

# Взаимосвязь полиморфизмов генов цитокинов *TNF-α*, *IL-10*, *MBL2*, *IFN-γ* и *IL-6* в развитии осложненного течения урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин

Д.В. Попов, М.Р. Рахматулина, Н.В. Фриго

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России  
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

**Цель.** Разработка персонализированного подхода к ведению мужчин с урогенитальной хламидийной инфекцией на основании изучения молекулярно-генетических факторов риска развития осложнений заболевания.

**Материал и методы.** Больные урогенитальной хламидийной инфекцией (20 мужчин с урогенитальной хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта и 20 мужчин с осложненными формами урогенитальной хламидийной инфекции) и 20 мужчин, не имевших клинических и лабораторных признаков ИППП и воспалительных заболеваний урогенитального тракта. В исследовании использованы следующие методы: анамнестический, клинический, инструментальный (ТРУЗИ), лабораторные (микроскопический, бактериологический, молекулярно-биологические (ПЦР, SNaPshot)).

**Результаты.** Установлено, что доля уретритов, обусловленных *C. trachomatis*, составила 10,5% от общей доли уретритов и 13,0% от доли негонококковых уретритов. Доля осложненных форм урогенитальных заболеваний, обусловленных *C. trachomatis*, составила 34,5% от общей доли осложненных форм и 35,7% от доли осложненных форм негонококковой этиологии. Субъективные клинические признаки осложненных форм хламидийной инфекции не имели достоверных отличий от таковых при неосложненных формах заболевания, при этом инфекционный процесс, вызванный *C. trachomatis*, характеризовался отсутствием лейкоцитоза в уретре у 30,0% мужчин как с неосложненными, так и с осложненными формами заболевания.

При изучении полиморфизмов генов цитокинов установлено, что молекулярным предиктором осложненного клинического течения урогенитального хламидиоза у мужчин может являться генотип СС гена *IL-6* в положении -174, молекулярным предиктором неосложненного клинического течения урогенитального хламидиоза у мужчин — генотип GC гена *IL-6* в положении -174. На основании полученных данных разработан алгоритм дифференцированной тактики ведения больных хламидийной инфекцией.

**Заключение.** Разработана дифференцированная тактика ведения мужчин, больных урогенитальной хламидийной инфекцией, в зависимости от выявления молекулярного предиктора осложненного течения заболевания.

**Ключевые слова:** урогенитальная хламидийная инфекция, *C. trachomatis*, молекулярно-генетические предикторы осложненного течения хламидийной инфекции, гены, цитокины, *IL-6*.

Контактная информация: popovdenispgma@yandex.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (2): 24—32.

# Correlation of polymorphisms in genes coding cytokines *TNF- $\alpha$* , *IL-10*, *MBL2*, *IFN- $\gamma$* and *IL-6* with complicated course of urogenital chlamydial infection in men

D.V. Popov, M.R. Rakhmatulina, N.V. Frigo

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health Care of the Russian Federation  
Korolenko Str. 3, bldg. 6 Moscow, 107076, Russia

**Goal.** To develop a personified approach to the management of men with the urogenital chlamydia infection based on studying the molecular and genetic risk factors of the development of complications.

**Materials and methods.** Patients with the urogenital chlamydia infection (20 men with the urogenital chlamydia infection of the lower urogenital tract and 20 men with complicated forms of the urogenital chlamydia infection) and men without any clinical or laboratory signs of STDs and inflammatory diseases of the urogenital tract. The following methods were used in the study: anamnestic, clinical, instrumental (transrectal ultrasonography) and laboratory (microscopic, bacteriological, molecular and biological (PCR, SNaPshot)).

**Results.** According to the study results, the share of cases of ureteritis caused by *C. trachomatis* amounted to 10.5% of the total share of cases of ureteritis and 13.0% of cases of non-gonococcal ureteritis. The percentage of complicated urogenital diseases caused by *C. trachomatis* amounted to 34.5% of the total share of complicated forms and 35.7% of non-complicated forms of the non-gonococcal origin. Subjective clinical signs of complicated forms of the chlamydia infection did not have any reliable distinctions from those observed in case of non-complicated forms of the disease; the infectious process caused by *C. trachomatis* was characterized by the absence of leukocytosis in the urethra in 30.0% of men with both non-complicated and complicated forms of the disease.

The study of the polymorphism of cytokine genes revealed that the CC genotype of *IL-6* gene at the -174 locus can serve as a molecular predictor of the complicated course of urogenital chlamydiosis in men while the GC genotype of *IL-6* gene at the -174 locus can serve as a molecular predictor of the non-complicated course of urogenital chlamydiosis in men. Based on these results, the authors developed an algorithm for a differential approach to the management of patients suffering from chlamydia infection.

**Conclusion.** A differential approach to the management of men with the urogenital chlamydia infection depending on the molecular predictor of the complicated course of the disease was developed.

