© Коллектив авторов, 2017
УДК 616-08:616.97:616.65-002
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12048>
ISSN – 2073-8137

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

В. В. Чеботарёв¹, М. С. Асхаков¹, Н. В. Чеботарева²

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

² Российский университет дружбы народов, Москва

A COMPREHENSIVE APPROACH TO THE TREATMENT OF COMPLICATED FORMS OF THE UROGENITAL CHLAMYDIA INFECTION

Chebotarev V. V.¹, Askhakov M. S.¹, Chebotareva N. V.²

¹ Stavropol State Medical University, Russia

² Russia Peoples' Friendship University, Moscow

В проспективном рандомизированном сравнительном исследовании двух групп больных хроническим хламидийным уретритом, осложненным простатитом, лечение азитромицином (ГС – группа сравнения) и азитромицином в сочетании с индуктором синтеза ИФН – тилороном (ОГ – основная группа) показало более высокую эффективность терапии при комбинации двух препаратов. Этиологическое излечение в ОГ пациентов было выше, чем в ГС, на 26,7 % ($p < 0,05$). Регресс болевого синдрома по шкале NIH-CPSI происходил чаще (на 16,7 %), более выраженной (на 13,3 %) была динамика суммарного балла хронического простатита. Средний показатель значений ИФН- α оказался ниже в ГС в 1,7 раза, ИФН- β – в 6,3 раза, ИФН- γ – в 3,2 раза. Указанное свидетельствует о целесообразности назначения комплексной терапии данному контингенту пациентов.

Ключевые слова: урогенитальная хламидийная инфекция, уретрит, простатит, азитромицин, тилорон, лечение

In a prospective randomized comparative study of two groups of patients with chronic chlamydial urethritis complicated by prostatitis, treatment with azithromycin (comparison group) and azithromycin in combination with tilorone (main group) was performed. Combinations of two drugs was more effective (by 26.7 %, $p < 0.05$) in etiological treatment, regression of pain syndrome assessed by NIH-CPSI scale (by 16.7 %), in dynamics of the total score of chronic prostatitis (13.3 %). In the main group the average value of INF- α was lower in 1.7 times, the INF- β – in 6.3 times, INF- γ – in 3.2 times. The data obtained indicate the benefits of azithromycin with tilorone combination in patients with chronic chlamydial urethritis complicated by prostatitis.

Keywords: urogenital chlamydia infection, urethritis, prostatitis, azithromycin, tilorone, treatment

Урогенитальная хламидийная инфекция (УХИ) занимает второе место после трихомонадной по заболеваемости на 100 000 населения – 46,9 [3, 6]. Распространенность хламидийной инфекции в популяции варьирует в зависимости от возраста, при этом наиболее высокая заболеваемость отмечается у лиц моложе 25 лет [3].

Патогенез УХИ определяется повреждением тканей вследствие внутриклеточной репликации *C. Trachomatis* и возникающей воспалительной реакции организма, нередко приводящей к фиброзу тканей и бесплодию [4].

Показанием к проведению лечения является идентификация *C. trachomatis* с помощью молекулярно-биологических методов или культурального метода у пациента либо его полового партнера [3].

Терапией первой линии в лечении больных УХИ являются антибиотики [1, 2, 7]. Однако для эффективного лечения важна не только дозировка антибиотика, но и готовность организма к его восприятию, чувствительность хламидийной клетки к препарату.

Располагаясь внутриклеточно, хламидии не испытывают агрессивных влияний со стороны антител, других защитных факторов организма, а также антибиотиков. Часть антибиотиков, проникающих внутриклеточно, может концентрироваться в лизосомах, но «бездействуют» за трехслойной мембраной лизосом [6]. Объясняется это тем, что хламидия имеет уникальное свойство блокировать механизм лизосомального слияния с мембраной включения, препятствуя таким образом и фагоцитарному киллингу, и воздействию антибиотиков. Кроме того, необходимо учитывать, что чувствительными к антибактериальным веществам являются только ретикулярные тельца в период активной жизни (метаболизма) [5, 6].

Второй момент – хламидии, находясь внеклеточно в форме элементарных телец, не чувствительны к антибиотикам, но чувствительны к антителам, цитокинам, гамма-интерферону, интерлейкину-1, комплементу, поскольку при хламидийной инфекции основной иммунный ответ индуцируют богатые

цистеином белки наружной мембраны (60 кД) хламидий, синтезируемые в конце ростового цикла и определяемые только на внеклеточном элементарном тельце.

