



С.В. БАТЫРШИНА

Казанская государственная медицинская академия

615.03: 631.461.72

Урогенитальный хламидиоз: антибактериальная терапия и способы потенцирования ее эффективности

Батыршина Светлана Васильевна

доктор медицинских наук, профессор,

заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии

420012, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 11, тел./факс: (843) 238-69-16

В статье представлены данные литературы о механизмах развития урогенитальной хламидийной инфекции, причинах персистенции и хронического течения, осложнениях и методах терапии урогенитального хламидиоза.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, антибактериальная терапия, иммунотерапия.

S.V. BATYRSHINA

Kazan State Medical Academy

Urogenital chlamydial infections: antimicrobial therapy and methods of potentiating of the effectiveness

The article presents data of the literature on the mechanisms of urogenital chlamydial infection, causes persistent and chronic course, complications and methods of therapy of urogenital chlamydial infection.

Keywords: urogenital chlamydia, antibiotic therapy, immunotherapy.

Инфекционная история нашей планеты молода. Впервые Луи Пастер в 70-80-ых годах XIX века обнаружил и осветил вопрос о возбудителях инфекций человека. До него о микробах не упоминали, о них ничего не знали, они как бы не существовали. Сегодня из невообразимо огромнейшей среды всевозможных предполагаемых инфекций, человечество знает, по-видимому, менее 1%. Однако этот процент уже представлен 400 видами известных, описанных и неплохо изученных инфекционных заболеваний.

Определяемая ими патология достаточно разнообразна. Вместе с тем все микроорганизмы имеют известные общие свойства. Из них прежде всего указывают на прекрасную приспособляемость микробов. Они умеют также общаться между собой и «прятаться друг за друга». Обмен информацией между микроорганизмами осуществляется с помощью сигнальных систем, которые на настоящий момент частично расшифрованы. В случае, когда они организованно занимают какую-либо комфортную для себя нишу, то достаточно быстро

«договариваются со своими «соплеменниками» и формируют сообщества, образуя определенный, индивидуальный для каждого человека и каждой его экологической ниши «кворум-сенсинг», в результате которого появляется некая микробная пленка. От этих пленок очень многое зависит. Их наличие, в частности, в органах урогенитального тракта представляет серьезную проблему как для своевременной диагностики, так и для терапии.

Одномоментного выявления всех возможных участников воспалительного процесса из числа возбудителей заболеваний, передающихся половым путем, даже в случае использования высокотехнологичных, высокочувствительных и высокоспецифичных методов для их верификации, практически достичь достаточно трудно. На первом этапе обследования определяется условно-патогенная микрофлора, а затем нередко в результате немалых усилий и достаточного упорства следующие в соответствии с их рейтинговым рядом патогенности микроорганизмы (феномен поэтапного дебиотирования). В числе последних выявляются одни из наиболее патогенных — хламидии. Длительный период инфицированности организма хламидиями обеспечивает реализацию ими своих патогенных свойств.

В последнее время в дерматовенерологии все большее значение приобретают не моно-, а микстинфекции. Классический постулат «один микроб — одно заболевание» не является характерным для современной клинической практики. Болезни, обусловленные инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), протекающие по варианту микстформ, выявляются в 35-85% случаев. Нарастание микробной массы паразитов, как правило, сопровождается усилением их цитопатического действия (интерферирующая синтропия) на ткани урогенитального тракта и риском развития осложнений. Достаточно хорошо известно, что у пациенток, страдающих урогенитальным хламидиозом (УГХ), нередко регистрируются хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), имеется риск развития гнойно-септических осложнений, синдрома хронической тазовой боли, внематочной беременности, бесплодия, чаще отмечаются неудачные попытки при проведении программ вспомогательной репродукции и увеличение частоты внутриутробного инфицирования плода. В последнее время выявлены корреляции с появлением эндометриoidных гетеротопий в стенке матки, брюшной полости, яичниках и других локусах, а также пролиферативными процессами данной локализации.

Инфекционные сообщества трудны не только для диагностики, но и для терапии. Считается, что «разбить пленки» инфекций достаточно сложно. Наличие микстинфекций является одной из причин снижения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, развития гетеротипической устойчивости. Кроме того, возбудители, участники воспаления, нередко относятся к разным биологическим видам, которые чувствительны к разным группам антибактериальных и химиопрепаратов, что подразумевает назначение нескольких антибактериальных препаратов одновременно или поэтапно.

