

# ПЕРЕОЦЕНКА ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕНИТАЛИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, С УЧЕТОМ ЕВРОПЕЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

**И**нфекция в гинекологии не утрачивает своей значимости, что в первую очередь предопределено повышением частоты воспалительных заболеваний гениталий и мочевыводящих путей, развитие которых обусловлено микробными агентами или, вернее, их множественными ассоциациями. В спектре этиологических факторов воспалительных заболеваний мочевыводящих и половых путей преобладают мультирезистентные возбудители, или L-формы бактерий (чаще всего хламидии, простейшие, грибы, вирусы), как правило, с измененными биологическими свойствами, преимущественно за счет распространенной в практическом здравоохранении полипрогмазии – необоснованного применения антибактериальных, гормональных препаратов, цитокинов и т.п. [1].

При этом важно учитывать анатомо-физиологические особенности половых и мочевыводящих путей, а также возможность формирования разнообразия взаимоотношений, которые каждый раз происходят по определенному сценарию между микробными агентами и макроорганизмом (феномен *vis-à-vis* – друг против друга).

Как известно, верхние отделы гениталий (матка, маточные трубы) выстланы нежным и уязвимым цилиндрическим эпителием, граничащим с содержимым влагалища, эпителий которого более устойчив к воздействию инфекционных агентов [2].

Нередко развитие воспалительных заболеваний внутренних гениталий происходит на фоне нарушений баланса микрофлоры влагалища, цервикального канала, являясь следствием дисбаланса защитных сил организма и патогенного потенциала бактерий, отражением крайней степени дисбиоза. Развитие и исход заболеваний микробной этиологии зависят от персистентных свойств микроорганизмов, направленных на инактивацию факторов естественной резистентности организма человека – лизоцима, комплемента, секреторного иммуноглобулина (Ig) класса А, интерлейкина 1-го типа (ИЛ-1), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), секреторного лейкопротеазного ингибитора [3].

Шейка матки – своеобразная граница между двумя эпителиями (плоским и цилиндрическим). В цервикальном канале шейки матки скапливается слизь, обогащенная протеазами, бактерицидными энзимами, другими антимикробными субстанциями и антителами, выполняющая роль защитного фильтра, в первую очередь в отношении возбудителей, попадающих в верхние отделы гениталий непосредственно со сперматозоидами или трихомонадами [4].

Представленные барьеры проходимы для некоторых возбудителей (хламидий, гонококков, моликутов), попадающих в верхние отделы гениталий трансканаликулярно, особенно активно в том случае, когда имеются повреждения эндометрия (как следствие любого инструментального вмешательства).

Важную защитную роль играет менструация, в процессе которой происходит отторжение функционального слоя эндометрия, что в определенной мере может препятствовать длительному пребыванию патогенных микроорганизмов в полости матки, тем самым предотвращая создание условий для их длительной персистенции.

Следует отметить также, что влагалище, уретра, мочевой пузырь и нижняя треть мочеочников имеют единое эмбриональное происхождение и развиваются из урогенитального синуса, представляя системы, тесно связанные между собой функционально и анатомически.

Предполагается, что в начале патологического процесса лишь один инфекционный агент инициирует воспалительный процесс, изменяет функционирование локальных иммунных механизмов, тем самым подготавливая благоприятную почву для дальнейшего инфицирования другими микроорганизмами. Наиболее часто такими «инициаторами» выступают хламидии, трихомонады, гонококки.

Ключевая роль в нарушениях защитных механизмов слизистых цервикального канала, уретры, мочевого пузыря при генерализации инфекции принадлежит изменениям в системе местного иммунитета.



**О.В. РОМАЩЕНКО**

д.мед.н., главный научный сотрудник отдела андрологии и сексологии Института урологии НАМН Украины

Активность действия инфекционных возбудителей зависит от целого ряда факторов: биологических характеристик самих бактерий; их локального, а также генерализованного воздействия на организм человека; от соотношений, которые складываются каждый раз по-разному между макроорганизмом и инфекционным агентом. Как известно, хламидиям и моликутам свойственно стимулирующее воздействие в отношении лимфоцитарных реакций, обуславливающих развитие фибриноза. Классические микробные возбудители, например гонококки и другие бактерии, часто в сочетании с трихомонадами, потенцируют формирование грубых пиогенных процессов [5].

В случае инфицирования гениталий микоплазмами, уреоплазмами, гарднереллами инфекционно-воспалительный процесс развивается при достижении определенной концентрации возбудителей и особенно активно – при нарушении механизмов иммунной защиты макроорганизма.

Микробный антагонизм является своеобразным объяснением защитной роли, характерной для содержимого влагалища (палочек Дедерлейна) у женщин репродуктивного возраста. Синергизм микроорганизмов способствует потенцированию вирулентной активности некоторых из них, что особенно наглядно прослеживается при ассоциации гарднерелл и анаэробов [6].

Описанные механизмы свидетельствуют об индивидуальности и неповторимости особенностей развития воспалительных заболеваний гениталий, которые в последнее время часто сочетаются с воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей.

