

«Утверждаю»

Ректор СибГМУ

Заслуженный деятель науки РФ

Академик РАН, профессор

В.В.Новицкий



«Утверждаю»

проректор по МВНС

ГОУ ВПО АГМУ

Росздрава, проф.

В.И.Киселев

2006г



## ОТЧЕТ

О проведении клинических исследований

«Рандомизированное, двойное слепое, плацебо- контролируемое исследование в

параллельных группах для оценки эффективности и безопасности препарата

«Реаферон – ЕС – Липингт» в комплексной терапии перsistентной формы

урогенитальной хламидийной инфекции у женщин»

## **Введение**

В последнее десятилетие отмечается широкое распространение инфекций, передающихся преимущественно половым путем и проявляющихся различными заболеваниями мочеполовой системы. К их числу относятся хламидийные, уреаплазменные, герпесвирусные и другие инфекции. Урогенитальный хламидиоз (УГХ) является одним из наиболее распространенных заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП). Динамика заболеваемости УГХ в России за период с 1993 по 1997 г. демонстрирует увеличение числа зарегистрированных случаев заболевания в 2,9 раза. В 2001 году показатель заболеваемости урогенитальным хламидиозом составил 121 на 100 тыс. населения.

Несмотря на то, что методы диагностики и лечения УГХ постоянно совершенствуются и, как правило, сама диагностика заболевания не представляет особенных затруднений, проблема лечения заболевания по-прежнему актуальна. Это обусловлено не только неуклонным ростом инфекции в человеческой популяции, но и высоким процентом рецидивов УГХ у пациентов, получавших курс антибиотикотерапии в соответствии с действующими инструкциями и схемами лечения. По данным различных исследователей частота рецидивов УГХ после антибиотикотерапии колеблется от 2 до 50 %. Установлено, что УГХ редко встречается как моноинфекция и в развитии многих патологических изменений, происходящих в организме, особенно урогенитальном тракте, больного хламидиозом человека, значительную роль играют ассоциированные с хламидиями патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Хламидийной инфекции принадлежит наибольшее значение в патогенезе бесплодия, плацентарной недостаточности. Персистирующая хламидия менее чувствительна к антибиотикам за счет исчезновения поринов на клеточной мембране. Альфа-интерферон имеет дозозависимое влияние на хламидийную клетку. Большие дозы вызывают гибель возбудителя, малые стимулируют его переход к состоянию персистенции. Расчет на индукцию выработки большого количества эндогенного альфа-интерферона и объясняет целесообразность введения препаратов интерферона в курс лечения перsistентной формы хронического урогенитального хламидиоза. Традиционная терапия хламидийной инфекции антибиотиком как монотерапия подходит лишь для лечения острой формы заболевания.

Изучение эффективности препарата Реаферон-ЕС-Липинт осуществлено в рамках проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором испытуемый препарат использовался в качестве иммуномодулирующего средства, дополняющего антибиотикотерапию и способствующего улучшению результатов лечения.

## **Цель исследования**

Оценить клиническую эффективность и безопасность препарата «Реаферон-ЕС-Липинт» при лечении перsistентной формы урогенитальной хламидийной инфекции у женщин.

## **Задачи исследования**

1. Изучить переносимость, частоту и характер нежелательных явлений при пероральном применении препарата «Реаферон-ЕС-Липинт» в комплексе терапии женщин с перsistентной формой урогенитальной хламидийной инфекции;

2. Изучить динамику клинических и лабораторных характеристик урогенитального хламидиоза в процессе комплексной терапии с использованием препарата «Реаферон-ЕС-Липпант» и при использовании плацебо;

3. Изучить особенности клеточного и гуморального иммунитета у женщин с персистентной формой урогенитальной хламидийной инфекции при комплексной терапии с использованием препарата «Реаферон-ЕС-Липпант» и при использовании плацебо.

### **Дизайн исследования**

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата «Реаферон-ЕС-Липпант» в комплексной терапии урогенитальной хламидийной инфекции у женщин.

### **Продолжительность клинического исследования**

Начало исследования: ноябрь 2005

Начало набора пациентов: ноябрь 2005

Продолжительность наблюдения одного пациента: 40 дней.

Окончание исследования: май 2006

### **Критерии включения в исследование**

1. Женщины в возрасте 18-55 лет;
2. Наличие хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта и органов малого таза;
3. Отсутствие ВИЧ инфекции, сифилиса, гонореи;
4. Информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

### **Критерии исключения**

1. Гиперчувствительность к интерферону и другим компонентам препарата в анамнезе;
2. Любые тяжелые аллергические реакции в анамнезе;
3. Желание пациента прекратить свое участие в исследованиях;
4. Несоблюдение правил участия в исследованиях;
5. Беременность или кормящие матери;
6. Существующие в настоящем или прошлом психические заболевания, настоящая алкогольная или наркотическая зависимость;
7. Указание на наличие тяжелых соматических заболеваний (хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, нейроэндокринной системы, печени, почек);
8. Военнослужащие; лица, находящиеся под стражей в следственных изоляторах и отбывающие наказания в местах лишения свободы;
9. Лица, инфицированные вирусами гепатитов В, С, Д;
10. Лица с ВИЧ-инфекцией и сифилисом.

## 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Группа исследуемых

Клинические исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Реаферон-ЕС-Липинт в комплексной терапии хронической урогенитальной инфекции у женщин проходили на двух базах:

1. на клинической базе Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаула;

2. на клинической базе Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск.

В исследовании приняли участие 64 пациентки, с выявленной хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта и органов малого таза в возрасте от 18 до 35 лет.

Согласно критериям включения, сформировано две группы, по 32 пациентки в каждой. Распределение больных по группам носило случайный характер. Сформированные группы сравнимы по клиническим формам хламидийной инфекции (таблица №1).

Таб. №1 Клинические формы хронического урогенитального хламидиоза в группах исследования.