В рекомендациях ВОЗ, Европейском руководстве по ИППП, разработанном Международным Союзом по борьбе с ИППП (IUSTI) и Центрами по контролю и предотвращению заболеваний США (CDC), предусмотрено обязательное решение следующих четырех принципиальных задач: достижение микробиологического излечения, разрешение симптомов и признаков заболевания, предупреждение его осложнений и исключение распространения инфекции.

Практические аспекты создания условий для излечения и полноценной реабилитации урогенитального здоровья пациентов, а также возможности исключения рецидивов, то есть

решение, по крайней мере, трех из четырех вышеуказанных задач, определенных как основных в случае ИППП, могут быть, по нашему мнению, сформулированы в виде следующих принципиальных положений:

- до формирования протокола ведения больного необходимо определить все этиологически значимые факторы воспаления. Степень детализации диагноза (микробного фона) максимально приближает врача к назначению адекватной терапии;

- существенным в определении тактики ведения больных является установление длительности инфекционного процесса, которая в значительной степени определяет стадию, клинический вариант и возможность развития осложнений;

- до назначения терапии целесообразно установить максимально точный топический диагноз, выявление всех возможных очагов поражения с учетом современных знаний о механизмах развития осложнений ИППП, которые в последнее время регистрируются достаточно часто;

- не менее важным является определение степени активности воспалительного процесса, зависящей от многих моментов. Известно, что именно система антиинфекционной резистентности организма обязательно включает в себя кроме микробиологического компонента также и иммунологический аспект;

- обязательным также является определение и учет сопутствующей патологии у больных ИППП, наличие которой существенно влияет на выбор терапевтических технологий;

- существенным является учет при составлении протокола ведения больного ИППП хронобиологических ритмов жизнедеятельности макро- и микроорганизма. Для облегчения патогенетически обоснованного выбора терапии в ряде случаев целесообразно разбить нозологический диагноз на синдромальный.

Самым важным условием успешной терапии пациента является определение и выбор лекарственных препаратов существенно «изменяющих течение болезни» — это первый вопрос, на который необходимо ответить врачу для обоснования верного клинического решения. Так, при формировании терапевтического протокола прежде всего важно решить два вопроса:

- какой антибактериальный препарат назначить и почему предпочесть его другим?

- необходима ли патогенетическая терапия, и какие цели она преследует?

Современные подходы к консервативному лечению больных урогенитальным хламидиозом невозможно представить сегодня без антибактериальных и химиотерапевтических лекарственных препаратов. Проблема рациональной антибиотикотерапии больных остается актуальной до настоящего времени. Это связано с: необходимостью выбора оптимального антибактериального препарата из числа стартовых, альтернативных и резервных антибактериальных средств, показанных конкретной пациентке, определением времени его назначения с учетом хронобиологического ритма иммуно-гормональной активности женского организма, установлением режимности его назначения, дозы, длительности введения препарата и сроков окончания терапии, а также учетом комплаентности.

Основания для принятия решения о выборе конкретного антибактериального препарата могут находиться в утвержденных федеральных профильных стандартах медицинской помощи, в доступных врачу информационных ресурсах (Библиотека Кокрановского сотрудничества, Фармакопея США,



Британский национальный формуляр, Британская фармакопея, веб-сайты ВОЗ, Medline, Embase, Scisearch, Best Evidence и др.), в официальных изданиях («Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)», «Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине», «Доказательная медицина. Ежегодный справочник»).

Выбор антимикробных лекарственных средств основан прежде всего на активности их действия на *C. trachomatis in vitro*. Установлено, что наиболее активными соединениями являются препараты тетрациклинового ряда, макролиды, рифампицин и его производные. Совершенно неактивными в отношении возбудителя оказались аминогликозиды, спектиномицин, цефалоспорины третьего поколения. Слабо ингибируют рост *C. trachomatis* сульфаниламиды, левомецетин, препараты пенициллинового ряда, клиндамицин и цефалоспорины первого и второго поколений, которые в случае их использования приводят к персистенции инфекции. Таким образом, список антимикробного действия лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных хламидиозом, весьма ограничен.

Основные антибактериальные препараты, используемые для лечения больных урогенитальным хламидиозом.

