. Chlamydia trachomatis stimulates human peripheral blood B lymphocytes to proliferate and secrete polyclonal immunoglobulins in vitro. *Infect Immun* 1984; 43: 84–92.
24. Batteiger BE, Lin PM, Jones RB, Van Der Pol BJ. Species-, serogroup-, and serovar-specific epitopes are juxtaposed in variable sequence region 4 of the major outer membrane proteins of some Chlamydia trachomatis serovars. *Infect Immun* 1996; 64: 2839–41.
25. Williams DM, Grubbs BG, Pack E et al. Humoral and cellular immunity in secondary infection due to murine Chlamydia trachomatis. *Infect Immun* 1997; 65: 2876–82.

Профилактика воспалительных осложнений у женщин с неразвивающейся беременностью в I триместре

М.Е.Шляпников

ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет;
ММУ Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова, Самара

Резюме

Предпосылки: инструментальное опорожнение полости матки на фоне неразвивающейся в I триместре беременности чревато высоким риском развития инфекционно-воспалительных осложнений.

Пациенты: в исследовании включили 96 случаев выскабливания полости матки по поводу неразвивающейся беременности в I триместре. Сформировали 3 группы: 1-я группа (n=30) – однократный прием препарата Сафоцид до выскабливания, 2-я группа (n=36) – однократно цефазолин 2,0 внутривенно за 10–15 мин до выскабливания полости матки, 3-я группа (n=30) – цефазолин 1,0 2 раза в день внутримышечно в течение 3 сут после инструментального опорожнения полости матки.

Оценка результатов: на основе показателей периферической гемогранмы рассчитывали индексы неспецифической иммунологической реактивности: аллергической настроенности организма – АНО=(эозинофилы + базофилы) × 1000/лейкоциты; специфического иммунного лимфоцитарно-моноцитарного потенциала – СИЛМП=(лимфоциты + моноциты) × 100/лейкоциты; клеточно-фагоцитарной защиты – КФЗ=(палочкоядерные + сегментоядерные + моноциты) × 1000/лейкоциты и лейкоцитарный индекс интоксикации – ЛИИ=(4 миелоциты + 3 × юные + 2 × палочкоядерные + сегментоядерные) × (плазматические + 1) / (лимфоциты + моноциты) × (эозинофилы + 1).

Результаты: достоверных различий между группами по этим показателям не найдено.

Заключение: показана высокая эффективность применения комбинированного препарата Сафоцид. Его фармакоэкономические преимущества позволяют рекомендовать его к широкому использованию в гинекологической практике.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, Сафоцид, индексы неспецифической иммунологической реактивности.

Prevention of inflammatory complications in women with non-developing pregnancy in the 1st trimester

M.E.Sblyapnikov

State Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation and Municipal Health Care Institution City Clinical Hospital №1 named after N.I.Pirogov

Summary

Background: Uteral curettage in the 1st trimester for non-developing pregnancy carries a high risk of infectious and inflammatory complications.

Patients: Ninety-six women with uterine curettage for non-developing pregnancy were enrolled into this study. Patients were randomized into three treatment arms as follows: patients in Group I (n=30) were administered a single dose of the drug SafocidR before curettage of the uterus; patients in Group II (n=36) were administered a single dose cefazolin IV 2,0 10–15 minutes prior to the procedure; patients in Group III (n=30) were administered cefazolin IM 1,0 b.i.d. during 3 days after the procedure.

Main outcome measures: Four indexes of nonspecific immunologic reactivity were calculated on the basis of peripheral white cell count: index of allergic predisposition IAP=(eosinophils + basophils) × 1000/leukocytes; specific immune lymphocyte-monocytic index SILMI=(lymphocytes + monocytes) × 100/leukocytes; phagocytic cell protection index PCPI=(stab + segmented + monocytes) × 1000/leukocytes and leukocyte index of intoxication LII=(4 myelocytes + 3 × young + 2 × stab + segmented) × (plasma + 1) / (lymphocytes + monocytes) × (eosinophils + 1).

Results: No significant differences was found between the groups based on evaluation of these indexes.

Conclusion: The results of the study are indicative of high efficacy of the combined drug Safocid, meanwhile its pharmacoeconomic benefits allow to recommend it for wide use in gynecological practice.

Key words: non-developing pregnancy, Safocid, nonspecific immunologic reactivity indexes.

Сведения об авторе

Шляпников Михаил Евгеньевич – д-р мед. наук, ММУ Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова, Самара

Проблема неразвивающейся беременности продолжает оставаться чрезвычайно актуальной как в клиническом, так и социальном аспекте. Доминирующим этиопатогенетическим механизмом заболевания является воспалительный процесс, приводящий к целому кас-

каду нарушений гомеостаза на организменном, органном, тканевом и клеточном уровнях [1–3].

При развитии острой или наличии хронической инфекции в организме происходит активация как местного, так и общего иммунитета. Длительное персистирование инфек-