Одним из основных средств защиты организма от бактериальных и вирусных инфекций является его собственная система интерферонов. Интерферон-гамма является главным эффекторным механизмом клеточно-опосредованного иммунного ответа против хламидий [6]. Поэтому назначение во время лечения урогенитальной хламидийной инфекции гамма-интерферона или его продуктов целесообразно.

Цель настоящего исследования – повысить эффективность лечения осложненных форм УХИ за счет комплексной терапии.

Материал и методы. Проведено проспективное сравнительное рандомизированное исследование, включающее две группы по 30 мужчин (18–50 лет) больных хроническим хламидийным уретритом, осложненным простатитом.

Основную группу (ОГ) составили 30 пациентов, которым назначали перорально азитромицин в дозе 1,0 г в 1–7–14 сутки и индуктор интерферонов – тилорон в дозе 125 мг однократно в первые двое суток, затем по 125 мг через 48 часов (курсовая доза 1,25 г). Группа сравнения (ГС) из 30 пациентов с тем же диагнозом получала только азитромицин в дозе 1,0 г в 1–7–14 сутки.

Эффективность клинического излечения оценивали на 15 и 30 дни после лечения, этиологического – на 30 день. Исследовали мазки из уретры методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis* (методом ПЦР и ПЦР в реальном времени).

Назначали общеклинические исследования. Изучали жалобы пациентов. Определяли уровни интерферонов α , β , γ (ИНФ α , β , γ) на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе «Zenit» (МЕ/мл). Проводили пальцевое ректальное обследование предстательной железы и оценивали её состояние по шкале симптомов хронического простатита Национального Института здоровья США (NIH-CPSI).

Разработали параметры эффективности терапии:

- выраженное улучшение: отсутствие субъективной симптоматики, признаков воспаления, показатель лейкоцитов со слизистой уретры – 0–5 баллов (норма), повышение уровня ИНФ α , β , γ , отрицательный тест на микрофлору при исследовании патологического материала методами ПЦР, ПЦР в реальном времени;

- значительное улучшение: уменьшение субъективной симптоматики, снижение выраженности признаков воспаления, показатель лейкоцитов со слизистой уретры – 6–10 баллов (норма), выраженная тенденция к повышению уровня ИНФ α , β , γ , отрицательный тест при исследовании патологического материала на микрофлору методами ПЦР, ПЦР в реальном времени;

- улучшение: уменьшение субъективной симптоматики, снижение выраженности признаков воспаления, показатель лейкоцитов со слизистой уретры – 11–16 баллов и выше, тенденция к повышению ИНФ α , β , γ , сохранение положительного теста-ПЦР или ПЦР в реальном времени в отношении *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum spp.*, *M. hominis*;

- отсутствие эффекта: отсутствие динамики и/или ухудшение субъективной и объективной симптоматики, лабораторных данных.

Обработку полученных результатов проводили параметрическими и непараметрическими методиками с помощью прикладной программы StatSoft Statistica v10.0.

Результаты и обсуждение. До начала лечения слизистые выделения из уретры наблюдались у 90 % больных ОГ и у 93,4 % в ГС, слизисто-гнойные выделения – у 6,7 % больных ОГ и у 3,3 % в ГС. У остальных больных выделений обнаружено не было. На 15 день лечения в ОГ выделения слизистого характера сохранились у 1 (3,3 %) пациента – Уэмп (0) находится в зоне значимости ($p < 0,01$). В ГС выделения слизистого характера были у 3 (10,0 %) – Уэмп (2) находится в зоне незначимости ($p > 0,05$). Слизисто-гнойные выделения отсутствовали у пациентов обеих групп. На 30 день от начала терапии достоверной разницы между группами по характеру патологических выделений не выявлено: клиническая эффективность составила в ОГ 100 %, в ГС – 96,7 % ($p > 0,05$).