**Key words:** urogenital chlamydia infection, *C. trachomatis*, molecular and genetic predictors of the complicated course of chlamydia infection, genes, cytokines, IL-6.

■ Урогенитальный хламидиоз является широко распространенной инфекцией, передаваемой половым путем (ИППП). У мужчин заболевание, как правило, характеризуется малосимптомным или бессимптомным течением, что нередко приводит к несвоевременному обращению больного за медицинской помощью и, как следствие, к развитию серьезных осложнений со стороны репродуктивной системы [1].

До сих пор не существует однозначного мнения о роли хламидийной инфекции в развитии простатита, однако ряд научных работ демонстрирует, что сперма и секрет предстательной железы содержат возбудителя хламидийной инфекции у пациентов с отрицательными результатами проб, взятых из уретры [2—4]. По данным отечественных исследователей, *C. trachomatis* является этиологическим агентом хронического простатита у 39,5—47,8% больных [5—7].

Известно, что развитие осложнений урогенитального хламидиоза может быть обусловлено генетически детерминированными факторами, зависящими от организма человека. В последние годы исследователями большое внимание уделяется изучению иммунорегуляторных генов, которые кодируют медиаторы иммунного ответа и межклеточного взаимодействия — цитокины.

Ключевым провоспалительным цитокином с широким спектром биологических функций является фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Полиморфизм в промоторной области гена *TNF- $\alpha$*  (позиция -308G > A) может быть ассоциирован с повышенной продукцией цитокина, которая приводит к резко выраженной воспалительной реакции, что оказывает влияние на течение различных заболеваний [8]. В гене цитокина интерлейкин-10 (*IL-10*) также охарактеризовано несколько полиморфизмов (*IL-10* 1082 A/G, 819 C/T, и 592 C/A), которые могут быть ассоциированы с клиническими проявлениями хламидийной инфекции [9, 10]. В соответствии с имеющимися данными литературы выявлена взаимосвязь интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) +874 (A аллель) с неполным выздоровлением при внутриклеточных инфекциях. Установлено, что низкая выработка IFN- $\gamma$  ассоциирована с выраженной воспалительной реакцией и развитием фиброза [1]. Одним из важных цитокинов воспаления является *IL-6*, который индуцирует синтез белков острой фазы. В исследовании Н. Öhman (2009) установлено, что генотип CC в положении -174 гена *IL-6*, предопределяющий его низкую продукцию, статистически чаще встречается при вторичном бесплодии у лиц, инфицированных хламидиями.

Несмотря на проведенные исследования, до настоящего времени полностью не определен спектр генов, кодирующих цитокины и оказывающих значимое влияние на возможность развития осложненных форм урогенитальных инфекционных заболеваний.

**Цель исследования:** разработка персонализированного подхода к ведению мужчин с урогенитальной

хламидийной инфекцией на основании изучения молекулярно-генетических факторов риска развития осложнений заболевания.

## Материал и методы

Проведено клинико-лабораторное обследование 528 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет, обратившихся в Консультативно-диагностический центр ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с жалобами со стороны мочеполовой системы или с целью профилактического обследования. В исследование были включены 60 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет, которых разделили на основную группу — 40 (66,7%) мужчин с урогенитальной хламидийной инфекцией (1-я группа — 20 мужчин с урогенитальной хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта, 2-я группа — 20 мужчин с осложненными формами урогенитальной хламидийной инфекции) и группу сравнения (3-я группа) — 20 мужчин, не имевших клинических и лабораторных признаков инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и воспалительных заболеваний урогенитального тракта.

У всех больных проводился сбор жалоб, изучение анамнестических данных, физикальное обследование, пальпаторное исследование предстательной железы и исследование предстательной железы и органов мошонки методом УЗИ (TECHNOS MPX).

Комплекс лабораторных исследований включал проведение микроскопического, культурального и молекулярно-биологических (полимеразная цепная реакция) исследований клинического материала, полученного из уретры и предстательной железы для идентификации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Исследование полиморфизмов изучаемых генов (*TNF $\alpha$* , *IL-10*, *MBL2*, *IFN- $\gamma$*  и *IL-6*) осуществляли мультиплексным молекулярно-генетическим методом SNaPshot; материалом для исследования являлись образцы крови пациентов. Детекция сигнала проводилась при помощи программы GeneMapper, после чего на основании анализа длины фрагментов ДНК (SNaPshot праймеров) делали заключение о наличии нуклеотидных полиморфизмов в соответствующих позициях изучаемых генов человека.

Для статистической обработки данных применяли программы Statistica 8.0, а также статистические функции программы Microsoft Excel 2010.