По-прежнему выделяют несколько основных патогенетических механизмов инфицирования придатков матки и попадания патогенных и условно-патогенных возбудителей в верхние отделы гениталий. Наиболее часто инфицирование маточных труб и яичников происходит путем «доставки» инфекционного агента с помощью сперматозоидов и трихомонад, а также трансканаликулярно (распространение возбудителей со свойственным для них тропизмом к клеткам цилиндрического эпителия через канал шейки матки по поверхности эндометрия, что наиболее характерно для хламидий, гонококков).

Схематически модель распространения инфекционного агента/агентов в верхние отделы гениталий была представлена еще J. Wasserheit [7]:

• заболевание начинается с инфицирования влагалища, цервикального канала, возможно, уретры преимущественно *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, моликутами или ассоциацией этих микроорганизмов;

• наблюдается увеличение диспропорции лактобацилл и микроорганизмов во влагалище, цервикальном канале, уретре в сторону количественного преобладания последних;

• прослеживается постепенное вытеснение естественной флоры влагалища, цервикального канала, нижней трети уретры с повышением паразитарной активности инфекционных агентов;

• финал истинного цервикального патогенеза генерализации инфекции сопровождается увеличением численности возбудителей воспалительного процесса до такого качественного предела, когда истинный возбудитель беспрепятственно непосредственно или с помощью сперматозоидов, трихомонад попадает в верхние отделы урогениталий: эндометрий, маточные трубы, яичники, уретру, мочевой пузырь. Позднее (после каждого рецидива воспалительного процесса) повреждаются все отделы генитального тракта, а со временем – и париетальная брюшина.

Развитие патологического процесса в маточных трубах происходит одновременно с обеих сторон с характерным патоморфозом, что предопределено этиологическими факторами воспалительного процесса.

Особая роль в генерализации воспалительного процесса гениталий с широким спектром нарушений репродуктивной функции принадлежит хламидиям. Современные механизмы развития воспалительных заболеваний гениталий хламидийной этиологии требуют углубленного изучения и должны быть учтены при разработке адаптированных подходов к диагностике и критериев оценки эффективности лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) данной этиологии.

Несомненно, с учетом высокой распространенности хламидиоза различной локализации и негативных медико-социальных последствий этой инфекции, существует необходимость как в усовершенствовании традиционных методов диагностики, так и в интерпретации полученных результатов, что является аргументом для успешного лечения больных с этой инфекцией [8]. В этой связи в 2010 г. были пересмотрены и систематизированы подходы к диагностике и лечению инфекций, обусловленных *C. trachomatis*, основные из которых вошли в Европейское руководство по ведению больных с инфекциями, вызванными *C. trachomatis*.

Как известно, *C. trachomatis* – облигатный внутриклеточный паразит, передающийся половым путем, что и является причиной ежегодного инфицирования свыше 90 млн человек. За последнее время отмечено повышение частоты воспалительных заболеваний гениталий данной этиологии у сексуально активных



подростков, среди которых распространенность неблагоприятных репродуктивных последствий в несколько раз выше, чем среди женщин репродуктивного возраста.

*C. trachomatis* принадлежит к роду *Chlamydia*, куда также относятся *C. muridarum* и *C. suis*. Другие патогенные для человека хламидии, такие как *Chlamydomphila pneumoniae* и *Chlamydomphila psittaci*, были отнесены к другому роду – *Chlamydomphila* [9]. Внутри вида *C. trachomatis* различают три биовара, включающих 15 классических сероваров, а также несколько дополнительных сероваров и генетических вариантов этой бактерии. Первый биовар, вызывающий трахому, включает серовары А-С. Вторым биоваром, вызывающим урогенитальный хламидиоз (не-LGV-биовар), являются серовары D-K. Третьим биоваром, вызывающим венерическую лимфогранулему (LGV-биовар), являются серовары L1-L3. Европейские рекомендации, разработанные и принятые в 2010 г., касаются исключительно инфекций мочевых путей и половых органов, вызванных двумя последними биоварами.

Как известно, инфицирование происходит при непосредственном соприкосновении слизистых оболочек инфицированного и неинфицированного человека во время полового контакта, а также при прохождении ребенком родовых путей матери. Вероятность инфицирования гениталий при половом контакте достаточно высока (75%), потому важно учитывать состояние полового партнера или партнеров, рассматривая пару как единое целое.

В редких случаях, предположительно при ректальной инфекции, обусловленной LGV-биоваром, возможен контактно-бытовой путь передачи инфекции (через предметы обихода, наконечники клизм, сексуальные аксессуары) [10].

Преобладание латентного течения воспалительных заболеваний гениталий хламидийной этиологии («молчаливые сальпингиты»), их несвоевременная диагностика приводят к повышению частоты случаев этиологически нерасшифрованного воспалительного процесса и выбора необоснованной тактики лечения при этом [11]. Возникновение антибиотикоустойчивых форм возбудителей, их трансформация в L-формы способствуют увеличению количества рецидивов, осложнений и распространению воспалительных заболеваний гениталий хламидийной этиологии.

Первостепенное значение имеет переоценка подходов к диагностике урогенитальных хламидиозов, что особенно ценно на начальных этапах развития воспалительного процесса данной этиологии. Ранее была сформирована концепция в отношении целесообразности проведения сравнительной оценки информативности различных тестов этиологической диагно-

стики воспалительных заболеваний гениталий с использованием культуральных, серологических, генетических, иммунофлюоресцентных методов. Предполагалось, что для выявления хламидий наиболее достоверные результаты получают при проведении культуральной диагностики на культурах клеток McCoy и L929. Общеизвестна высокая чувствительность метода ПЦР с проведением детекции возбудителя даже при незначительном его количестве. Однако метод требует тщательного соблюдения всех условий его выполнения, а трактовка результатов после выполнения этиотропной терапии должна проводиться спустя определенное время.