Клиническая форма	Группа 1		Группа 2	
	Количество случаев	%	Количество случаев	%
Хронический эндоцервицит	17	53	21	65
Хронический эндометрит	10	31	8	25
Хронический сальпингит	2	6,25	1	3
Хронический сальпингоофорит	3	9,4	2	6,25

Признаков экстрагенитальной хламидийной инфекции в группах исследования не обнаружено.

Больные первой группы принимали препарат № 5; больные второй группы - препарат № 9.

### 2.2. Схема назначения и продолжительность приема препарата

Препараты предоставлялись на исследование после контроля качества в ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Препараты были зашифрованы в ГИСК им. Л.А. Тарасевича: препарат № 5 и препарат № 9.

#### *Дозировка и способ введения препаратов.*

Все пациентки в качестве основного лечения получали антибактериальное средство сумамед по 1,0 г однократно в первый день лечения. Препараты 5 и 9 принимались перорально: 1 группа – 2 раза в сутки препарат 5, 2 группа пациентов -препарат 9 также 2 раза в сутки.

#### *Продолжительность приема препарата.*

Продолжительность приема препарата составила 10 дней. В течение 30 дней после окончания курса лечения состояние пациенток оценивалось клинически и параклинически.

### **2.3. Сопутствующая терапия.**

Все пациентки получали витамины.

### **2.4. Клиническое обследование**

Клиническое исследование включало в себя: сбор анамнеза, осмотр пациентов, лабораторные и инструментальные методы исследования. Учет частоты и характера побочных проявлений при пероральном введении препаратов проводили в течение 30 дней. Перед началом введения препарата проводили исследование гинекологического анамнеза, выявление симптомов заболевания, инструментальные методы исследования. Через 3 дня (визит №1) от начала приема препарата проводили физикальное исследование, гинекологический осмотр для оценки безопасности препарата. При повторном визите №2 (11 день наблюдения-окончание периода лечения) осуществлялась оценка показателей эффективности и безопасности по завершении терапевтической фазы, выявлялись нежелательные явления с помощью физикального исследования, гинекологического осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования. Через 30 дней (3 визит) после окончания лечения для оценки полученных результатов использовали лабораторные и инструментальные методы исследования. Осуществлялась оценка показателей эффективности и безопасности, выявляются нежелательные явления.

Все сведения о пациентах заносили в Индивидуальные Регистрационные Карты.

Сбор анамнеза: перенесенные и сопутствующие заболевания, принимаемые препараты, непереносимость лекарств.

Гинекологический анамнез: выяснялся возраст менархе, характер менструального цикла, используемые методы контрацепции, характер половой жизни.

Гинекологический осмотр: наличие и характер выделений, состояние паховых лимфатических узлов.

Лабораторные и инструментальные методы исследования:

- 1) общий анализ крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина, СОЭ, лейкоцитарная формула (содержание эозинофилов, сегментоядерных, палочкоядерных лейкоцитов);
- 2) биохимия крови (общий билирубин, общий белок, креатинин, мочевина, АСТ, АЛТ, содержание глюкозы);
- 3) общий анализ мочи (удельный вес);
- 4) иммунный статус (CD 3, CD4, CD8, CD16, CD72, IgG, IgM, IgA);
- 5) исследование фагоцитарной функции лейкоцитов (фагоцитарный индекс, НСТ-тест, функциональный резерв фагоцитов);
- 6) обследование на хламидийную инфекцию (ПЦР, ПИФ, ИФА);
- 7) УЗИ органов малого таза.

### **Критерии безопасности**

Оценивали на основании частоты встречаемости и длительности негативных эффектов. При этом учитывали появление температуры и сроки нормализации температуры; появление и выраженность негативных эффектов (головная боль, боль в суставах, зуд, крапивница, слабость, тошнота) и сроки их исчезновение. Также

учитывали субъективную оценку переносимости препарата. Жалобы, которые возникали после приема препарата, пациенты заносили в Дневник наблюдения.

#### **Статистическая обработка результатов исследования**

Использовали методы описательной статистики с определением числовых характеристик переменных - средней арифметической ( $M$ ), средней ошибки выборки ( $m$ ). Определяли достоверность различия ( $p$ ) в независимых и репрезентативных выборках, которую проверяли по  $t$ -критерию Стьюдента. Статистическая обработка полученных материалов проводилась пакетами программ Exel (t-текст) и статистика для Windows 6.0 методом Фишера.

### **3.РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

До настоящего исследования больные не получали препараты рекомбинантного интерферона. Средний возраст пациенток первой и второй группы достоверно не отличался.

Одним из критериев включения больных в исследование, было наличие хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта и органов малого таза, которую подтверждали методом ПЦР, ПИФ и ИФА.

Кроме положительных лабораторных тестов на хламидиоз все пациентки имели те или иные клинические проявления (таблица 2).

В большинстве клинических случаев, хламидийное поражение нижних отделов уrogenитального тракта не имело специфических проявлений и протекало малосимптомно. Превалирующей жалобой являлось наличие обильных слизистых выделений из половых путей в течение длительного периода времени. Перед началом исследования у пациенток первой и второй групп этот симптом определялся примерно с равной частотой в 84 и 97% случаев наблюдения соответственно. К окончанию исследования установлено достоверное уменьшение белей ( $p=0,02$ ) у пациентов первой группы, принимавших препарат 5; симптом сохранялся у 54% больных. В то время как у пациентов второй группы, получавших препарат № 9, обильные выделения сохранялись у 84% больных.

У пациентов, принимавших препарат 5, за более короткий срок улучшалось самочувствие (проходили недомогание, головные боли, слабость, боли внизу живота). Из 48 и 32% выявленных случаев болей внизу живота и недомогания на момент поступления, к концу исследования жалобы сохранились у 6 и 3 % соответственно. В группе пациентов, принимавших препарат 9, было отмечено более постепенное улучшение самочувствия. Боли внизу живота и слабость на начало исследования наблюдались у 51 и 35% пациенток соответственно, по окончанию исследования у 12,5 и 9% больных.