## Результаты исследования

Проведено клинико-лабораторное обследование 528 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет. Из всех обратившихся 333 (63,1%) пациента имели субъективные и/или объективные клинические проявления воспалительного процесса мочеполовых органов, 195 (36,9%) больных обратились для проведения профилактиче-

ского обследования или обследования по контакту с больным ИППП.

Согласно результатам обследования, у 275 (82,6%) пациентов были выявлены клинические и/или лабораторные признаки воспалительного процесса нижних отделов мочеполовой системы (уретрит), у 58 (17,4%) пациентов — осложненные формы урогенитальных заболеваний (эпидидимоорхит, простатит).

Среди пациентов с неосложненными формами воспалительного процесса у 223 (81,1%) мужчин был диагностирован негонококковый уретрит, при этом в результате лабораторных исследований *C. trachomatis* была обнаружена у 72 (32,3%) пациентов: у 29 (13,0%) пациентов в качестве единственного этиологического агента, у 43 (19,3%) пациентов — в ассоциации с другими возбудителями ИППП (*M. genitalium* и вирусами простого герпеса) и условно-патогенными микроорганизмами.

У 56 (96,5%) из 58 пациентов с осложненными формами урогенитальных заболеваний был выявлен инфекционно-воспалительный процесс негонококковой этиологии. При лабораторном обследовании *C. trachomatis* была идентифицирована у 25 (44,6%) пациентов с простатитами: у 20 (35,7%) больных в качестве единственного этиологического агента, у 5 (8,9%) — в ассоциации с другими возбудителями ИППП (*M. genitalium* и вирусами простого герпеса) и условно-патогенными микроорганизмами.

Для проведения дальнейших исследований по изучению современных клинических особенностей хламидийной инфекции и молекулярно-генетических предикторов осложненных форм заболевания были отобраны 20 пациентов с неосложненными формами заболевания (1-я группа), 20 пациентов с осложненным течением урогенитальной хламидийной инфекции (хламидийным простатитом) (2-я группа) и 20 пациентов, не имевших клинических и лабораторных признаков ИППП и воспалительных заболеваний урогенитального тракта (3-я группа).

Средний возраст пациентов 1-й группы составил  $29,7 \pm 5,4$  года, 2-й группы —  $27,8 \pm 6,4$  года, 3-й группы —  $26 \pm 9,1$  года.

Основной причиной обращения пациентов 1-й группы за медицинской помощью являлось наличие субъективных симптомов уретрита — у 16 (80,0% обследованных) жалобы на наличие уретральных выделений предъявляли 11 (68,7%) пациентов, на зуд и жжение в уретре — 10 (62,5%) пациентов.

Основными жалобами, предъявляемыми при обращении за медицинской помощью пациентами 2-й группы, являлись также зуд и жжение в уретре — у 11 (55,0%) пациентов и боль и/или рези при мочеиспускании — у 11 (55,0%) пациентов. Обращало на себя внимание, что по частоте предъявления большинства жалоб достоверных различий между группами выявлено не было.

Согласно результатам объективного обследования, у 14 (70,0%) пациентов 1-й группы были выявлены клинические признаки уретрита: патологические выделения из уретры — у 11 (78,5%) пациентов, гиперемия слизистой оболочки наружного отверстия уретры — у 3 (21,4%) пациентов. У 6 (35%) обследованных пациентов объективные клинические признаки воспалительного процесса уретры отсутствовали.

У 6 (30,0%) больных 2-й группы также были выявлены клинические признаки уретрита, характеризующиеся патологическими выделениями из уретры. При пальпаторном исследовании отмечалась болезненность предстательной железы — у 10 (50,0%) пациентов, изменение консистенции предстательной железы — у 5 (25,0%), асимметричная форма предстательной железы — у 4 (20,0%), увеличение размеров предстательной железы — у 3 (15,0%).

У всех пациентов 3-й группы при физикальном обследовании объективных признаков воспалительного процесса не наблюдалось.

При оценке уровня лейкоцитоза в материале из уретры у пациентов как с неосложненными, так и с осложненными формами хламидийной инфекции достоверно чаще наблюдался средний уровень лейкоцитоза, а у 30,0% мужчин с урогенитальной хламидийной инфекцией (как с неосложненными, так и с осложненными формами) уровень лейкоцитов в уретре находился в пределах нормы.

По результатам трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) у всех пациентов 2-й группы отмечалось наличие ультразвуковых критериев воспаления в предстательной железе: гипо- и гиперэхогенные участки в структуре предстательной железы — у 10 (50,0%), гиперэхогенные включения в периретральной зоне — у 7 (35,0%), увеличение объема предстательной железы — у 3 (15,0%), расширение простатического венозного сплетения — у 3 (15,0%). У пациентов 1-й и 3-й групп признаков воспаления предстательной железы, по данным ТРУЗИ, выявлено не было.