Количество лейкоцитов в мазках со слизистой уретры до лечения 0–5 баллов было у 10 % больных ОГ и у 6,7 % больных ГС, 6–10 баллов – у 46,7 % больных ОГ и у 50 % больных ГС, 11–15 баллов – у 30 % больных ОГ и у 33,3 % больных ГС, 16 и > баллов – у 13,3 % больных ОГ и у 10 % больных ГС. На 15 день от начала терапии в ОГ пациентов с минимальным числом лейкоцитов – 0–5 баллов было 18 (60 %), а в ГС – лишь 3 (10,0 %) ($p < 0,01$), 6–10 баллов было у 40 % больных ОГ и у 86,7 % больных ГС, 11–15 баллов – у 0 % больных ОГ и у 3,3 % больных ГС, 16 и > баллов – отсутствовало в обеих группах. На 30 день от начала терапии 0–5 баллов было у 93,3 % пациентов ОГ и 86,7 % в ГС. Статистически достоверной разницы в указанный срок не установлено ($p > 0,05$).

C. trachomatis как моноинфекция до лечения была обнаружена со слизистой уретры у 12 (40,0 %) больных в ОГ и у 14 (46,7 %) в ГС, у остальных пациентов она была в сочетании с *U. urealyticum spp.*, *M. hominis*, *M. genitalium*. При этом концентрация ДНК указанных микроорганизмов составляла 10^4 ДНК/мл. На 30 день после лечения у больных в ОГ произошла эрадикация по всем указанным микроорганизмам, а в ГС – у 8 (26,7 %) из 30 пациентов возбудители сохранились.

Таким образом, в ОГ этиологическая эффективность терапии составила 100 %, в ГС – 73,3 % – критерий Манна – Уитни Уэмп (0) в ОГ находится в зоне значимости ($p < 0,01$), в ГС – Уэмп (1,5) – в зоне незначимости ($p > 0,05$).

В таблице 1 представлена динамика симптомов пальцевого ректального исследования предстательной железы. Как видно из таблицы, срединная бороздка определялась на 30 день в ОГ больных у 80 % лиц, в ГС – у 66,7 % ($p < 0,05$). Что касается других характеристик железы, то статистически достоверной разницы между группами не было ($p > 0,05$).

Динамика выраженности болевого синдрома хронического простатита по шкале NIH-CPSI у больных представлена в таблице 2. Данные таблицы свидетельствуют о том, что на 15 день от начала терапии показатель 0–5 баллов (норма) чаще определялся в ОГ пациентов на 16,7 % ($p < 0,05$). На 30 день болевой синдром отсутствовал в обеих группах.

Таблица 1

Динамика симптомов пальцевого ректального исследования предстательной железы у больных ОГ и ГС

Показатель	Значение	Динамика			
		ОГ (n=30)		ГС (n=30)	
Средняя бо-роздка	Определяется	11 (36,6 %)	24 (80,0 %)*	12 (40,0 %)	20 (66,7 %)*
	Сглажена	17 (56,7 %)	6 (20,0 %)	16 (53,4 %)	10 (33,3 %)
	Умеренно сглажена	2 (6,7 %)	0 (0 %)	2 (6,7 %)	0 (0 %)
Поверхность	Ровная	18 (60,0 %)	2 (83,3 %)	17 (56,7 %)	23 (76,7 %)
	Умеренно ровная	1 (3,4 %)	0 (0 %)	2 (6,6 %)	0 (0 %)
	Неровная	11 (36,6 %)	5 (16,7 %)	11 (36,6 %)	7 (23,3 %)
Консистенция	Эластичная	14 (46,7 %)	19 (63,4 %)	13 (43,3 %)	18 (60,0 %)
	Тугоэластичная	14 (46,7 %)	11 (36,6 %)	16 (53,3 %)	12 (40,0 %)
	Пастозная	2 (6,6 %)	0 (0 %)	1 (3,4 %)	0 (0 %)
	Плотная	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Границы	Четкие	22 (73,3 %)	28 (93,3 %)	23 (76,6 %)	25 (83,3 %)
	Нечеткие	7 (23,3 %)	2 (6,7 %)	6 (20,0 %)	5 (16,7 %)
	Умеренно четкие	1 (3,4 %)	0 (0 %)	1 (3,4 %)	0 (0 %)
Болезненность	Боли нет	27 (90,0 %)	30 (100,0 %)	28 (93,3 %)	29 (96,7 %)
	Умеренная	3 (10,0 %)	0 (0 %)	2 (6,7 %)	1 (3,3 %)
	Выраженная	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

* p<0,05.