Считается, что выполнение иммунофлюоресцентного исследования одновременно с другими тестами позволяет не только судить о наличии антител к хламидиям, но и оценивать динамику развития воспалительного процесса – выявление уровня и класса иммуноглобулинов указывает на активность процесса и в определенной мере на возможность его генерализации. Рутинное цитологическое исследование соскобов дает возможность оценить общее состояние слизистой, с возможностью в 30-40% случаев выявить включения, характерные для хламидий, и убедиться в наличии других возбудителей [12, 13]. Одновременное использование перечисленных методов с позитивными особенностями каждого из них способствовало этиологической верификации диагноза и оценке в динамике развития воспалительного процесса хламидийной этиологии.

В настоящее время для диагностики хламидийной инфекции рекомендуется использовать только методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), поскольку их преимущества над другими диагностическими тестами подтверждены многими исследованиями [14].

МАНК – это группа методов, использующих в качестве мишени короткий участок ДНК или РНК, уникальный для того или иного вида возбудителей:

- ПЦР-воспроизведение *in vitro* небольшого фрагмента ДНК, строго специфического для данного вида возбудителя;
- рибосомальная РНК-амплификация;
- лигазная цепная реакция.

При использовании МАНК высокая степень информативности исследования обусловлена тем, что концентрация амплификонов (фрагментов ДНК) накапливается в геометрической прогрессии, повышаясь в 106-109 раз и обеспечивая выявление всех известных генотипов и вариантов данного возбудителя.

Выбор МАНК имеет свои особенности. Так, разные производители разработали собственные технологические платформы для амплификации. Несмотря на то, что чувствительность



Согласно Европейскому руководству (2010) по ведению больных с инфекциями, вызванными *C. trachomatis*, для диагностики хламидийной инфекции рекомендуется использовать только МАНК, поскольку их преимущества над другими диагностическими тестами подтверждены многими исследованиями



При выявлении у пациентки *C. trachomatis* необходимо провести обследование на наличие других инфекций, в частности ИППП

и специфичность могут несколько отличаться при выборе того или иного МАНК, важную роль играет перечень факторов: стоимость, время выполнения исследования, возможность одновременного выявления других возбудителей, степень автоматизации и т.д. [15]. Доступные МАНК от большинства производителей соответствуют предъявляемым требованиям [16].

В настоящее время пересмотрены подходы к выбору материала для исследования. Так, до недавнего времени для программ скрининга *C. trachomatis*, а также для подтверждения диагноза рекомендовалось использование различного материала из разных очагов паразитирования возбудителя. Учитывая высокий тропизм хламидий к клеткам цилиндрического эпителия, проводили исследования соскобов из уретры, цервикального канала, прямой кишки. Теперь же предпочтительным материалом при проведении исследования у мужчин является первая порция мочи, а у женщин – выделения из влагалища [17]. Это обусловлено тем, что МАНК отличаются высокой чувствительностью и позволяют выделять хламидии даже в данном материале. При этом важны удобство и простота их получения.

Чувствительность исследования первой порции мочи у мужчин составляет 85-95%, а у женщин – 80-90% [18]. Содержание бактерий в первой порции мочи выше, чем во второй и третьей, поэтому именно ее нужно использовать для анализа. Время, прошедшее с момента предыдущего мочеиспускания, не влияет на результаты исследования [19].

Изменение концентрации гормонов и их соотношение могут оказывать влияние на информативность МАНК при исследовании влагалищных выделений. Именно уровень гормонов в определенной степени может воздействовать на бактериальную нагрузку (увеличить или уменьшить ее), на уровень ингибиторов (повысить или снизить). Есть основания полагать, что содержание бактерий в урогенитальном тракте после очередной менструации постепенно повышается. В то же время концентрация ингибиторов амплификации, в частности в моче, достигает максимума через 3 нед после менструации. Таким образом, для анализа лучше всего использовать мазки из влагалища, взятые на 4-й неделе после последней менструации [20].

При исследовании биологического материала из зева и конъюнктивы (из-за низкого содержания бактерий в этих образцах) как у детей, так и у взрослых методами выбора для диагностики также являются МАНК [21].

Для проведения исследования материала из прямой кишки с использованием МАНК специфичность реакции – ниже 95%. У мужчин, вступающих в гомосексуальные отношения, при положительных результатах исследования мазков из прямой кишки рекомендуется проводить генотипирование хламидий на LGV-биовар [22].