Тетрациклины:

Доксициклин (юнидокс солютаб, вибрамицин) — по 100 мг внутрь 2 раза в сутки.

Метациклин (рондомицин) — 600-1200 мг/сут внутрь.

Окси-, хлортетрациклин — по 500 мг внутрь 4 раза (2000 мг/сут).

Макролиды:

Азитромицин (сумамед) — по 1 г в 1 и на 7 и 14 дни приема препарата перорально или внутривенно — вариант пульс-терапии.

Джозамицин (вильпрафен) — по 500 мг внутрь 3 раза в день.

Спирамицин (ровамицин) — по 3 млн. ед. 3 раза (9 г/сут.) — внутрь; 1,5 млн ед./сут. — лимфотропно (12-15 инъекций).

Рокситромицин (рулид) — 150 мг внутрь 2 раза в день.

Кларитромицин (клацид) — 500 мг/сут. внутрь.

Эритромицин — основание — 500 мг 4 раза в сутки внутрь.

Рифампицины-ансамбицины:

Рифампицин (бенемидин) — 600-900 мг/сут. внутрь.

Рифогал - 250 мг/сут. — лимфотропно (12-15 инъекций).

Фторхинолоны:

Офлоксин (таривид) — 800 мг/сут. внутрь.

Левифлоксацин — 500 мг внутрь 1 раз в сутки.

Спарфло — 400 мг/сут в 1-2 дни и по 200 мг/сут. в последующие дни внутрь.

Для лечения беременных рекомендованы: джозамицин (вильпрафен) — по 500 мг внутрь 3 раза в сутки продолжительностью в 7 дней или азитромицин — 1,0 г внутрь однократно или эритромицин — по 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 дней или амоксицилин — по 500 мг внутрь 3 раза в сутки также в течение 7 дней.

Длительность терапии при свежем инфекционном процессе составляет 7 дней, осложненном, хроническом — 21 день. Полная ликвидация хламидий зависит от: продолжительности

лечения, дозы антибиотика, стадии цикла развития возбудителя, во время которого на хламидии воздействуют антибиотики, а также от сопутствующих возбудителей. По поводу продолжительности терапии УГХ до настоящего времени дискуссии продолжаются. Результаты использования минимальных общих доз как для терапии неосложненной хламидийной инфекции, так и осложненной, продолжают обсуждаться. Субоптимальная терапия может лишь снизить количество хламидий до неопределяемых уровней [1, 2]. При достижении «инфекционной дозы» развивается рецидив заболевания, что свидетельствует о важности назначения адекватных разовых, суточных и курсовых доз препаратов. Продолжение исследований в этом направлении актуально.

Обоснованием рекомендаций к использованию определенных терапевтических дозировок антибактериальных препаратов является их достаточность для создания пиковой концентрации, превышающей минимальную подавляющую концентрацию не менее, чем в 5-20 раз, установления терапевтической концентрации в инфицируемой ткани, в течение 6-8 циклов развития возбудителя (цикл развития составляет от 36 до 42 часов). Длительность антибиотикотерапии должна сопоставляться со сроками обновления цилиндрического эпителия и продолжительностью жизни макрофагов. Она также зависит от индивидуальных особенностей конкретного антибактериального препарата, характеристики возбудителя (ей), возможностей адресной доставки препарата, скорости исчезновения признаков воспаления, улучшения общего состояния и регресса локальной симптоматики, а также преморбидного фона и множества других условий.

Лекарственные режимы назначения антибактериальных препаратов и пути их введения могут быть следующими:

- однократное введение лекарственного препарата. Выбор между однократными и многократными методиками лечения осуществляется врачом на основании следующих критериев: степень тяжести и продолжительность течения заболевания, наличие осложнений, риск несоблюдения пациентом врачебных рекомендаций, социальная адаптированность пациентов;

- параллельное использование двух антибактериальных препаратов;

- курсовое введение антибактериальных препаратов при использовании средств, требующих проведения перерывов в лечении;

- этапное введение в случае микстинфекции антибактериальных препаратов разных групп, оказывающих избирательное действие на различных возбудителей ИППП;

- различные комбинации способов применения антибактериального препарата («ступенчатая» терапия внутривенным, эндолимфатическим, субэпидуральным, внутримышечным введениями с переходом на пероральный прием).