Наличие зуда половых органов отмечали 22% пациенток первой группы и 36% второй. После завершения курса терапии симптом выявлялся в 6 и 25% случаев, а к окончанию исследования (через месяц после окончания терапии) в 3 и 16% случаев соответственно. Зуд достоверно чаще регистрировали во 2 группе исследования ( $p=0,0005$ ). Таким образом, в группе 1, принимавшей препарат 5, отмечено достоверное уменьшение числа пациенток, обеспокоенных зудом половых органов.

При проведении исследования отмечается положительная динамика клинических симптомов у пациентов обеих групп. Уменьшение клинических симптомов носило достоверный характер и было более выражено в группе больных, принимавших лечение по схеме : сумамед 1,0 г однократно и препарат № 5 (таблица 2).

Таблица 2

## Характеристика жалоб пациенток в процессе терапии урогенитального хламидиоза препаратами №5 и №9

Жалобы	До лечения		На 3-й день		На 11-й день		Через 30 дней после окончания лечения	
	Препарат		Препарат		Препарат		Препарат	
	5	9	5	9	5	9	5	9
Бели	83,9% (26)	96,8% (30)	64,5% (20)	83,9% (26)	51,6% (16)	74,2% (23)	54,8% (17)	83,8% (26)
Боли внизу живота	48,4% (15)	51,6% (16)	25,8% (8)	30,6% (9)	22,6% (7)	19,4% (6)	6,3% (2)	12,5% (4)
Зуд	22,6% (7)	35,5% (11)	22,6% (7)	22,6% (7)	6,5% (2)	25,8% (8)	3,2% (1)	16,1%(5)
Головные боли	41,9% (13)	25,8% (8)					9,7% (3)	16,1%(5)
Слабость, недомогание	32,3% (10)	35,5% (11)	29,0% (9)	29,0% (9)	3,22% (1)	22,6% (7)	3,2% (1)	9,7% (3)

Объективно на основании данных гинекологического осмотра установлены изменения локального статуса (таблица 3): отмечается уменьшение гнойных выделений, гиперемии и отека наружных половых органов в обеих группах исследования.

В первой группе пациентов, принимавших препарат 5, отмечали достоверное уменьшение выделений из влагалища: на 3 день этот симптом сохранялся у 37,5% ( $p=0,009$ ), на 11 день у 6,25% ( $p=0,0001$ ).

Во второй группе пациентов выделения сохранялись более длительный период времени. К 3 дню исследования у 56,25% пациенток (не достоверно) при осмотре зарегистрировали наличие выделений, на 11 день исследования у 19% ( $p=0,002$ ). По окончанию исследования выявлено, что выделения из влагалища достоверно чаще наблюдались у пациенток второй группы ( $p=0,0005$ ).

В первой группе отмечали достоверное уменьшение числа случаев гиперемии и отека наружных половых органов на 11 день исследования ( $p=0,04$ ). Выделения из цервикального канала достоверно уменьшились на 3 и 11 дни наблюдения, к окончанию исследования у пациенток выделений не наблюдалось.

В группе пациенток, принимавших препарат 9, выделения из цервикального канала достоверно уменьшились на 3-й день ( $p=0,004$ ), но сохранялись у 25% пациенток к окончанию исследования.

Таблица 3

## Динамика локального статуса у пациенток принимавших препарат №5 и №9 в процессе лечения урогенитального хламидиоза.

Данные гинекологического осмотра	До лечения		На 3-й день		На 11-й день		Через 30 дней после окончания лечения	
	Препаратор 5	Препаратор 9	Препаратор 5	Препаратор 9	Препаратор 5	Препаратор 9	Препаратор 5	Препаратор 9

Покраснение, отек наружных половых органов %	25%	12,5%	6,25%	0	0	0	0	0
Выделения из влагалища %	75%	68,75%	37,5%	56,25%	6,25%	18,75%	12,5%	31,25%
Выделения из ц/к %	31,25%	75%	12,5%	31,25%	0	25%	0	25%

При исследовании мазков из цервикального канала и заднего свода влагалища установлены изменения в содержании лейкоцитов в процессе лечения (таблица 4). При этом для пациенток группы 1, принимавших препарат 5, характерной явилась тенденция к снижению количества лейкоцитов в исследуемом материале, что свидетельствовало о стихании воспалительного процесса. В то же время, в группе 2 подобной динамики не отмечалось и даже происходило некоторое увеличение числа лейкоцитов.

Таблица 4  
Содержание лейкоцитов при бактериоскопическом исследовании материала из цервикального канала и заднего свода у женщин с урогенитальным хламидиозом.

		Лейкоциты цервикального канала $M \pm m$	Лейкоциты заднего свода $M \pm m$
Группа № 1	Визит 1	44,2±9,5	54,7± 9,1
	Визит 2	36,7±6,9	46,5±8,9
	Визит 3	30,7±6,5 p<0,05	52,7±7,2
Группа № 2	Визит 1	41,9±9	47,7±9,2
	Визит 2	38,9±6,2	45,9±7,2
	Визит 3	47,1±8,6	54,2±9

В процессе лечения установлена хорошая переносимость препаратов 5 и 9. Ни у одного больного не наблюдалось развитие аллергических реакций, повышения температуры, симптомов диспепсии. Побочные явления в процессе проведения терапии проявлялись в виде тошноты, неприятных ощущений в эпигастральной области, снижении настроения и появлялись непосредственно после перорального приема сумамеда. Симптомы проходили к вечеру того же дня. В группе 1 эти жалобы предъявили 6 пациенток (18,7%), в группе 2 – 8 пациенток (25%), что достоверно не различалось ( $p > 0,05$ ).

При ультразвуковом исследовании органов малого таза в обеих группах пациенток выявлены различные патологические состояния (таблица 5).