Таблица 2

Динамика выраженности болевого синдрома по шкале NIH-CPSI у больных в ОГ и ГС в процессе лечения

Количество баллов	Динамика					
	ОГ (n=30)			ГС (n=30)		
	До лечения	15 дней от начала терапии	30 дней от начала терапии	До лечения	15 дней от начала терапии	30 дней от начала терапии
0–5	8 (26,6 %)	24 (80,0 %)*	30 (100,0 %)	7 (23,3 %)	19 (63,3 %)*	30 (100,0 %)
6–10	20 (66,7 %)	6 (20,0 %)	0 (0 %)	22 (73,4 %)	11 (36,7 %)	0 (0 %)
11–21	2 (6,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (3,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

* p<0,05.

Динамика суммарного балла хронического простатита по шкале NIH-CPSI в процессе лечения представлена в таблице 3. Показатель 0–5 баллов (норма) к 15 дню от начала терапии на 13,3 % чаще отмечен в ОГ мужчин в сравнении с ГС (p<0,05). На 30 день разница составила 16,7 % (p<0,05), что свидетельствует о более высокой эффективности терапии больных в ОГ.

Таблица 3

Динамика суммарного балла хронического простатита по шкале NIH-CPSI у больных в ОГ и ГС в процессе лечения

Количество баллов	ОГ (абс./%) – n=30			ГС (абс./%) – n=30		
	До лечения	15 дней от начала терапии	30 дней от начала терапии	До лечения	15 дней от начала терапии	30 дней от начала терапии
0–5	2 (6,7 %)	11 (36,7 %)*	23 (76,7 %)*	3 (10,0 %)	7 (23,3 %)*	18 (60,0 %)*
6–10	3 (10,0 %)	9 (30,0 %)	5 (16,6 %)	4 (13,3 %)	14 (46,7 %)	11 (36,7 %)
11–21	25 (83,3 %)	10 (33,3 %)	2 (6,7 %)	23 (76,7 %)	9 (30,0 %)	1 (3,3 %)

* p<0,05.

На 30 день после окончания терапии изучили динамику средних значений показателей ИНФ между группами. Средний показатель значений ИНФ-α в ОГ больных составил 42,0±1,05 МЕ/мл, в ГС – 25,29±0,06 МЕ/мл, что в 1,7 раза ниже. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена оказался значимым rs=0,942 (p<0,01).

Средний показатель значений ИНФ-β в ОГ мужчин был 51,57±1,16 МЕ/мл, в ГС – 8,14±0,04 МЕ/мл, что в 6,3 раза ниже. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена был значимым – rs=0,93 (p<0,01).

Средний показатель значений ИНФ-γ в ОГ пациентов оказался 665,0±12,3 МЕ/мл, в ГС – 207,3±5,8 МЕ/мл, что ниже в 3,2 раза. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена был значимым – rs=0,98 (p<0,01).

Таким образом, тилорон стимулировал образование всех изученных интерферонов, но наиболее выраженным было его влияние на синтез ИНФ-β.

При оценке клинической эффективности лечения на 15 день терапии наблюдали «выраженное улучшение» у 50 % больных ОГ и у 3,3 % в ГС, что чаще на 46,7 % (p<0,01); «значительное улучшение» – у 46,7 % больных ОГ и у 53,3 % в ГС; «улучшение» – у 3,3 % больных ОГ и у 43,4 % в ГС. На 30 день от начала терапии наблюдали «выраженное улучшение» у 70 % больных ОГ и у 30 % в ГС, что чаще на 40 % (p<0,01); «значительное улучшение» – у 26,6 % больных ОГ и у 56,7 % в ГС; «улучшение» – у 3,3 % больных ОГ и у 13,3 % в ГС.

Заключение. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование по оценке эффективности клинического и этиологического лечения больных хроническим хламидийным уретритом, осложненным простатитом, монотерапией азитромицином (ГС) и в сочетании с тилоронем (ОГ) показало преимущество комплексной терапии.

Клиническая эффективность в ОГ пациентов была выше на 40 % (p<0,01), этиологическая – на 26,7 % (p<0,01).

Более высокая этиологическая и клиническая эффективность лечения больных азитромицином в сочетании с тилоронем, возможно, объясняется способностью тилорона индуцировать синтез интерферонов. Указанная комбинированная терапия может быть внедрена в практику лечения больных хламидийным уретритом, осложненным простатитом.