Монотерапия назначается, как правило, в случае острого (первого) эпизода хламидиоза и неосложненного варианта течения заболевания. Комбинированная терапия назначается в основном при микстинфекции (смешанной или сочетанной) и позволяет расширить антимикробный спектр, воздействовать на ассоциативную флору, снизить риск селекции резистентных штаммов, потенцировать бактериостатический или бактерицидный эффекты. Синергизм наблюдается практически всегда при сочетании двух антибактериальных препаратов с бактерицидным типом действия из разных групп и обладающих различным механизмом воздействия на микробную клетку.

В клинической практике наиболее частыми антимикробными соединениями, применяемыми для лечения больных УГХ, являются препараты тетрациклинового ряда, а именно доксициклин, который назначается по 0,1 г два раза в сутки. Он эффективен, удобен и экономичен. Вместе с тем данные литературы, а также наш собственный опыт, свидетельствуют, что микробиологическая и клиническая излеченность достигается не всегда. Имеются данные о неадекватных его уровнях или даже полном отсутствии в тканях маточных труб уже на пятый день лечения данным препаратом. Персистенция *C. trachomatis* в тканях маточных труб наблюдалась исследователями и в случае повторных курсов лечения доксициклином больных с наличием хронической хламидийной инфекции [1, 2]. Предлагают лечить больных УГХ и другими тетрациклинами — миноциклином, метациклином и окситетрациклином [3, 4].

Накопление опыта применения самых различных антибиотиков, и особенно группы макролидов, до настоящего времени продолжается. Макролиды относятся к «тканевым антибиотикам». При распределении в организме они накапливаются преимущественно в тех органах и тканях, где имеется воспаление, создавая высокие концентрации препарата. Достаточно длительное время использовались и продолжают применяться, особенно у беременных, различные соединения эритромицина. Значимо более высокие показатели распределения, проницаемости внутрь клетки и антимикробной активности в сравнении с вышеуказанными антибиотиками имеют рокситромицин [5, 6], кларитромицин [7], ровамицин [8].

Ренессанс макролидов наступил с начала 80-х годов XX века. Он связан с появлением нового, второго (15 и 16-членных) поколения антибиотиков этой группы: полусинтетических — азалидов и природного — джозамицина. Эти макролиды наряду с противомикробным эффектом обладают умеренной противовоспалительной активностью. Активизируя клетки макрофагального ряда, они способны проникать в них и при миграции фагоцитирующих клеток в очаг воспаления поступать туда вместе с ними. Кроме того, наличие пролонгированной фармакокинетики, возможность длительного сохранения высоких тканевых концентраций позволяют значительно сократить кратность приема препарата (до 1 раза в сутки или использования в варианте пульс-терапии в режиме 1 раза в 7 дней), уменьшить длительность курса терапии и повысить его комплаентность. При этом резистентность традиционно чувствительных к макролидам возбудителей довольно низкая и формируется медленно в отличие от времени ее развития к фторхинолонам и рифампицину. Концентрация данных препаратов в цервикальной слизи значимо превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) в отношении *C. trachomatis* in vivo более чем в 90% образцов [9]. Клиническое излечение больных УГХ при использовании этих антибиотиков достаточно высоко, но до настоящего времени мнения исследователей по вопросу о времени, методах проведения терапии, способах введения препаратов и режимах их назначения продолжают расходиться. Так, одни из них считают, что препараты эффективны для подавления размножения хламидий независимо от времени начала терапии после инфицирования [10]. Другие обнаружили снижение в поглощении их инфицированными клетками на самых поздних стадиях цикла развития, что свидетельствовало о снижении бактерицидной активности лекарственных средств при поздних сроках начала терапии [11]. К тому же, как отмечают R.J. Rice et al. [12], изоляты, вызывающие бессимптомную инфекцию (а именно она и преобладает), характеризуются большей чувствительностью к данным макролидам, чем те из них, которые вызывают цервицит или ВЗОМТ. Временные

рамки терапии пациенток, в особенности имеющих осложненное течение УГХ, колеблются от одного дня до 10, 21 и 28 дней. По данным Анри Сюше [13, 14], занимающейся терапией пациенток, имеющих серьезную патологию органов системы репродукции в варианте бесплодия, развившегося в результате УГХ, они составляли до 30-45 и даже 60 дней (правда, с оговоркой, что лечение их проводилось тетрациклином в 80-х годах прошлого века).