Таблица 5  
Данные ультразвукового исследования органов малого таза пациенток с хроническим урогенитальным хламидиозом

Результат	Группа 1		Группа 2	
	Количество случаев	%	Количество случаев	%

Эндометрит	8	25	6	19
Аднексит	2	6,25	1	3
Оофорит	3	9,4	2	6,25
Мультифолликулярные яичники	3	9,4	2	6,25
Миома	1	3	3	9,4
Эндометриоз	2	6,25	2	6,25
Ретроревиация матки	2	6,25	2	6,25
Фолликулярная киста яичника	4	12,5	4	12,5
Седловидная матка	0	0	1	3
Патологии выявлено	не	7	21,9	9
				28,2

Таким образом, применение в группе 1 препарата 5 в составе комплексной терапии урогенитального хламидиоза способствовало достоверному уменьшению числа случаев таких клинических проявлений болезни как выделения из влагалища, зуд, недомогание по сравнению с группой 2. Выявлено статистически значимое уменьшение числа лейкоцитов в материале из цервикального канала у пациенток группы 1.

#### *Влияние препаратов на показатели периферической крови*

В обеих группах женщин проводилось изучение показателей периферической крови для выявления возможного токсического действия изучаемых препаратов.

При этом установлено незначительное изменение показателей периферической крови у больных, получавших препарат 5 в составе комплексной терапии (таблица 6). Уровень гемоглобина и количество эритроцитов имели тенденцию к незначительному повышению: изменения носили не достоверный характер и не выходили за пределы физиологической нормы для эритроцитов (3,7-4,7 /л) и гемоглобина (120-140г/л). Общее количество лейкоцитов в первой группе изменялось в сторону снижения, однако изменения находились в пределах нормы (4,0-8,8 /л). Колебания значений СОЭ составило от 7,0 до 11,0, что также соответствует норме (2-15 мм/ч).

Таблица 6.

Показатели периферической крови в группе женщин с урогенитальным хламидиозом, получавших препарат №5 в составе комплексной терапии

Показатель	Периоды наблюдения				
	Визит 1		Визит 2		Vизит 3
	M±m	M±m	p	M±m	p
Эритроциты, г/л	4,0±0,05	4,05±0,05	>0.05	4,05±0,06	>0.05
Гемоглобин, г/л	126,3±1,32	127,5±1,6	>0.05	128,1±5,5	>0.05
Лейкоциты, г/л	6,5±0,38	6,0±0,5	>0.05	6,2±0,5	>0.05
СОЭ,мм/час	7,0±0,85	10,5±0,7	>0.05	8,3±0,9	>0.05

В группе больных, получавших препарат 9 в составе комплексной терапии, также происходили незначительные изменения в количественных показателях эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов, не носящих статистической значимости (таблица 7).

Таблица 7

Показатели периферической крови в группе женщин с урогенитальным хламидиозом, получавших препарат №9 в составе комплексной терапии

Показатель	Периоды наблюдения			
	Визит 1		Визит 2	
	M±m	M±m	M±m	
Эритроциты, г/л	4,1±0,07	4,2±0,08	>0.05	4,2±0,07
Гемоглобин, г/л	129,3±1,4	130,5±1,5	>0.05	130,2±1,4
Лейкоциты, г/л	6,8±0,5	6,3±0,4	>0.05	5,9±0,6
СОЭ, мм/час	8,9±1,2	12,0±1,1	>0.05	7,07±0,7

Изменения количественных показателей отдельных морфологических форм лейкоцитов в обеих группах исследуемых женщин не были статистически значимыми. Колебания количества клеток не выходили за пределы физиологической нормы. Среди пациенток группы 1, принимавших препарат 5, отмечалось некоторое снижение количества сегментоядерных нейтрофилов, что характерно для течения хламидийной инфекции и свидетельствует об имеющихся нарушениях иммунного статуса (таблица 8).

Таблица 8

Показатели лейкоцитарной формулы периферической крови у больных с урогенитальным хламидиозом, принимавших препарат 5 в составе комплексной терапии.

Исследуемые показатели	Период наблюдения				
	Визит 1		Визит 2		Визит 3
	M±m	M±m	p	M±m	p
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,07±0,07	1,2±0,1	>0.05	1,0±0,1	>0.05
Сегментоядерные нейтрофилы, %	61,4±2,3	53,3±2	>0.05	56,5±1,5	>0.05
Эозинофилы, %	2,7±0,2	3,7±0,2	>0.05	3,1±0,2	>0.05
Базофилы, %	1,0	1,0		1,0	
Лимфоциты, %	29±2,2	35±2,1	>0.05	32,7±1,8	>0.05
Моноциты, %	4,7±0,4	5,9±0,4	>0.05	5,7±0,8	>0.05

У пациенток с урогенитальным хламидиозом, получавших препарат 9 в составе комплексной терапии (группа 2), наблюдалась похожие изменения в лейкоцитарной формуле (таблица 9).

Таблица 9

Показатели лейкоцитарной формулы периферической крови у больных с урогенитальным хламидиозом, принимавших препарат 9 в составе комплексной терапии.

Исследуемые показатели	Период наблюдения				
	Визит 1		Визит 2		Визит 3
	M±m	M±m	p	M±m	p
Палочкоядерные	1,3±0,12	1,2±0,1	>0.05	1,07±0,07	>0.05

<b>нейтрофилы, %</b>					
<b>Сегментоядерные нейтрофилы, %</b>	56,07±2,5	49±1,9	>0.05	52,07±1,9	>0.05
<b>Эозинофилы, %</b>	2,9±0,4	3,9±0,3	>0.05	3,3±0,1	>0.05
<b>Базофилы, %</b>	1,0	1,07+/-0,7		1,0	
<b>Лимфоциты, %</b>	32,9±2,0	38,5±1,6	>0.05	37,0±1,6	>0.05
<b>Моноциты, %</b>	5,9±0,9	6,3±0,7		5,5±0,5	>0.05

Таким образом, использование испытуемых препаратов 5 и 9 в комплексной терапии больных с урогенитальным хламидиозом не сопровождалось статистически значимыми изменениями показателей белой и красной крови.