С целью обнаружения возможных ассоциаций между полиморфизмом функционально значимых участков генов, отобранных для исследования, и риском развития осложнений урогенитального хламидиоза у мужчин была проведена оценка частоты распределения полиморфизмов фрагментов генов, кодирующих цитокины IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 и белок MBL (полиморфизмы rs1800872, rs1800896, rs1800871, rs1800629, rs61923114, rs1800795, rs1800450), у мужчин, больных урогенитальным хламидиозом ( $n = 40$ ), и клинически здоровых пациентов ( $n = 20$ ) (см. таблицу).

По результатам проведенных исследований, генотип *IL-10\* -819 C/C* выявлялся у 40% больных уретритом, у 50% больных с осложненными формами забо-

Таблица

Частота встречаемости полиморфных вариантов генов у пациентов-мужчин с урогенитальной хламидийной инфекцией (УГХИ) и здоровых добровольцев, абс. (%)

Группа пациентов	Ген <i>IL-10</i>						Ген <i>TNF</i>						Ген <i>IFN</i>			Ген <i>IL-6</i>			Ген <i>MBL</i>		
	C(-592)A (rs1800872)			G(-1082)A (rs1800896)			C(-819)T (rs1800871)			G(-308)A (rs1800629)			T874A (rs61923114)			G(-174)C (rs1800795)			G206A (rs1800450)		
	AC	CC	AA	AG	AA	GG	CC	TT	CT	AA	GG	AG	TT	AT	AA	CC	CG	GG	AA	GG	AG
Неосложненные формы (n = 20)	10 (50)	8 (40)	2 (10)	5 (25)	3 (15)	12 (60)	8 (40)	2 (10)	10 (50)	11 (55)	0 (0)	9 (45)	12 (60)	4 (20)	4 (20)	7 (35)	10 (50)	3 (15)	15 (75)	2 (10)	3 (15)
Осложненные формы (n = 20)	10 (50)	4 (20)	6 (30)	10 (50)	4 (20)	6 (30)	10 (50)	0 (0)	10 (50)	11 (55)	2 (10)	7 (35)	8 (40)	5 (25)	7 (35)	16 (80)	3 (15)	1 (5)	13 (65)	0 (0)	7 (35)
Больные УГХИ (n = 40)	20 (50)	12 (30)	8 (20)	15 (37,5)	7 (17,5)	18 (45)	18 (45)	2 (5)	20 (30)	22 (55)	2 (5)	16 (40)	20 (50)	9 (22,5)	11 (27,5)	23 (57,5)	13 (32,5)	4 (10)	28 (70)	2 (5)	10 (25)
Здоровые пациенты (n = 20)	10 (50)	2 (10)	8 (40)	13 (65)	3 (15)	4 (20)	11 (55)	2 (10)	7 (35)	14 (70)	1 (5)	5 (25)	6 (30)	7 (35)	7 (35)	6 (30)	8 (40)	6 (30)	13 (65)	2 (10)	5 (25)
Всего (n = 60) абс. (%)	30 (50)	14 (23,3)	16 (26,7)	28 (46,7)	10 (16,7)	22 (36,7)	29 (48,3)	4 (6,7)	27 (45)	36 (60)	3 (5)	21 (35)	26 (43,3)	16 (26,7)	18 (30)	29 (48,3)	21 (35)	10 (16,7)	31 (51,7)	4 (6,7)	15 (25)

леваня и у 55% здоровых добровольцев. В общей группе больных урогенитальной хламидийной инфекцией доля данного генотипа составляла 45%, а в общей выборке — 48,3%.

Генотип *IL-10\*819 T/T* в целом регистрировался редко: у 10% больных уретритом, у 10% здоровых добровольцев и не выявлялся в группе больных с осложненными формами заболевания. В общей группе больных урогенитальной хламидийной инфекцией вариант *T/T* составлял 5%, а в общей выборке — 6,7%.

Генотип *IL-10\*819 C/T* выявлялся у 50% больных с неосложненными формами урогенитальной хламидийной инфекции, у 50% лиц с осложненными формами заболевания и у 35% лиц группы сравнения. Среди пациентов с урогенитальной хламидийной инфекцией вариант *C/T* выявлялся в 30% случаев, в общей выборке — 45% случаев.

При анализе полиморфизмов гена *TNF-α* было выявлено следующее распределение комбинаций аллелей в исследуемых группах:

- генотип *TNF\*308 A/A* в 1-й группе больных уретритом и с осложненными формами заболевания встречался у 55% обследованных. В группе сравнения его доля составляла 70%, а в общей выборке пациентов — 60%;
- генотип *TNF\*308 G/G* в группах больных регистрировался только у пациентов с осложненными формами — у 10%. В группе сравнения вариант *G/G* выявлялся в 5% случаев;

- генотип *TNF\*308 A/G* в группе больных уретритом составлял 45%, в группе лиц с осложненными формами заболевания — 35%, в группе сравнения — 25%. В общей выборке больных и здоровых добровольцев доля генотипа *A/G* составляла 35%.