В настоящее время средства для проведения антимикробной терапии, дозы и сроки четко определены стандартами и клиническими рекомендациями. Однако несмотря на наличие высокоэффективных препаратов, обладающих противохламидийным эффектом, лечение пациенток, страдающих урогенитальным хламидиозом, протекающим как моноинфекционный процесс или сочетающийся с другой инфекционной патологией, представляет собой значительные трудности. Количество положительных результатов тестирования на хламидии после противохламидийной антибиотикотерапии составляет от 0,8-2% до 50% и даже в ряде случаев до 80%, в среднем составляя 17-40%, что свидетельствует о необходимости продолжения поиска путей более активного управления данным инфекционным процессом.

Управление инфекцией бактериальной этиологии может быть представлено в виде трех составляющих: воздействие на возбудителя (этиотропная терапия), влияние на пути распространения инфекции (эффективность 30-40%), воздействие на организм.

Известно, что особенности жизненного цикла хламидий и адекватность иммунного ответа организма, собственно говоря, и определяют характер течения инфекционного процесса. Наличие двух основных форм жизни (элементарных и ретикулярных телец) позволяет хламидиям адаптироваться к условиям существования как внутри, так и вне клетки. Совокупность двух фаз (внутриклеточного развития и внеклеточного существования) и является основой жизненного цикла хламидий, который, как известно, проходит несколько стадий. Во входных воротах (эпителий уретры, цервикального канала, конъюнктивы) осуществляется фагоцитоз элементарных телец макрофагами с образованием фагосомы. Обладая свойством ингибировать слияние лизосомы и фагосомы, они приводят к развитию незавершенного фагоцитоза. Элементарные тельца трансформируются в основном в переходные, а затем в ретикулярные тельца; далее начинается процесс бинарного деления ретикулярных телец. Следующим этапом клетка заполняется новыми генерациями элементарных телец с последующим ее разрушением и выходом во внеклеточное пространство элементарных и ретикулярных телец. После чего происходит заражение хламидиями новых эпителиальных клеток и осуществляется метастазирование инфекции в циркулирующих фагоцитах с инфицированием тканей-мишеней (уретры, цервикального канала, маточных труб, конъюнктивы).

Установлено, что внутриклеточный цикл развития хламидий длится от 36 до 42 часов. Вместе с тем при определенных условиях он может значимо удлиняться до нескольких дней и даже месяцев. Причинами такого состояния, определяемого как персистентное, являются прежде всего низкий уровень γ -интерферона, неадекватная терапия, недостаточный иммунный ответ, образование. При этом микроорганизм не стремится к активной презентации, к развитию активного воспалительного процесса, что и способствует его длительному сохранению. L-формы бактерий являются слабыми антигенами, могут длительно находиться внутри клеток, при делении передаются дочерним клеткам, тем самым способствуя персистенции возбудителя и хроническому течению процес-



са. Под воздействием ряда факторов L-формы могут вновь переходить в активную фазу и продолжать размножение. Смена активной и пассивной фаз метаболической активности микроорганизма приводит к поддержанию хронического воспалительного процесса и обуславливает трудности терапии больных хронической хламидийной инфекцией.

Следует также иметь в виду, что лишь РТ чувствительны к антибиотикам. И если бы переход ЭТ в РТ происходил классически, минуя промежуточные формы, справиться с ним было бы достаточно просто. Однако имеются формы существования хламидий, в которых они недостижимы для антимикробной терапии. Из них следует указать на восстановленное элементарное тельце (ВЭТ), переходное тельце (ПТ), зрелое ретикулярное тельце (ЗРТ) и критическое тельце (КТ) или, собственно, персистентную форму. По-видимому, жизненный цикл хламидий не совершается в едином режиме. И на определенный момент (в том числе и на период антибактериальной терапии) вряд ли они все находятся в одной и той же фазе своего развития. Возможно, что именно поэтому мы и регистрируем рецидивы заболевания, так как в этом случае трудно быть уверенным, что антимикробный потенциал этиотропных препаратов будет использован полностью. Известно, что ВЭТ, ПТ, ЗРТ и КТ не чувствительны к антибиотикам. Однако они хорошо отвечают на γ -интерферон, фактор некроза опухоли, комплемент и интерлейкин-1. Следовательно, иммунологический фактор целесообразно учесть и иммуноориентированные препараты включить в комплекс планируемых терапевтических мероприятий.