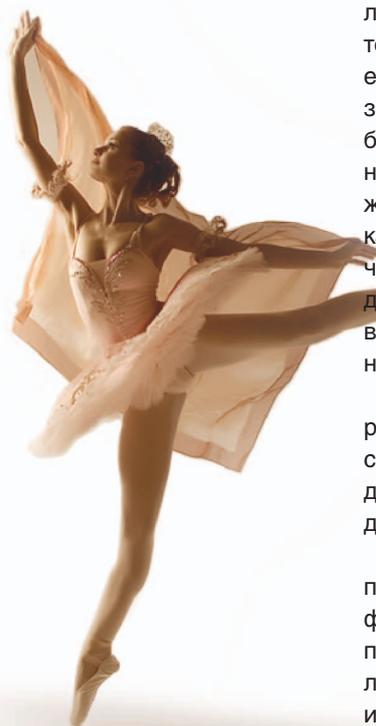
Для подтверждения результатов исследования существуют разные подходы. Так, при необходимости возможно проведение исследования повторно взятого образца как с помощью ранее используемого метода, так и другого диагностического теста. Использование другого МАНК имеет смысл лишь в том случае, если он отличается такой же чувствительностью, как и применяемый накануне метод. Если материал содержит большое количество хламидий, любые подтверждающие исследования приведут к положительному результату. Поэтому их использование будет сопряжено с тратой как времени, так и средств. Если же в биологическом материале определяются единичные хламидии, часто наблюдаемые в популяции с низкой распространенностью хламидийной инфекции, при латентном течении заболевания, хронической персистирующей хламидийной инфекции, то повторное исследование подтвердит результаты исходного в 80-90% случаев.

При проведении серологического исследования важно отметить, что в случае диагностики венерической лимфогранулемы (с поражением лимфатических узлов) или пневмонии новорожденных повышение титра антител приобретает наибольшую диагностическую информативность.

Целесообразно выделить особенности серологической диагностики хламидийной инфекции:

- ❖ только иммуноферментный анализ с применением синтетических пептидов не дает перекрестной реакции;
- ❖ продолжительность сохранения в крови специфических антител точно не установлена;
- ❖ отсутствие информативности при диагностике неосложненных цервицитов и уретритов;
- ❖ недостаточная достоверность при диагностике восходящей инфекции;
- ❖ неинформативность при проведении дифференциальной диагностики причин бесплодия;
- ❖ высокий титр антител к LGV-биовару (IgG или IgA) указывает на наличие вероятной инфекции;
- ❖ наличие IgM свидетельствует о вероятности хламидийной этиологии пневмонии новорожденных [23].

В 90% случаев воспалительные заболевания гениталий хламидийной этиологии у женщин развиваются латентно. Как отмечено во многих литературных источниках, развитие уретрита, цервицита, сальпингоофорита, проктита этой этиологии сопровождается умеренными слизисто-гнойными выделениями из половых путей, посткоитальными кровянистыми выделениями, нелокализованной болью в нижних отделах живота, повышенной ранимостью и отечностью шейки матки, межменструальными

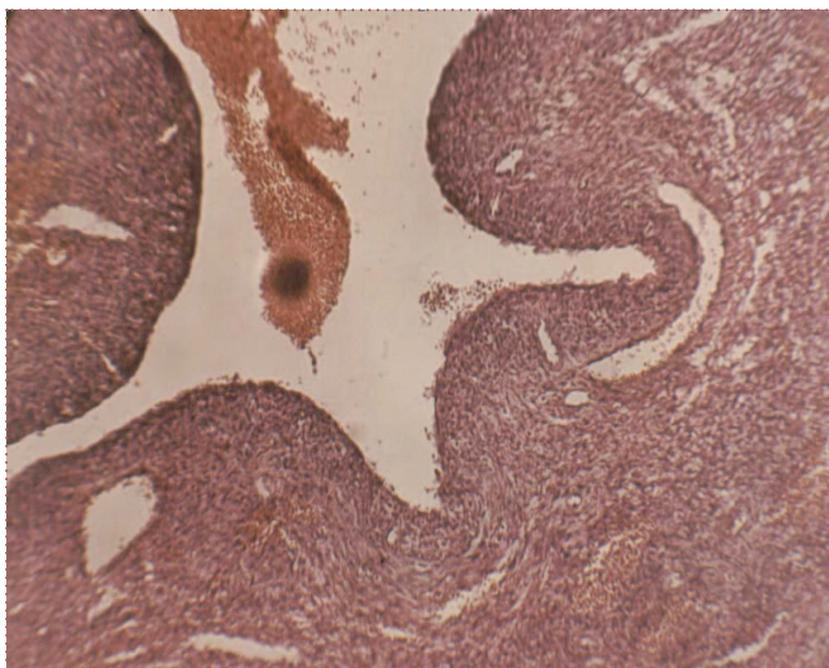


кровянистыми выделениями, дискомфортом и умеренной болезненностью при мочеиспускании. Пациентки, как правило, несвоевременно обращаются за специализированной гинекологической помощью, когда изменения со стороны гениталий достигают своего апогея и характеризуются генерализацией воспалительных изменений со стороны органов малого таза. В частности, сочетание хронических сальпингофоритов, перисальпингитов с фоновыми заболеваниями шейки матки, эндометритом приводит в дальнейшем к различным нарушениям репродуктивного и соматического состояния (анатомо-функциональные нарушения со стороны маточных труб, невынашивание беременности, урогенный реактивный артрит, перигепатит, проктит, конъюнктивит). Как отмечено в Европейских рекомендациях, 10% женщин, перенесших эпизод обострения ВЗОМТ хламидийной этиологии, в случае отсутствия адекватной терапии относятся к группе высокого риска развития нарушений репродуктивной функции, который значительно выше в сравнении с аналогичными последствиями при гонококковой инфекции [24].