Постепенное снижение количества лейкоцитов и показателя СОЭ, более выраженное в группе исследования 1 у пациентов, принимавших препарат 5, может быть связано со стиханием воспалительного процесса.

### *Влияние препаратов на функциональное состояние некоторых органов и систем*

Для выявления возможного повреждающего действия нового препарата, содержащего рекомбинантный интерферон альфа 2, на печень исследовали активность ферментов (аминотрансфераз), содержание общего белка, а также уровень общего билирубина сыворотки крови больных.

Как показали проведенные исследования, 10-дневный пероральный прием препарата 5 не вызывал существенных изменений в уровне общего билирубина (таблица 10). Колебания значений этого показателя не выходили за пределы физиологической нормы (8,6-20,5 мкмоль/л). Также не выявлено значимых изменений в концентрации общего белка крови у больных, принимавших препарат 5, уровень которого находился в нормальных (64-87 г/л) пределах у всех испытуемых данной группы.

Таблица 10

Влияние исследуемых препаратов на функциональное состояние печени больных с урогенитальным хламидиозом, принимавших препарат № 5.

Показатели	Период наблюдения				
	Визит 1		Визит 2		Визит 3
	M±m	M±m	p	M±m	p
<b>Билирубин общий, мкмоль/л</b>	18,4±2,1	17±1,5	>0.05	18,05±1,5	>0.05
<b>Общий белок, г/л</b>	68,3±0,6	67,5±0,8	>0.05	69,5±1,3	>0.05
<b>АСТ, ед</b>	18,7±1	19,4±1,09	>0.05	20,7±2,9	>0.05
<b>АЛТ, ед</b>	15,5±0,96	17,4±2,1	>0.05	20,2±3,8	>0.05

Применение препарата 9 у больных с урогенитальным хламидиозом вызывало незначительные изменения изучаемых показателей через месяц после окончания лечения. В частности, отмечается снижение концентрации общего билирубина, увеличение содержания общего белка (с 68,8±1,1 до 73,0±1,1 г/л) и уменьшение активности фермента АЛТ (таблица 11).

Таблица 11

Влияние исследуемых препаратов на функциональное состояние печени больных с урогенитальным хламидиозом, принимавших препарат 9.

Показатели	Период наблюдения			
	Визит 1		Визит 2	Визит 3
	M±m	M±m	M±m	M±m
Билирубин общий, мкмоль/л	15,3±1,4	16,9±2,1	>0.05	14,7±1,4
Общий белок, г/л	68,8±1,2	70,2±1,2	>0.05	71,3±1,2
АСТ, ед	19,5±1,7	19,8±1,1	>0.05	18,9±0,97
АЛТ, ед	17,9±1,7	17,6±1,2	>0.05	16,4±1,1

В результате проведенного исследования не установлено статистически значимого влияния препаратов 5 и 9 на содержание глюкозы в крови больных (таблица 12). Уровень глюкозы во все сроки наблюдения находился в интервале от 4,1 до 4,9 ммоль/л, что указывает на отсутствие нежелательного побочного действия на функциональное состояние печени и поджелудочной железы.

Таблица 12.

Концентрация глюкозы крови у больных с урогенитальным хламидиозом в процессе комплексного лечения препаратами №5 и №9.

Показатель	Период наблюдения				
	Визит 1		Визит 2	Визит 3	
	M±m(Ммоль /л)	M±m Ммоль/л)	p	M±m Ммоль/л)	p
Группа 1 (препарат 5)	4,6±0,1	4,5±0,1	>0.05	4,4±0,1	>0.05
Группа 2 (препарат 9)	4,5±0,1	4,3±0,1	>0.05	4,5±0,2	>0.05

Определение концентрации мочевины и креатинина является важным диагностическим тестом, характеризующим не только состояние белкового обмена, но и функциональное состояние почек и печени. Концентрация указанных показателей в сыворотке крови здоровых людей относительно постоянна в результате строгой зависимости между их образованием и выделением. На протяжении 40-дневного наблюдения уровни содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови больных, принимавших препараты 5 и 9, соответствовали средним величинам, характерным для здорового человека, и существенно не отличались от исходных показателей в начале исследования (таблица 13). Показатель удельного веса в моче у исследуемых пациентов не выходил за пределы физиологической нормы (1018-1022 у.е.). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии повреждающего действия изучаемых препаратов на функциональное состояние почек.

Таблица 13.

Концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови у больных с урогенитальным хламидиозом в процессе терапии препаратами №5 и №9.

Группа	Показатели	Период наблюдения					
		Визит 1		Визит 2		Визит 3	
		M±m	M±m	p	M±m	p	
1	Мочевина, ммоль/л	4,1±0,5	4,3±0,3	>0.05	4,1±0,2	>0.05	
	Креатинин, мкмоль/л	56,2±2,5	59,9±2,1	>0.05	57,7±1,9	>0.05	
2	Мочевина, ммоль/л	4,3±0,4	4,2±0,3	>0.05	4,1±0,3	>0.05	
	Креатинин, мкмоль/л	56,6±2,5	58,7±2,5	>0.05	57,7±2,0	>0.05	

Таким образом, результаты настоящего клинического исследования свидетельствуют, что применение препаратов 5 и 9 в составе комплексной терапии урогенитального хламидиоза не оказывает повреждающее действие на функциональное состояние некоторых органов и систем.

#### *Влияние препаратов на иммунологические показатели*

Известно, что при хламидийной инфекции происходят изменения как клеточного так и гуморального иммунитета. При исследовании иммунитета могут выявляться нарушения в гуморальном звене в форме снижения концентрации IgG и IgM при уменьшении относительного содержания клеток В-лимфоцитов. Дисбаланс в клеточном звене иммунитета выражается в снижении относительного числа Т-лимфоцитов и популяции Т-хелперов, тенденции к росту числа CD8+ Т-лимфоцитов, за счет цитотоксических клеток. Как следствие происходит снижение иммунорегуляторного индекса [1].