Таким образом, тактика терапии больных УГХ может определяться несколькими параметрами, без учета которых, как правило, возможен рецидив и прежде всего клинической формой заболевания, наличием или отсутствием до начала терапии персистирующей инфекции. Следует иметь в виду вариант используемой ранее терапии (антибиотики, назначаемые в связи с предполагавшейся хламидийной инфекцией). Не менее важным является установление характера иммунологических изменений.

Иммунный ответ у больных УГХ может быть представлен несколькими вариантами. Во-первых, как полноценный иммунный ответ он может вообще не формироваться. Во-вторых, может формироваться, но слишком медленно. И, в-третьих, над защитными иммунными реакциями могут преобладать иммунопатологические.

Известно, что иммунный ответ на внедрение *C. trachomatis* характеризуется развитием клеточных и гуморальных иммунных реакций, механизм регуляции которых связан с продукцией цитокинов Т-хелперами 1-го типа (Тх-1) и Т-хелперами 2-го типа (Тх-2).

В условиях адекватного иммунного ответа включается первая линия защиты и происходит активация макрофагов, локальное образование IgA, выработка антител классов IgM и IgG против хламидийного липополисахарида, который является родоспецифическим антигеном, и против основного белка наружной мембраны, являющегося видоспецифическим антигеном, что в итоге приводит к эрадикации возбудителя и выздоровлению. Кроме того, макрофаги выделяют цитокины, активирующие неспецифические факторы резистентности — нейтрофилы, моноциты/макрофаги, NK-клетки.

Причинами развития аутоагрессии, которая нередко наблюдается у пациенток, имеющих обострение воспалительного заболевания органов малого таза, ассоциированного с хронической хламидийной инфекцией, служат дисбаланс иммунорегуляторного индекса (как в сторону повышения количества Т-хелперов, так и в сторону повышения количества Т-супрессоров), значительное снижение относительного

и абсолютного количества В-лимфоцитов, уменьшение количества естественных киллеров (CD 16), гиперпродукция сывороточного IgA, являющегося основным иммунологическим маркером персистенции хламидий.

Причины персистенции хламидий различны и многообразны. Персистентные формы микроорганизмов могут образовываться при низких концентрациях γ -интерферона или его индукторов, которые и являются главными медиаторами персистенции. Было установлено, что высокие дозы γ -интерферона полностью ингибируют рост хламидий, а низкие, наоборот, стимулируют развитие морфологически aberrантных форм включений. В эксперименте доказано, что изменение концентрации γ -интерферона приводит либо к состоянию персистенции, либо к реактивации воспалительного процесса. Следовательно, уровень γ -интерферона — один из ключевых звеньев, определяющих характер течения инфекционного процесса.

Существенным также является наличие дефицита для жизнедеятельности хламидий некоторых питательных веществ, а именно незаменимых аминокислот (триптофана, L-изолейцина, цистеин, валина), а также ионов кальция и других регуляторов клеточного метаболизма. Важную роль играет дефицит цГМФ при высоком количестве цАМФ. Кроме того, в качестве медиатора персистенции рассматривают ФНО- α , который блокирует репродукцию внутриклеточных микроорганизмов путем усиления экспрессии мембранных белков клеток.

В результате этих изменений хламидии в полной степени не распознаются и не элиминируются из организма. Это приводит к развитию хронической генерализованной персистирующей инфекции, выработке перекрестно реагирующих антител и удалению антигенов хламидий, что преимущественно реализуется у женщин с наличием комплекса HLA-A31 и HLA B27. Данный иммунный ответ обычно трактуют как реакцию гиперчувствительности замедленного типа. В итоге развития аутоиммунных реакций происходят серьезные деструктивные поражения собственных тканей, как правило, с развитием фиброза, образованием рубцов в тазовой области, деформацией суставов и фасций при инфекциях, обусловленных сероварами от Д до К *Ch. trachomatis*.

Длительное течение хламидийной инфекции и тенденция к асимптоматическому прогрессированию, присутствие других патогенов создают условия для неполной ликвидации агента, даже несмотря на правильно выбранную стратегию антимикробной терапии.