Проведенные нами ранее исследования позволили убедиться, что у женщин, госпитализированных на реконструктивные операции по поводу трубного бесплодия, обусловленного хламидийной инфекцией, анатомо-функциональные изменения со стороны маточных труб были значительными. Плоскостные спайки в виде муфт охватывали яичники, распространялись на стенки таза. В дугласовом пространстве в незначительном количестве отмечалась студенистая мутная жидкость. У некоторых пациенток на париетальной брюшине визуализировались единичные псевдобулезные высыпания. Во всех случаях значительные анатомические изменения со стороны органов малого таза сочетались с типичной триадой признаков, по мнению J. Henry-Sachet, характерных исключительно для хламидийного поражения [25]:

- множественные спайки с выраженным сосудистым рисунком, которые в виде муфт могут окутывать маточные трубы, яичники;
- псевдобулезные высыпания на париетальной брюшине;
- скопление студенистой жидкости в дугласовом пространстве.

Микроскопически при этом наблюдался отек стенки маточной трубы, преимущественно за счет утолщения подслизистого слоя. Также преобладало нарушение гистоархитектоники волокнистых структур с зонами скопления коллагеновых волокон, что является одним из признаков склеротических изменений. При этом прослеживалась также атрофия ворсинчатого эпителия. В строме ворсин и в подслизистом слое наблюдались мелкие, преимущественно



периваскулярные, инфильтраты. Стенки артериол и артерий мелкого калибра при этом были значительно утолщены за счет гипертрофии мышечной оболочки вследствие сужения просвета сосудов. К тому же в подслизистом слое было отмечено выраженное нарушение внутриорганного кровообращения, которое проявлялось возникновением очагов интерстициальных кровоизлияний. Воспалительная инфильтрация характеризовалась в основном повышенным содержанием лимфоидноклеточных элементов [26].

Таким образом, при морфологическом исследовании тканей маточных труб, пораженных хламидийной инфекцией, на первый план выступали явления склероза подслизистого и слизистого слоев трубы, фиброзной деформации ворсин. Создавалось впечатление, что воспалительный процесс протекал медленно, с постепенным развитием склеротических изменений в пораженном органе. Фиброзная деформация стромы ворсин сопровождалась их разглаживанием и ригидностью, что приводило в конечном счете к формированию феномена «лысой трубы» (рис.).

Вышеописанные изменения формировались на фоне резкого повышения продукции сывороточного интерферона и ФНО. Полученные нами результаты, а также данные литературы позволили предположить, что в реализации воспалительных изменений со стороны органов малого таза и, как следствие, анатомо-функциональных нарушений со стороны маточных труб задействованы интерферон и ФНО. Установлено, что ФНО синергично с  $\gamma$ -интерфероном при хроническом воспалительном процессе индуцирует высокую экспрессию межклеточной молекулы адгезии (ICAM-1) и эндотелиальной молекулы адгезии

РИСУНОК.  
ФЕНОМЕН «ЛЫСОЙ ТРУБЫ».  
ВЫРАЖЕННЫЙ СКЛЕРОЗ  
ПОДСЛИЗИСТОГО И СЛИЗИСТОГО  
СЛОЕВ МАТОЧНОЙ ТРУБЫ,  
СГЛАЖЕННОСТЬ И ОТСУТСТВИЕ  
ВОРСИН В ПРОСВЕТЕ ТРУБЫ.  
ОКРАСКА ГЕМАТОКСИЛИН-  
ЕОЗИНОМ. УВЕЛИЧЕНИЕ 40 x 7



В соответствии с Европейскими рекомендациями пересмотра 2010 г., в комплексной противовоспалительной терапии хламидийной инфекции следует отдавать предпочтение макролидам (азитромицину, джозамицину) доксициклину. Из списка рекомендуемых препаратов были исключены фторхинолоны и эритромицин

(ELAM-1) на эндотелии сосудов, способствуя аккумуляции большого количества активированных клеток в зоне воспалительного процесса. При этом активированные макрофаги обуславливают множественные поражения окружающих тканей. К тому же доказано, что ФНО- $\alpha$  может стимулировать образование фагоцитирующими клетками супероксидных форм кислорода, оксида азота и гипохлорида, которые оказывают разрушающее действие на окружающие ткани.

Отек тканей, наблюдаемый при развитии воспалительного процесса, может развиваться под действием ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, которые определяют расширение сосудов и нарушают их проницаемость. К тому же ФНО- $\alpha$  стимулирует продукцию эндотелиоцитами факторов, влияющих на увеличение проницаемости капилляров. ФНО оказывает существенное влияние на процессы тромбообразования, индуцируя факторы с прокоагулянтной активностью.

Установлено, что ФНО активизирует пролиферацию фибробластов, синтез коллагена, тем самым участвуя в развитии склеротического процесса. Можно предположить, что обострение воспалительного процесса при хронических сальпингитах хламидийной этиологии сопровождается повышением содержания интерферона в сыворотке крови, повышением синтеза и увеличением секреции ФНО. Очередные рецидивы постепенно способствуют повреждению целостности маточных труб, развитию склеротических изменений и формированию нарушений функциональной активности органа.