При обследовании больных обеих групп установлено, что снижение относительного и абсолютного числа CD3+клеток наблюдалось соответственно у 25(78%) и 20 (62%) пациенток, получавших препарат 5 (группа 1) и в 24(75%) и 22 (68%) случаях соответственно среди пациенток группы 2, получавших препарат 9 (таблица 14)

Таблица 14.

Количество больных с урогенитальным хламидиозом, имеющих показатели иммунограммы, выходящие за пределы нормы

Исследуемые показатели		Группа 1		Группа 2	
		До лечения	30 дней после лечения	До лечения	30 дней после лечения
CD3+	Отн.<40%	25 (78%)	2(6%)	24 (75%)	10 (31%)
	Абс. <600·10 <sup>6</sup> /л	20 (62%)	3(9%)	22 (68%)	12 (37%)
CD4+	Отн.<30%	32 (100%)	10 (31%)	32 (100%)	23 (71%)
	Абс. <550·10 <sup>6</sup> /л	27 (84%)	11(34%)	30 (93%)	20 (63%)
CD8+	Отн.>25%	1 (3%)	1 (3%)	6 (18%)	4(12%)
	Абс. >500·10 <sup>6</sup> /л	1 (3%)	2(6%)	3 (9%)	4(12%)
ИРИ> 1,0		11 (34%)	2 (6%)	12 (37%)	6 (18%)

Наблюдалось снижение относительного и абсолютного числа CD 4+ Т-клеток почти у всех испытуемых. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) был снижен у 11 (34%) и 12 (37%) больных 1-й и 2-й групп соответственно.

Таким образом, среди женщин с урогенитальным хламидиозом, включенных в настоящее исследование, до начала терапии выявлены значительные нарушения иммунного статуса, требующее проведения рациональной иммунокоррекции.

Проводимое лечение способствовало нормализации иммунологических показателей (таблица 15).

Таблица 15 .

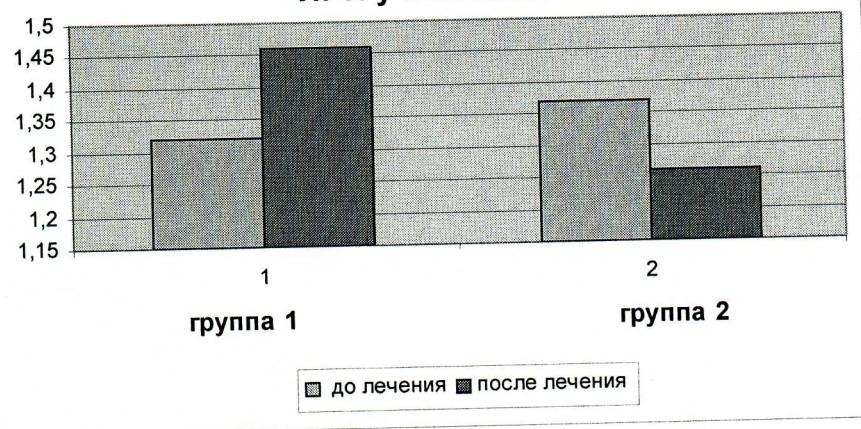
Изменения показателей иммунограммы у больных с урогенитальным хламидиозом в процессе лечения

Показатель	Группа 1			Группа 2			р между группа ми
	До лечения $M \pm m$	После лечения $M \pm m$	р	До лечения $M \pm m$	После лечения $M \pm m$	р	
Т-клетки % (общее кол-во)	<b>44,5±8,3</b> <b>5</b>	<b>49,2±8,4</b>	<b>0,04</b>	44,4±9,2	47,6±10, 4	0,07	0,46
Т-хелперы %	<b>23,2±5,7</b>	<b>27,45±4,</b> <b>4</b>	<b>0,001</b>	22,94±4, 4	<b>24,0±4,8</b>	0,35	<b>0,006</b>
Т-супрессоры %	18,6±4.7	19,44±4. 6	0,32	18,7±5,8	20,8±7	0,09	0,38
Т-киллеры %	10,44±1, 2	10,71±0, 9	0,12	11,06±1, 1	8,86±1	0,35	0,61
ИРИ	<b>1,33±0,5</b>	<b>1,49±0,4</b>	<b>0,03</b>	<b>1,38±0,6</b>	<b>1,26±0,3</b>	<b>0,31</b>	<b>0,02</b>

Так, среди больных группы 1, получавших препарат 5, отмечалось достоверное повышение общего количества Т-клеток за счет значительного ( $p<0,05$ ) увеличения процентного содержания Т-хелперов (23,2 - до лечения; 27,4 - после окончания). Значения показателей CD3+( общее количество Т-лимфоцитов) и CD 4+ (Т-хелперы) между группами пациентов, принимавших препарат 5 и 9 в комплексной терапии урогенитального хламидиоза, достоверно ( $p<0,05$ ) различаются, что указывает на положительные тенденции в нормализации показателей клеточного звена иммунитета у пациентов первой группы. В группе 2 также отмечается тенденция к увеличению значений показателей CD3+, CD 4+, но эти изменения носили недостоверный характер.

Индекс иммунореактивности имеет важное диагностическое значение и отражает соотношение Т-хелперов / Т-супрессорам. При персистенции хламидийной инфекции его значения уменьшаются за счет дисбаланса клеточного звена иммунитета. До начала проведения лечения в исследуемых группах средние значения ИРИ были 1,33 и 1,38 в 1 и 2 группах соответственно. Как показано на рисунке 1 в группе пациентов, принимавших препарат 5, значения индекса ИРИ достоверно ( $p=0,03 <0,05$ ) увеличиваются после проведенного лечения, что свидетельствует о стимуляции Т-хелперного звена клеточного иммунитета. В группе больных, принимавших препарат 9, значение ИРИ имеет тенденцию к снижению, что может быть связано с прогрессированием хламидийной инфекции и развивающимися при этом нарушениях иммунитета (рисунок 1).