Существуют мнения, что раннее начало лечения больных УГХ эффективно, тогда как результаты антибиотикотерапии в период хронической фазы заболевания часто представляются неутешительными. Есть несколько причин для предположения того, что персистирующие хламидии не реагируют на антибиотики таким же образом, как нормально развивающиеся формы. Во-первых, персистирующие хламидии могут иметь сниженное количество MOMP (Major Outer Membrane Protein).

MOMP действует не только на антиген, по-видимому, стимулируя протективный иммунитет, но также функционирует как порин. В отсутствие MOMP большие гидрофильные молекулы, включая также многие антибиотики, могут не транспортироваться внутрь хламидий. Однако и на сегодняшний день нет абсолютных доказательств, что именно MOMP функционирует в качестве переносчика антимикробных агентов.

Во-вторых, поскольку персистенция является ответом на стресс, который у других бактерий, как известно, индуцирует фенотипическую резистентность к антибиотикам, то можно было бы допустить, что персистирующие формы хламидий

менее чувствительны к антибиотикам, чем нормально растущие микроорганизмы.

В-третьих, даже в присутствии высоких концентраций антибиотика наблюдали полное морфологическое сходство с персистирующей формой хламидий.

В настоящее время продолжается фиксация дополнительных важных фактов взаимодействия систем, регулирующих гомеостаз. Однако их эпицентр все четче смещается в область иммунологии. Установлено, что основным цитокином, участвующим в патогенезе УГХ, является ИФ- γ . Известно, что его функциями являются усиление экспрессии антигенов клеточных мембран, включая антигены главного комплекса гистосовместимости I и II классов, Fc-рецепторы, что приводит к активации макрофагов и «непрофессиональных фагоцитов» (фибробластов, эпителиальных клеток), стимуляция выработки ИЛ-1, ИЛ-2, регуляция функции макрофагов, стимуляция выработки иммуноглобулинов В-лимфоцитами, индукция микробицидных продуктов метаболизма кислорода (свободных радикалов). Многообразие физиологических функций ИФ указывает на их контрольно-регулирующую роль в сохранении гомеостаза. Однако его влияние на организм достаточно широко. В реализации процесса выздоровления не всегда целесообразно глобальное иммунологическое воздействие. Для контроля патофизиологических процессов вполне может использоваться более локальный уровень, осуществляемый, в частности, ИЛ-1. Из препаратов интерферона и его индукторов в комплексной терапии УГХ используют: интерферон по 0,5-1,0 млн МЕ внутримышечно, назначаемый через день в течение 2-3 недель, «Лейкинферон» (ЛФ) по 1 ампуле (10 000 МЕ) внутримышечно, 2-3 раза в неделю в течение 2-3 недель, «Интерлок» по 500 000 МЕ внутримышечно, ежедневно в течение 2 недель, «Реаферон» (интерферон) по 1 млн МЕ внутримышечно, ежедневно в течение 2-х недель, «Амиксин» по 250 мг 1 раз в день 2 суток, а затем по 125 через день 3-4 недели, «Неовир» по 250 мг внутримышечно, ежедневно — 3 дня, затем по 250 мг внутримышечно через день 2-3 инъекции, «Ридостин» по 8 мг внутримышечно 1 раз в 3 дня, на курс 3 инъекции.

Одним из удачных вариантов цитокинотерапии мы считаем использование рекомбинантного интерлейкина 1бета (pИЛ 1бета) — беталейкина. Он вводится подкожно в дозировке из расчета 7-8 нг на кг веса больного (ампулы по 0,0005 мг или 0,001 мг). Курс состоял из 5 инъекций, назначаемых ежедневно. Первое введение препарата осуществлялось за 2-3 дня до антибиотикотерапии в случае первично хронического течения болезни и сниженных уровней ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8 и ИФ- γ . Использование рекомбинантного интерлейкина 1бета параллельно с вильпрафеном позволяет более качественно осуществить процесс излечения. Введение беталейкина позволяет минимальным вмешательством, без увеличения разовой и курсовой доз антибактериальных препаратов решить проблему излечения пациентов, страдающих УГХ, и добиться положительных клинического и микробиологического эффектов в 95% случаев против 73% при проведении противомикробной терапии. По-видимому, важное место в комплексной терапии больных УГХ, протекающего по варианту хронического осложненного или первично хронического, должно принадлежать иммунотерапии, способствующей ликвидации интерферонового блока и восстанавливающей координацию нарушенных межклеточных взаимоотношений.