Таким образом, воспалительные заболевания гениталий хламидийной этиологии сопровождаются значительными изменениями гистархитектоники маточных труб и развитием их анатомо-функциональной неполноценности, восстановление функциональной активности которых связано со значительными трудностями, особенно при использовании традиционных консервативных методов лечения [27].

Одной из причин недостаточной эффективности консервативных методов терапии воспалительных заболеваний гениталий хламидийной этиологии является их несвоевременное проведение, когда анатомо-функциональные изменения со стороны органов малого таза становятся необратимыми. К тому же низкая эффективность лечения воспалительных заболеваний гениталий данной этиологии при использовании традиционных методологических подходов у женщин объясняется тем, что не всегда создаются необходимые терапевтические концентрации антибиотика в очаге поражения, а именно в эпителиальных клетках маточных труб.

Необходимо выделить также проблему хронического персистирующего течения хламидийной инфекции, которая требует при этом переоценки в понимании и переосмысления традиционных подходов в лечении.

Усовершенствование методов терапии ВЗОМТ хламидийной этиологии у женщин с учетом биологических особенностей возбудителя и патогенетических (в т.ч. иммунопатогенетических) механизмов развития заболевания – одна из актуальных задач современной гинекологии. При этом необходимо учитывать данные, основанные на принципах доказательной медицины, являющиеся результатом клинического анализа.

Определяя тактику лечения, важно оценивать общее состояние пациентов, локализацию патологического процесса, характер патологических изменений со стороны как органов малого таза, так и других органов и систем, их взаимосвязь, наличие осложнений вследствие перенесенного воспалительного процесса хламидийной этиологии. При этом важно рассматривать пару мужчина-женщина в едином контексте, не ограничиваясь схематическим назначением каждому из партнеров лечения, являющегося зеркальным отражением рекомендаций одного из обследованных. Лечение пары – это возможность тактичного и обоснованного диалога гинеколога, андролога, уролога с пациентами с целью достижения эффективного результата и предупреждения рецидивов воспалительного процесса, его негативных последствий.

При обосновании подходов в лечении урогенитальных хламидиозов важно выделять возможность развития моноинфекции хламидиоза (в настоящее время встречается в исключительных случаях) и ассоциированного поражения гениталий различными вариантами микст-инфекций. Потому при констатации наличия *C. trachomatis* важно продолжить обследование на выявление других инфекций с акцентуацией внимания именно на тех, которые передаются половым путем. При этом важно помнить, что хламидийная инфекция повышает риск заражения ВИЧ-инфекцией и другими инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), а также риск передачи их окружающим. Поэтому у таких пациентов важно исключить наличие гепатита В, гонореи, сифилиса и ВИЧ-инфекции [28, 29].

Естественное течение хламидийной инфекции как в монокультуре, так и в ассоциации, несмотря на множество научных сообщений, не имеет при этом определенных перспектив прогноза последствий. Особого внимания заслуживает хроническая персистирующая форма заболевания данной этиологии. К тому же отмеченная устойчивость *C. trachomatis* ко многим этиологически



обоснованным препаратам в значительной мере объясняет высокую степень неэффективности лечения. Распространенность устойчивых штаммов специалистами изучается. Существует предположение, что она невысока, и поэтому препараты назначают эмпирически. Именно поэтому в ходе лечения очень важен комплаенс.

В комплексной противовоспалительной терапии отдают предпочтение использованию 16-членных макролидов, частота и успешность выбора которых в разных странах имеет определенные особенности. Так, для лечения неосложненного урогенитального хламидиоза используют азитромицин по 500 мг в первые сутки и по 250 мг со 2-го по 5-й день. Во многих странах первую позицию в лечении занимает джозамицин, который назначают в дозе по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 сут. По данным метаанализа, использование доксициклина в дозе 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней по-прежнему эффективно. Из списка рекомендуемых препаратов были исключены фторхинолоны и эритромицин.

Внимание ученых акцентируется на преобладании ассоциированного инфицирования. Так, еще один возбудитель, передающийся половым путем, а именно *M. genitalium*, способствует формированию воспалительных изменений со стороны гениталий, подобных тем, которые сопутствуют инфекции *C. trachomatis* [30]. Отдаленные последствия микоплазменных инфекций пока изучены недостаточно, и существует определенная неоднозначность в отношении выбора тактики лечения при этом. Вместе с тем в Европейских рекомендациях (2010) акцентируется внимание на целесообразности проведения обследования на *M. genitalium* пациентов с выявленной хламидийной инфекцией. Это имеет первостепенное значение у лиц с персистирующим и рецидивирующим течением заболевания [31]. Недавно появились сообщения о том, что однократный прием азитромицина в дозе 1 г может вызвать устойчивость *M. genitalium* и *C. trachomatis* к макролидам [32]. Поэтому таким больным предпочтительнее назначать не однократную дозу, а хотя бы короткий курс азитромицина (500 мг в первый день и 250 мг на 2-5-е сутки) или курс джозамицина (500 мг три раза в сутки в течение 7 дней) [33].

Одним из наиболее серьезных последствий перенесенных ИППП остаются ВЗОМТ. Тяжесть этих осложнений и затраты на их лечение свидетельствуют о значимости совершенствования и внедрения скрининговых программ, обеспечивающих как можно более раннее выявление ИППП. Своевременное и адекватное проведение антимикробной терапии позволяет в значительной мере снизить частоту ВЗОМТ, а также степень и спектр их негативных последствий.