При анализе полиморфизмов гена *IFN-γ* выявлено следующее распределение генотипов в исследуемых группах:

- генотип *IFN-γ\*874 T/T* выявлялся у 60% больных уретритом, у 40% больных с осложненными формами урогенитальной хламидийной инфекции и у 30% лиц группы сравнения. Доля генотипа в общей группе больных урогенитальной хламидийной инфекцией и общей выборке обследованных составила 50 и 43,3% соответственно;
- генотип *IFN-γ\*874 A/T* выявлялся у 20% больных уретритом и 25% больных с осложненными формами хламидиоза, в группе сравнения этот показатель составил 35%. Доля генотипа в общей группе больных урогенитальной хламидийной инфекцией и общей выборке пациентов составила 22,5 и 26,7% соответственно;
- генотип *IFN-γ\*874 A/A* выявлялся у 20% больных с неосложненными формами и у 35% больных с осложненными формами урогенитальной хламидийной инфекции. Среди пациентов группы сравнения доля генотипа составила 35%. Доля генотипа *A/T* в общей группе больных урогенитальной хламидийной инфекцией и общей выборке обследованных составила 27,5 и 30% соответственно.

При анализе полиморфизмов гена *IL-6* было выявлено следующее распределение генотипов в исследуемых группах:

- генотип *IL-6\* -174 C/C* был выделен у 35% больных уретритом хламидийной этиологии, у 80% больных с осложненным течением заболевания и у 30% лиц группы сравнения;
- генотип *IL-6\* -174 C/G* регистрировался у 50% больных уретритом, 15% больных с осложненным течением заболевания и у 40% здоровых добровольцев;
- вариант *G/G* встречался у 15% больных уретритом, у 5% больных с осложненными формами и у 40% лиц группы сравнения.

Между пациентами с осложненным и неосложненным клиническим течением урогенитального хламидиоза были установлены достоверные различия в частоте встречаемости вариантов *C/C* и *C/G* фрагмента гена *IL-6* в позиции -174: частота регистрации *IL-6\* -174 C/C* в группе пациентов с осложненным течением хламидиоза была достоверно выше (80,0%), чем

в группе пациентов с неосложненным течением заболевания (35%) ( $OR = 5,02 \pm 1,55$ ;  $CI_{95\%}: 1,99; 8,05$ ;  $\chi^2 = 29,066$ ;  $p < 0,001$ ) и группе здоровых лиц (частота встречаемости 30%), что позволяет рассматривать данный генотип как фактор риска развития осложнений урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин.

Частота регистрации генотипа *IL-6\* -174 C/G* в группе пациентов с осложненным течением хламидиоза, напротив, была достоверно ниже (17,0%), чем в группе пациентов с неосложненным течением заболевания (50%) ( $OR = 0,20 \pm 0,068$ ;  $CI_{95\%}: 0,07; 0,33$ ;  $\chi^2 = 24,4$ ;  $p < 0,001$ ) и группе здоровых лиц (частота встречаемости 40%), что позволяет рассматривать данный генотип в качестве предиктора неосложненного течения хламидиоза.

При анализе полиморфизмов гена *MBL2* было выявлено следующее распределение комбинаций аллелей в исследуемых группах:

- генотип *MBL2\*204 A/A* встречался у 75% больных уретритом, у 65% больных с осложненным течением заболевания и у 65% лиц группы сравнения. До-