Литература

1. Асхаков, М. С. Нарушение фертильности и репродуктивной функции у больных с осложнёнными формами воспалительных заболеваний мочеполовой системы / М. С. Асхаков, В. В. Чеботарёв, Н. В. Чеботарёва, И. М. Лайпанов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 380–384. doi: 10.14300/mnnc.2015.10093
2. Асхаков, М. С. Диагностика и лечение инфекций, передаваемых половым путем «второй генерации» / М. С. Асхаков, В. В. Чеботарёв, В. В. Вышеславцев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 102–107. doi: 10.14300/mnnc.2014.09030
3. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных хламидийной инфекцией. Российское общество дерматовенерологов и косметологов / М. Р. Рах-

матулина, Е. В. Соколовский, И. О. Малова [и др.]. – М., 2015. – 17 с.

4. Чеботарёв, В. В. Урогенитальная хламидийная инфекция / В. В. Чеботарёв. – Ставрополь, 2011. – 206 с.
5. Чеботарев, В. В. Дерматовенерология / В. В. Чеботарев, М. С. Асхаков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 680 с.
6. Чеботарев, В. В. Урогенитальная хламидийная инфекция [Электронный ресурс] / В. В. Чеботарев, М. С. Асхаков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/07-MOD-1388.html>.
7. Gibson, E. J. Common Sexually Transmitted Infections in Adolescents / E. J. Gibson, D. L. Bell, S. A. Powerful // Primary Care: Clinics in Office Practice. – 2014. – Vol. 41, № 3. – P. 631–650.

References

1. Ashakov M. S., Chebotarjov V. V., Chebotarjova N. V., Lajpanov I. M. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2015;10(4):380-384. doi: 10.14300/mnnc.2015.10093
2. Ashakov M. S., Chebotarjov V. V., Vysheslavtsev V. V. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2014;9(1):102-107. doi: 10.14300/mnnc.2014.09030
3. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh hlamidijnoj infekciej. Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Rahmatulina M. R., Sokolovskij E. V., Malova I. O. M., 2015.

4. Chebotarjov V. V. Urogenital'naja hlamidijnaja infekcija. Stavropol', 2011.
5. Chebotarev V. V., Ashakov M. S. *Dermatovenerologija*. M.: «GJeOTAR-Media», 2016.
6. Chebotarev V. V., Ashakov M. S. Urogenital'naja hlamidijnaja infekcija [Jelektronnyj resurs]. M.: «GJeOTAR-Media», 2016. – Available at: <http://www.rosmedlib.ru/book/07-MOD-1388.html>.
7. Gibson E. J., Bell D. L., Powerful S. A. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2014;41(3):631-650.

Сведения об авторах:

Чеботарёв Вячеслав Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО; тел.: (8652)287922; e-mail: stgmakvd@mail.ru

Асхаков Марат Солтанович, кандидат медицинских наук, ассистент; тел.: 89283147456; e-mail: kedri2007@yandex.ru

Чеботарева Наталья Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии; тел.: 89624450857; e-mail: nchvg@mail.ru

© Коллектив авторов, 2017

УДК 591.4:615.085: 611-013.85

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12049>

ISSN – 2073-8137

ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПЕПТИДОВ В СОСТАВЕ НИОСОМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА «РЕГЕНЕРИН»

И. А. Базиков¹, А. Н. Куличенко², Д. А. Ковалев², В. В. Бинатова¹,
А. Н. Мальцев¹, Н. И. Калинкина¹, Е. А. Гоптарева¹, В. И. Королькова¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

² Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт, Россия

STUDY OF CHEMICAL COMPOSITION OF PEPTIDES AS A PART OF NIOSOMAL DRUG «REGENERIN»

Bazikov I. A.¹, Kulichenko A. N.², Kovalev D. A.², Binatova V. V.¹,
Maltsev A. N.¹, Kalinkina N. I.¹, Goptareva E. A.¹, Korolkova V. I.¹

¹ Stavropol State Medical University, Russia

² Stavropol Research Anti plague Institute, Russia

Изучался пептидный состав препарата «Регенерин» на основе экстракта плаценты животного происхождения методом масс-спектрометрии. Показано, что полученные масс-спектры включают сигналы различной интенсивности в диапазоне 2000–10 500 Da. При этом описаны характерные особенности ряда выделенных пептидов. Пептиды с молекулярной массой 1000–10 000 Da представлены цитомединами, которые играют