В общеизвестных руководствах обоснованы рекомендации по лечению ВЗОМТ, включая эффективную антибактериальную терапию. Эмпирическая терапия при этом должна обеспечить эффективность в отношении основных возбудителей ВЗОМТ: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium* и анаэробных бактерий [34].

Согласно Европейским рекомендациям (2010), в группах пациенток с высокой распространенностью хламидиоза (свыше 5%) необходимо проводить исследование на *C. trachomatis* во время беременности и при его положительных результатах назначать соответствующее лечение.

Общеизвестно, что хламидиоз во время беременности может привести к преждевременным родам, рождению недоношенных детей, конъюнктивиту и пневмонии новорожденных. При выборе препаратов для проведения терапии хламидиоза в период гестации важно учитывать их возможное побочное действие на развитие плода и исход беременности.

Путем проведения метаанализа в результате обследования 587 беременных установлено, что использование азитромицина, эритромицина, амоксициллина сопровождается достижением одинаковой эффективности лечения. Однако в группе пациенток, получавших эритромицин, частота побочных эффектов была выше. Эритромицин для лечения беременных с констатированной хламидийной инфекцией не рекомендуется. В странах, где зарегистрирован джозамицин, он зарекомендовал себя как безопасный и эффективный препарат и активно используется для лечения хламидийной инфекции у беременных.

Препаратом выбора при беременности является азитромицин, который назначают по 1 г внутрь однократно. Допустимо также применение амоксициллина в дозе 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 сут. Следует отметить, что сохранение амоксициллина в перечне препаратов для лечения урогенитального хламидиоза обусловлено более высокой степенью безопасности его применения у беременных, чем эрадикационным потенциалом. При этом формируется хроническая персистирующая форма хламидийной инфекции, которая требует тщательного наблюдения и более активных действий в послеродовом периоде. При этом важно контролировать повышение уровня белка теплового шока с молекулярной массой 60 кДа в крови, свидетельствующее о реактивации процесса и являющееся одним из критериев качественных изменений в клиническом течении урогенитального хламидиоза.

Анализ подходов и усовершенствование методологии прогнозирования и оценки недостаточной эффективности лечения хламидиоза в настоящее время продолжается. Предполагается, что неудачи при проведении терапии хламидийного поражения гениталий обусловлены:

- персистенцией возбудителя;
- реинфицированием от полового партнера;
- возможностью селекции устойчивых мутантов (особенно в случае сочетания хламидийной инфекции с моликутами) под воздействием субоптимальных доз азитромицина (1 г однократно).

При проведении повторного курса терапии в случае неэффективности предыдущего рекомендуется проводить лечение в течение 10-14 дней и отдавать предпочтение доксициклину или джозамицину.

При контроле эффективности проведенной терапии важно учитывать, что используемые МАНК не позволяют отличить живые микроорганизмы от мертвых. Средний срок элиминации остатков хламидий из клеток и тканей составляет 4-6 нед. В этот период после лечения результаты обследования могут оставаться положительными из-за длительности сохранения остатков микроорганизмов, и контроль излеченности непосредственно после завершения терапии проводить не рекомендуется.

Важно помнить, что при проведении серологического исследования диагностически и прогностически значимым считается уменьшение титра антихламидийных антител в 4 раза и более (при их диагностически высоких уровнях). В то же время иногда иммунологическая память о перенесенном хламидиозе, сопровождаемая высокими титрами антихламидийных антител, может некоторое время сохраняться (месяцы) и не требовать активного лечения.

Следует отметить, что имеется высокая степень риска инфицирования урогенитального тракта после перенесенного хламидиоза, что требует повторного расширенного обследования, которое целесообразно проводить больным не раньше, чем через 3 мес по завершении терапии [35].