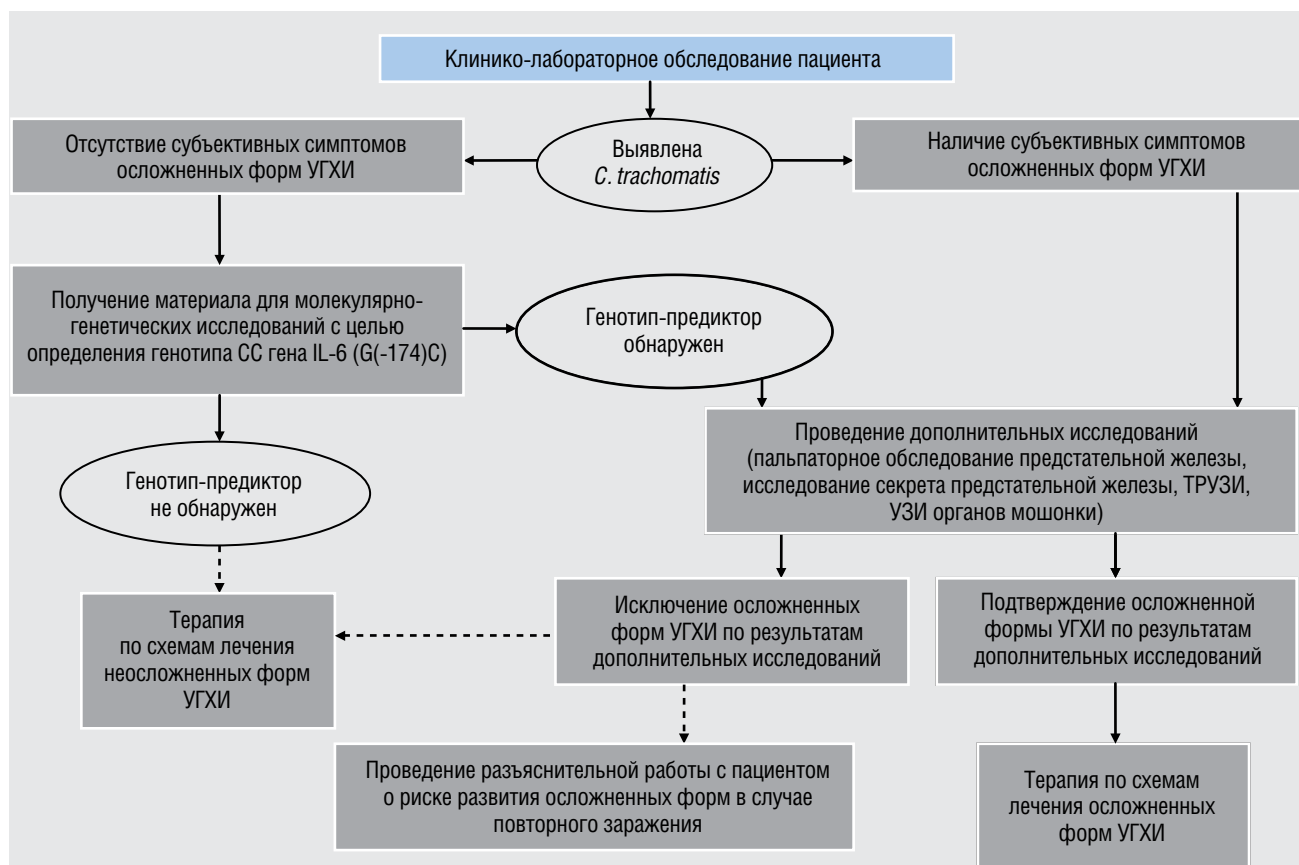


Схема. Алгоритм ведения мужчин с урогенитальной хламидийной инфекцией (УГХИ)

ля данного генотипа в общей группе больных урогенитальной хламидийной инфекцией и в общей выборке составляла 70 и 51,7% соответственно;

- генотип *MBL2\*204 G/G* регистрировался у 10% больных уретритом и у 10% лиц группы сравнения. Доля генотипа среди больных урогенитальной хламидийной инфекцией и в общей выборке составила 5 и 6,7% соответственно;
- вариант *A/G* регистрировался у 15% больных уретритом, у 35% больных с осложненным течением заболевания и у 25% лиц группы сравнения. Доля генотипа среди больных урогенитальной хламидийной инфекцией и в общей выборке пациентов составила 25%.

Таким образом, в результате изучения полиморфизма функционально значимых фрагментов генов *IL-10*, *TNF-α*, *IFN-γ*, *IL-6*, *MBL2* у мужчин с урогенитальной хламидийной инфекцией и здоровых добровольцев были получены данные о распределении частот генотипов. Для каждого исследованного полиморфизма определены наиболее часто встречающиеся генотипы.

В результате статистического анализа полученных данных установлены предикторы и протекторы развития осложнений урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин:

- выявлена достоверная ассоциация генотипа *IL-6\*-174 C/C* с осложненным течением урогенитального хламидиоза ( $OR = 5,02 \pm 1,55$ ;  $\chi^2 = 29,066$ ;  $p < 0,001$ ), что позволяет рассматривать данный генотип как фактор риска развития осложнений урогенитального хламидиоза у мужчин;
- установлена достоверная ассоциация генотипа *IL-6\*-174 C/G* с неосложненным течением заболевания ( $OR = 0,20 \pm 0,068$ ;  $\chi^2 = 24,4$ ;  $p < 0,001$ ), что позволяет рассматривать данный генотип в качестве предиктора неосложненного течения урогенитального хламидиоза у мужчин (или протектора в отношении развития осложнений).

По результатам проведенного исследования был разработан алгоритм ведения мужчин, больных урогенитальной хламидийной инфекцией, согласно которому дифференцированный выбор тактики обследования и лечения пациента зависит от определения генетических факторов риска развития осложнений урогенитальной хламидийной инфекции (см. схему).

При обследовании пациента на первоначальном этапе необходимо проанализировать анамнез жизни и заболевания (оценить жалобы со стороны мочеполовой системы на момент проведения исследования; урологический анамнез; сексуальный анамнез) и провести физикальное обследование для оценки локального статуса.