**Рисунок 1.**  
**Динамика изменения значений показателя ИРИ у больных**



Показатели фагоцитарной функции лейкоцитов в процессе лечения имели разнонаправленные изменения в группах сравнения. У пациентов 1 группы фагоцитарные индексы (спонтанный и стимулированный) незначительно снижались, а во 2 группе повышались (таблицу 16). НСТ-тест (спонтанный и стимулированный) и функциональный резерв фагоцитов в первой группе повышались, во второй незначительно снижались. Таким образом, динамика изменений фагоцитоза в первой группе свидетельствовала о нормализации иммунного ответа, а во второй о его недостаточности.

Таблица 16.

Характеристика фагоцитарной функции лейкоцитов у пациенток 1 и 2 группы больных урогенитальным хламидиозом в процессе комплексного лечения.

Показатель	Перед лечением		На 30-й день после окончания терапии	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
Фагоцитарный индекс (спонтанный)	51,81±2,16	51,56±3,07	49,6±1,6	53,25±4,05
Фагоцитарный индекс (стимулированный)	65,75±4,0	63,56±5,3	62,2±2,5	66,25±4,7
НСТ-тест спонтанный	0,51±0,07	0,57±0,07	0,56±0,04	0,53±0,05
НСТ-тест стимулированный	0,77±0,1	0,9±0,15	1,04±0,08	0,75±0,01
Функциональный резерв фагоцитов	0,26±0,08	0,31±0,1	0,51±0,57	0,27±0,08

Таблица 17

Количественное содержание иммуноглобулинов классов G,A,M в крови больных урогенитальным хламидиозом

Показатель	Группа 1			Группа 2			Р между группами
	До лечения M±m	После лечения M±m	P	До лечения M±m	После лечения M±m	p	
IgG	14,9±4,3	16±3,7	0,43	15±3,7	14,5±4,7	0,83	0,27
IgM	1,91±0,9	1,74±0,8	0,36	1,54±0,7	1,76±0,9	0,27	0,91
IgA	2,1±0,7	2,0±0,8	0,61	2,1±1,2	2,2±0,7	0,74	0,69

При исследовании таких показателей гуморального иммунитета как IgA, IgM, IgG не установлено статистически значимых изменений (таблица 17) в обеих наблюдаемых группах.

Таким образом, применение препарата 5 в составе комплексной терапии урогенитального хламидиоза вызывало достоверно увеличение количественных показателей содержания CD 4+, CD3+ лимфоцитов по сравнению с группой 2, пациентки которой принимали препарат 9.

Препарат № 5 оказывает иммуномодулирующее действие, достоверно влияет на клеточный иммунитет (Т-лимфоциты, CD4, ИРИ), нормализует показатели фагоцитоза (НСТ-тест, функциональный резерв фагоцитов) и незначительно влияет на показатели гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG).

Полученные данные свидетельствуют о нормализации иммунного статуса, активации звена Т-хелперов, возрастании соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров на фоне лечения с применением испытуемого препарата 5.

### Лабораторные критерии излеченности.

Одним из критериев включение больных в исследование было наличие хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта и органов малого таза, подтверждаемой лабораторными методами ПЦР, ПИФ и ИФА.

Согласно данным лабораторных тестов с использованием метода ПЦР по окончании исследования хламидийная ДНК была обнаружена у 1 пациентки группы 1 и у 2- в группе 2 (таблица 18).

Таблица 18.  
Результаты лабораторного обследования пациенток с урогенитальным хламидиозом на наличие возбудителя Clamydia Trachomatis.

Лабораторные тесты	Положительные значения теста в группах больных до лечения				Положительные значения теста в группах больных через 30 дней после окончания лечения			
	Препаратор 5		Препаратор 9		Препаратор 5		Препаратор 9	
	Абсол. знач.	%	Абсол. знач.	%	Абсол. знач.	%	Абсол. знач.	%
ПЦР %	32	100	32	100	1	3,1	2	6,2
ПИФ %	32	100	32	100	1	3,1	1	3,1
ИФА IgA к Clamydia	14	43,7	11	34,3	3	9,7	3	9,7

Trachomatis в сыворотке крови								
ИФА Ig M к Clamydia Trachomatis в сыворотке крови	0	0	0	0	0	0	0	0
ИФА Ig G к Clamydia Trachomatis в сыворотке крови	32	100	32	100	17	53,0	18	56,25
ИФА HSP 60 к Clamydia Trachomatis в сыворотке крови	32	100	32	100	11	32,25	13	40,6

В целом, излеченность пациенток в обеих группах по данным ПЦР находилась на сопоставимом достаточно высоком уровне (93% и 80% соответственно). Неоднозначность полученных результатов, по-видимому, связана с ограниченным пределом чувствительности и специфичности каждого метода. В данном случае исследование проводили по окончанию 3 недели после курса терапии, что могло повлечь наличие ложноположительных результатов реакции, так как для полного обновления эпителиального покрова мочеполовых путей необходимо 5-6 недель.

Об этом также свидетельствуют результаты, полученные при анализе мазков с использованием метода прямой иммунофлюоресценции, показавшему отсутствие антигена хламидий после окончания исследования у женщин группы 1.

Результаты лабораторных исследований, полученных при использовании иммуноферментного анализа, свидетельствуют о наличии специфических IgG после окончания лечения у 53% женщин группы 1 и 56,25% пациенток группы 2. В то же время IgM отсутствовали у всех получавших лечение больных.

В обеих группах наблюдалось уменьшение числа HSP60-положительных лиц. Белок HSP60 является маркером персистенции хламидийной инфекции и уменьшение положительных результатов при выявлении данного антигена свидетельствует об успешном преодолении персистенции возбудителя, что является одной из основных целей терапии (таблица 18). После проведенного лечения белок HSP60 выявлялся у 11 (32,25%) и 13 (40,6%) женщин 1 и 2 группы соответственно.