Таким образом, из представленных данных видно, что существует реальная необходимость переоценки системы организационных действий по раннему выявлению и учету поражения гениталий ИППП, особенно хламидий, и своевременного проведения в таких случаях адекватного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тихомиров А.Л., Юдаев В.Н., Лубнин Д.М. Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой системы // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 2. – С. 1-6.
2. Delcroix M. Infections gynecologyques. – Paris, 1997. – 342 p.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – К.: Полиграф плюс, 2010. – 552 с.
4. Краснопольский В.И., Радзинский В.Е., Буянова С.Н. и др. Патология влагалища и шейки матки. – М.: Медицина, 1997. – 272 с.
5. Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганов И.Г. Инфекции, передаваемые половым путем и экзоцервикс. – М.: Медицина, 2002. – 175 с.
6. Цвелев Ю.И., Кочеровец В.И., Кира Е.Ф., Баскакова В.П. Анаэробная инфекция в акушерско-гинекологической практике. – СПб, 1995. – 313 с.
7. Wasserheit J.N. Pelvic inflammatory diseases and infertility // Am. Med. J. – 1987. – Vol. 36. – № 7. – P. 58-63.
8. Руденко А.В., Ромащенко О.В., Романенко А.М. та ін. Сучасні підходи до діагностики запальних захворювань органів малого таза у жінок / Сексологія і андрологія. – К., 2002. – С. 272-277.
9. Everett K.D., Andersen A.A. Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simcaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1999. – Vol. 49-Pt2. – P. 415-440.
10. Markos A.R. The concordance of Chlamydia trachomatis genital infection between sexual partners, in the era of nucleic acid testing // Sex Health. – 2005. – № 2. – P. 23-24.
11. Новиков А.И., Логинова Э.А. Инфекции, передаваемые половым путем, и здоровье нации / Материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Омск: Омская медицинская академия, 1999. – 160 с.
12. Шманек Т.П., Новиков Е.А., Гаврюшкин А.В. Сравнительная оценка активности полимеразной цепной реакции и реакции иммунофлюоресценции при диагностике урогенитальных инфекций // Микробиологический журнал. – 1998. – № 1. – С. 86-88.
13. Руденко А.В., Кругликов В.Т. Иммуноферментный анализ: 30-летний опыт диагностической практики // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 3. – С. 11-20.
14. Watson E.J., Templeton A., Russell I. et al. The accuracy and efficacy of screening tests for Chlamydia trachomatis: a systematic review // J. Med. Microbiol. – 2002. – Vol. 51. – P. 1021-1031.
15. Levett P.N., Brandt K., Olenius K. et al. Evaluation of three automated nucleic acid amplification systems for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in first-void urine specimens // J Clin. Microbiol. – 2008. – Vol. 46. – P. 2109-2111.
16. Morre S.A., Ouburg S., van Agtmael M.A., de Vries H.J. Lymphogranuloma venereum diagnostics: from culture to real-time quadruplex polymerase chain reaction // Sex Transm. Infect. – 2008. – Vol. 84. – P. 252-253.
17. Gaydos C.A., Ferrero D.V., Papp J. Laboratory aspects of screening men for Chlamydia trachomatis in the new millennium // Sex Transm Dis. – 2008. – Vol. 35. – P. 28-33.
18. Cook R.L. Systematic review: noninvasive testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae // Ann Intern Med. – 2005. – Vol. 142. – P. 914-925.
19. Chernesky M.A., Jang D., Chong S. / Impact of urine collection order on the ability of assays to identify Chlamydia trachomatis infections in men // Sex Transm Dis. – 2003. – Vol. 30. – P. 345-347.
20. Moller J.K., Andersen B., Olesen F. et al. Impact of menstrual cycle on the diagnostic performance of LCR, TMA and PSA for detection of Chlamydia trachomatis in home obtained and mailade vaginal flush and uriner samples // Sex Transm. Infect. 1999. – Vol. 75. – P. 228-230.
21. Ota K.V. et al. Detection Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis in pharyngeal and rectal specimens using the BD Probetec ET system, the Gen-Probe Aptima Combo 2 assay and culture // Sex Transm. Infect. – 2009. – Vol. 85. – P. 182-186.
22. Annan N.T., Sullivan A.K., Nori A et al. Rectal Chlamydia – a reservoir of undiagnosed infection in men who have sex with men // Sex Transm. Infect. – 2009. – Vol. 85. – P. 176-179.
23. Mouton J.W., Peeters M.F., van Rijsoort-Vos J.H., Vercooyen R.P. Tubal factor pathology caused by Chlamydia trachomatis: the role of serology // Int. J. STD AIDS. – 2002. – Suppl. 13. – № 2. – P. 26-29.
24. Ross J., Judline P., Nilas L. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease // Int. J. STD AIDS. – 2007. – № 18. – P. 662-665.
25. Henry-Suchet J. L'infection en gynecologie. – Paris, 1994. – 176 p.
26. Руденко А.В., Ромащенко О.В., Романенко А.М., Білоголовська В.В., Кузьменко А.Є. Роль інфекційних факторів у формуванні порушень репродуктивного здоров'я сім'ї // ПАГ, 2003. – № 2.
27. Ромащенко О.В. Запальні захворювання геніталій у дівчат та підлітків (етіологія, патогенез, прогнозування, лікування). Автореф. доктор. дис. – К., 2000. – 6 с.
28. Seiwert K., Rupp J., Klinger M. et al. Growth cycle-dependent pharmacodynamics of antichlamydial drugs // Antimicrob Agents Chemother. – 2005. – Vol. 49. – P. 1852-1856.
29. Workowski K.A., Berman S.M. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // MMWR Recomm. Rep. – 2006. – № 55. – P. 1-94.
30. Ross J.D. Is Mycoplasma genitalium a cause of pelvic inflammatory disease? Infect. Dis. Clin. North. Am. – 2005. – Vol. 19 – P. 407-413.
31. Huggerty C.L. Evidence for a role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2008. – № 21. – P. 65-69.
32. Jensen J.S., Bradshaw C.S., Tabris S.N. et al. Azithromycin treatment failure in Mycoplasma genitalium-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with inducible macrolid resistance // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 47. – P. 1546-1553.
33. Bradshaw C.S., Chen M.Y., Fairley C.K. Persistence of Mycoplasma genitalium following azithromycin therapy // PLoS One. – 2008. – № 3-e3618.
34. Ross J., Judline P., Nilas L. Eropian guideline for the management of pelvic inflammatory disease // Int. J. STD AIDS. – 2007. – Vol. 18. – P. 662-666.
35. Jonson R.E. et al. Screening tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections. MMWR Recomendation Rep. – 2002. – Vol. 51. – P. 1-38.