Идентификация возбудителя урогенитальной хламидийной инфекции осуществляется с помощью молекулярно-биологических методов, направленных на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или

РНК *C. trachomatis*, и/или выделения *C. trachomatis* в культуре клеток.

При идентификации *C. trachomatis* и наличии субъективных симптомов осложненных форм урогенитальной хламидийной инфекции (простатита) пациенту проводится комплекс дополнительных исследований:

- пальпаторное исследование предстательной железы (оценка четкости границ, величины, формы, консистенции, выраженности центральной бороздки, симметричности левой и правой долей, локализации и выраженности болевых ощущений, наличия инфильтратов, узлов, флюктуирующих очагов, западений, конкрементов);
- исследование секрета предстательной железы;
- трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы.

При подтверждении осложненных форм заболевания вышеуказанными методами пациенту назначается терапия по схемам лечения осложненных форм урогенитальной хламидийной инфекции.

При идентификации *C. trachomatis* и отсутствии субъективных симптомов осложненных форм урогенитальной хламидийной инфекции (простатита) пациенту рекомендуется проведение определения генетических факторов риска развития осложненных форм урогенитальной хламидийной инфекции — генотипа *IL-6\*-174 C/C*, который является предиктором осложненного течения урогенитальной хламидийной инфекции. Клиническим материалом для определения генетических факторов риска развития осложненных форм является цельная кровь.

При выявлении генетического предиктора развития осложненных форм заболевания пациенту проводится комплекс дополнительных исследований, указанный выше, и при подтверждении диагноза пациенту назначается терапия по схемам лечения осложненных форм урогенитальной хламидийной инфекции.

При отсутствии генетического предиктора развития осложненных форм заболевания пациенту назначается терапия по схемам лечения неосложненных форм урогенитальной хламидийной инфекции без проведения дополнительных исследований.

## Обсуждение

Распространение урогенитальной хламидийной инфекции остается на сегодняшний день актуальной проблемой вследствие высоких показателей заболеваемости и отсутствия выраженной динамики к снижению частоты выявления неосложненных и осложненных форм заболевания. В результате проведенных исследований установлено, что *C. trachomatis* как возбудитель инфекционного процесса выявляется у

10,5% мужчин, больных уретритом, и у 34,5% мужчин, больных простатитом.

Современное клиническое течение неосложненных и осложненных форм урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин не имеет специфических симптомов и характеризуется дизурическими расстройствами и уретральными выделениями. Вне зависимости от наличия или отсутствия осложнений урогенитальная хламидийная инфекция у мужчин сопровождается низким и средним уровнем лейкоцитоза в уретре, а у 1/3 больных показатели лейкоцитоза находятся в пределах нормы. Таким образом, на первоначальном этапе обследования больных, без проведения комплекса дополнительных исследований, как правило, не представляется возможным диагностировать осложненные формы заболевания. Кроме того, ряд дополнительных манипуляций (массаж предстательной железы, ТРУЗИ) являются психологически дискомфортными, а иногда и крайне болезненными для пациентов.

В процессе исследования установлено, что молекулярным предиктором осложненного клинического течения урогенитального хламидиоза у мужчин является генотип СС гена *IL-6* в положении -174, а молекулярным предиктором неосложненного клинического течения урогенитального хламидиоза у мужчин является генотип GC гена *IL-6* в положении -174. Разработанный на основании результатов исследования алгоритм ведения мужчин, больных урогенитальной хламидийной инфекцией, заключается в выборе дифференцированной тактики обследования и лечения пациентов в зависимости от выявления молекулярного предиктора осложненного или неосложненного течения урогенитального хламидиоза. Использование данного алгоритма позволит персонализировать подход к ведению пациентов с хламидийной инфекцией, повысить эффективность, доступность и качество лечебно-диагностических мероприятий и снизить экономические затраты на обследование и лечение пациентов с осложненными формами урогенитальной хламидийной инфекции.

## Выводы

1. На современном этапе доля уретритов, обусловленных *C. trachomatis*, от общей доли уретритов составила 10,5%, от доли негонококковых уретритов —

13,0%. Доля осложненных форм урогенитальных инфекционных заболеваний, обусловленных *C. trachomatis*, от общей доли осложненных форм составила 34,5%, от доли осложненных форм негонококковой этиологии — 35,7%.

2. Основными клиническими признаками неосложненных и осложненных форм хламидийной инфекции являются дизурические расстройства и уретральные выделения, лабораторными показателями — низкий и средний уровень лейкоцитоза в уретре, что не позволяет дифференцировать осложненные формы урогенитального хламидиоза без проведения комплекса дополнительных исследований.