Для оценки эффективности проводимой терапии отслеживали изменения титра IgG для пациентов обеих групп (Таблица 19). Для этого используют метод парных образцов. В соответствии с этим методом у одного и того же пациента проводят качественный и количественный анализ специфических антител с интервалом 2-3 недели. В данном исследовании оценили показатели титров антител до начала приема препарата и через месяц.

Таблица 19.

Динамика изменений титра IgG у пациенток исследуемых групп на начальном и заключительном этапах исследования

Группа и этап исследования		Значение титра Ig G					
		1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320
Группа 1	Визит №1	13%	13%	47%	13%	7%	7%
	Визит №3	0	11%	10%	10%	11%	0
Группа 2	Визит №1		13%	40%	27%	20%	0
	Визит №3	7%	33%	20%	7%	7%	0

В группе пациентов, принимавших препарат 5, нарастание титра антител наблюдалось в 3 (9 % ) случаях, при чем у 1 женщины титр возрастал значительно- в 4 раза. Не происходило изменений титра также у 3 (9%) пациенток, тогда как снижение концентрации иммуноглобулина отмечалось у 25 (78%) больных. Согласно данным литературы двух-трехкратное изменение количества антител классов G в процессе терапии свидетельствуют об ее эффективности [2]. В данной группе более чем двукратное изменение титра антител наблюдалось у 17 (53%) женщин. Для пациенток с урогенитальным хламидиозом, получавшим в составе комплексной терапии препарат 5, были характерны более выраженные колебания титра IgG в отличие от группы 2, что можно объяснить иммуностимулирующим действием препарата 5.

В группе пациенток, принимавших препарат 9, нарастание титра наблюдалось у 1(3%) пациента, титр не изменялся у 3 (9%) больных, тогда как снижение титра происходило у 10 (31%) больных. Изменения титра IgG более чем в 2 раза в данной группе наблюдали у 6 (18%) женщин.

Длительно не изменяющиеся, постоянные титры антител характерны для хронической стадии заболевания и персистенции инфекции в организме. Более выраженная динамика изменений титра IgG у пациентов 1 группы свидетельствует о положительном влиянии препарата 5 на эффективность лечения персистентной формы хламидиоза.

#### 4.ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное клиническое исследование продемонстрировало безвредность и хорошую переносимость препаратов №5 и №9, включенных в состав комплексной терапии больных с персистентной формой урогенитального хламидиоза. Реакция со стороны периферической крови больных при применении исследуемых препаратов в процессе лечения характеризовалась снижением количества лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов, увеличением числа лимфоцитов. В то же время, изменения указанных показателей не носили статистически значимый характер и не выходили за пределы физиологической нормы. Биохимические показатели крови, отражающие функциональное состояние печени, почек, поджелудочной железы, практически у всех больных в процессе проведения комплексной терапии антибиотиком (сумамед) и препаратами №5 и №9 существенно не изменялись.

Клиническая эффективность схемы лечения с применением препарата №5 была более выраженной по сравнению со схемой с препаратом №9, что проявляется улучшением клинической симптоматики и нормализацией лабораторных показателей. Применение препарата №5 привело к статистически значимому уменьшению субъективных и объективных клинических проявлений заболевания: выделения из влагалища, зуд, недомогание, уменьшение числа лейкоцитов в мазках из цервикального канала и заднего свода влагалища, длительности симптомов.

В обеих исследуемых группах женщин до начала терапии выявлены значительные нарушения показателей иммунограммы, что свидетельствовало об обоснованности назначения препаратов с иммунокорректирующим действием. Применение препарата №5 наряду с проведением антибактериальной терапии приводило к более быстрой и полной нормализации показателей иммунного статуса пациенток. У пациентов 1 группы наблюдались достоверное увеличение общего количества Т-лимфоцитов, процентного содержания клеток Т-хелперов, индекса ИРИ по сравнению с группой 2.

В группе больных, принимавших препарат №5, наблюдали выраженные колебания значений титра специфического IgG, что указывало на активацию гуморального звена иммунитета и свидетельствовало об эффективности проводимой терапии.

Таким образом, в ходе проведенных исследований выявлена безопасность препаратов №5 и №9 у больных с хроническим урогенитальным хламидиозом. Показано, что клиническая эффективность антибактериальной терапии (сумамед), комбинированной с препаратом №5, достоверно превышает эффективность антибактериальной терапии с препаратом №9, что обусловлено более полной нормализацией ряда иммунных показателей, уменьшением клинической симптоматики при проведении комбинированной терапии .

Препарат №5 может быть рекомендован для применения у больных с хроническим урогенитальным хламидиозом.

## Список литературы:

1. Вард М.Е. Современные данные об иммунологии хламидийной инфекции. ЗППП 6,1996.
- 2.Гомберг М.А., Соловьев А.М., Еремина О.Ф. Иммунологические подходы к лечению больных хронической персистирующей хламидийной урогенитальной инфекцией. ЗППП 4,1996; 32-37
- Говорун В.М.,Савичева А.М./ Ресурс Интернета «Главный врач». 2005 г.

Руководитель клинического исследования:  
 Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии  
 ГОУ ВПО Алтайского государственного  
 медицинского университета, профессор, д.м.н.



Н.И.Фадеева

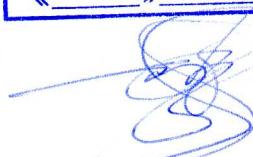
Руководитель клинического исследования:  
 Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии  
 ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, профессор

Ответственный исполнитель темы,\*  
 аспирант кафедры  
 акушерства и гинекологии ГОУ ВПО  
 Алтайского государственного  
 медицинского университета



*И.Д. Евтушенко*

Подпись заверяю	
Ученый секретарь ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава	
<i>Д.В.Меньшиков</i>	
(подпись, расшифровка подписи)	
« _____ »	20 г.



Д.В.Меньшиков