Прогресс в лечении больных урогенитальным хламидиозом возможен лишь при использовании «биологической» лечебной стратегии, основанной на концепции ведущей роли иммунологических изменений в патогенезе заболевания. Основной, стратегической задачей терапии больных УГХ является

удаление возбудителя, чего практически нельзя достичь без решения тактической — предупреждения формирования или устранения, прежде всего γ -интерферонового блока. Решение этих задач позволяет существенно повысить эффективность клинического и микробиологического излечения и свести к минимуму разрыв, который на настоящий момент четко определяется между фундаментальными исследованиями по биологии, морфологии возбудителя и знанием о клинических состояниях больных УГХ — с одной стороны, и тактикой и стратегией терапии — с другой.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Patton D., Askienzy-Elbhar M., Henry-Suchet J., et al Detection of Chlamydia trachomatis in fallopian tube tissue in women with post-infectious tubal infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171: 95-101.
2. Henry-Suchet J., Utzmann C., De Brux J., Ardoin P., Catalan F. Microbiological study of chronic inflammation associated with tubal factor infertility role: of Chlamydia trachomatis. *Fertil Steril.* 1987; 47: 274-277.
3. Аковбян В.А., Амозов М.М., Анкирская А.М. и соавт. Диагностика, лечение и профилактика заболевания, передаваемы половым путем: Метод. Материалы. /Под ред. Проф. К.К. Борисенко. М., 1998. 188 с.
4. Диагностика, лечение и профилактика заболевание, передаваемы половым путем: Метод. Материалы. Под ред. Проф. К.К. Борисенко. М., 1996. 32 с.
5. Narimatsu A., Ito T., Ono M. et al. Usefulness of roxithromycin in treatment of chlamydial infections in the fields of gynecology and obstetrics. 18th Int. Cong. Chemother. 1993. P. 964.
6. Van Schouwenburg J., De Bruyn O., Heyns A. et al. A randomized comparative study of the efficacy and tolerance of roxithromycin and doxycycline in the treatment of women with positive endocervical cultures for Chlamydia trachomatis and Ureaplasma urealyticum in an vitro. *J. Am. Gynecol.* 1998; 43: 5: 12-15.
7. Calzolari E., Ciampaglia G., Steffe M. et al. The efficacy of clarithromycin (A-56268, TE-031) in the treatment of genital chlamydial infection. *Drugs. Exp. Clin. Res.* 1999; 18: 10: 427-430.
8. Аковбян В.А., Машкиллейсон А.Л., Гомберг М.А. и соавт. Ровамицин в лечении неосложненного урогенитального хламидиоза. *Вестн. дерматол. и венерол.* 1997; 1: 60-62.
9. Worm A.-M., Osterlind A. Azithromycin in cervical mucous and plasma after a single 1.0 g oral dose. *Int. Congr/ Clin. Dermatol.* 2000, 28-30 May 1998. Vancouver, Canada. *Progr. And Book. Abstr.*, 1998. P. 168.
10. Patton D.L. Cinematographic observation and activity of azithromycin on the infectivity of Chlamydia trachomatis in human amniotic cells. *Abstr. 111 Lisbon, Portugal.* 1998. P. 20.
11. Paulston J.E. Pharmacokinetics of azithromycin and erythromycin in human endometrial epithelial cells and in cells infected with Chlamydia trachomatis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1994; 34: 5: 765-776.
12. Rice R.J., Bhullar V., Mitchell S.H. et al Susceptibilities of Chlamydia trachomatis isolates causing uncomplicated female genital tract infections and pelvic inflammatory disease. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1995; 118: 2075-2080.
13. Анри-Сюше Ж. Лапароскопическая диагностика и лечение воспалительных заболеваний органов таза. Репродуктивное здоровье. Общие инфекции. Под ред Л.К. Кейта и соавт. М.: Медицина, 1988. Т.1. С. 215-229.
14. Анри-Сюше Ж. Хламидиоз в гинекологии (частота, значимость, лечение и профилактика). Актуальные микробиологические и клинические проблемы хламидийной инфекции. М., 1990. С. 46-51.