3. Молекулярным предиктором осложненного клинического течения урогенитального хламидиоза у мужчин может являться генотип СС гена *IL-6* в положении -174, частота встречаемости которого у больных с осложненным течением хламидиоза была достоверно выше (80,0%), чем у больных с неосложненным течением заболевания (35%) (OR 5,02 ± 1,55; CI95%: 1,99; 8,05;  $\chi^2$ -критерий 29,066;  $p < 0,001$ ) и здоровых лиц (частота встречаемости 30%). Молекулярным предиктором неосложненного клинического течения урогенитального хламидиоза у мужчин может являться генотип GC гена *IL-6* в положении -174, частота встречаемости которого у больных с неосложненным течением хламидиоза была достоверно выше (50%), чем у больных с осложненным течением заболевания (15%), (OR 0,20 ± 0,068; CI95%: 0,07; 0,33;  $\chi^2$ -критерий 24,4;  $p < 0,001$ ) и здоровых лиц (частота встречаемости 40%).

4. Дифференцированная тактика ведения больных урогенитальной хламидийной инфекцией, включающая в себя определение установленных молекулярно-генетических факторов риска развития осложненных форм заболевания, определяет выбор комплекса обследования и длительности терапии урогенитальной хламидийной инфекции в зависимости от выявления генетических предикторов осложненных форм, что позволит снизить риск развития осложнений, повысить качество оказания медицинской помощи и уменьшить затраты на лечение осложнений со стороны урогенитального тракта и нарушений репродуктивной функции. ■

## Литература

1. Moss T.R. Chlamydial genital infection. Practitioner 2003 Jun; 247 (1647): 520—4.
2. Corradi G., Konkoly Thege M., Panovics J. et al. Is seminal fluid a suitable specimen for detecting chlamydial infection in men? Acta Microbiol Immunol Hung 1995; 42: 389—394.
3. Gdoura R., Daoudi F., Bouzid F. et al. Detection of Chlamydia trachomatis in semen and urethral specimens from male members of infertile couples in Tunisia. Eur J Contracept Reprod Health Care 2001; 6: 14—20.
4. Ostaszewska-Puchalska I., Zdrodowska-Stefanow B., Badyda J. et al. Antichlamydial antibodies in the serum and expressed prostatic secretion in prostatitis. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2004; 52: 277—283.



5. Khalidin A.A. State-of-art of non-gonococcal urethritis and prospects of their therapy. Russian journal of skin and sexually transmitted diseases 2004; 3: 42—45. [Халдин А.А. Современное состояние проблемы негонококковых уретритов и перспективы их терапии. Рос журн кож и вен болезней 2004; 3: 42—45.]
6. Molochkov V.A. Hronicheskiy uretrogennyi prostatit. M: Medicina 1998. [Молочков В.А. Хронический уретрогенный простатит. М: Медицина 1998.]
7. Urologija. Nacional'noe rukovodstvo pod red. N.A. Lopatkina. M: GJeOTAR-Media 2009. [Урология. Национальное руководство под ред. Н.А. Лопаткина. М: ГЭОТАР-Медиа 2009.]
8. Natividad A., Holland M.J., Rockett K.A. et al. Susceptibility to sequelae of human ocular chlamydial infection associated with allelic variation in IL10 cis-regulation. Hum Mol Genet 2008; 17: 323—9.
9. Couper K.N., Blount D.G., Riley E.M. IL-10: the master regulator of immunity to infection. J Immunol 2008; 180: 5771—7.
10. Öhman H., Trittinen A., Halttunen M., et al. Cytokine polymorphisms and severity of tubal damage in woman with Chlamydia-associated infertility. The journal of infectious diseases 2009; 199: 1353—9.

об авторах:

Д.В. Попов — врач-дерматовенеролог Консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва  
 М.Р. Рахматулина — д.м.н., ведущий научный сотрудник, и. о. заведующего отделом инфекций, передаваемых половым путем, ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва  
 Н.В. Фриго — д.м.н., главный научный сотрудник, заместитель директора по научно-образовательной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва



РЕТАСОЛ®

Ретиноиды  
www.retinoids.ru

Имеются противопоказания, ознакомьтесь с инструкцией  
 ЗАО «Ретиноиды»  
 тел. (495) 785-31-89

Ретасол® содержит 0,025% изотретиноина на спиртогликолевой основе.  
 Изотретиноин – естественный для организма человека ретиноид для лечения акне.  
 Действие на кожу:

- облегчение выделения кожного сала за счет отшелушивания роговых чешуек в зоне выводных протоков сальных желез;
- снижение салоотделения за счет уменьшения размеров сальных желез и омоложения клеточной популяции себоцитов;
- стимуляция клеточного иммунитета за счет усиления функции макрофагов;
- омоложение клеточной популяции эпидермиса за счет усиления митотической активности кератиноцитов;
- осветление кожи за счет угнетения активности тирозиназы;
- активация синтеза коллагена, эластина, гликозаминогликана фибробластами.