



С.В. БАТЫРШИНА

Казанская государственная медицинская академия

УДК 616.9

Урогенитальный хламидиоз: проблемы, возможности и перспективы диагностики, терапии и профилактики

Батыршина Светлана Васильевна

доктор медицинских наук, профессор,

заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии

420012, г. Казань, ул. Б.Красная, д. 11, тел./факс: (843) 238-69-16, e-mail: dermakgma@mail.ru

Статья посвящена одной из актуальных проблем медицины — хламидийной инфекции. Представлена информация о биологии возбудителя и патогенезе. Освещены вопросы клиники, современной диагностики, этиотропной и патогенетической терапии больных урогенитальным хламидиозом.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, свойства хламидий, патогенез, клиника, диагностика, терапия.

S.V. BATYRSHINA

Kazan State Medical Academy

Urogenital chlamydia infections: problems, opportunities and perspective of diagnostics, therapy and prevention

The article is devoted to one of the important problems of medicine — Chlamydia infections. The information about the biology and pathogenesis of the causative agent is presented. The questions of the clinic, the modern diagnostics, etiotropic and pathogenetic therapy of patients with urogenital chlamydial infection are reported.

Keywords: urogenital chlamydia, chlamydia properties, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, therapy.

Урогенитальный хламидиоз (УГХ) является важной медико-социальной проблемой не только ввиду высокой распространенности этой инфекции, но и большой частоты обусловленных им осложнений и неблагоприятных последствий, негативно влияющих на репродуктивное здоровье нации и демографические показатели. Следует отметить, что это серьезная междисциплинарная проблема, затрагивающая интересы многих специалистов, и позволяющая дерматовенерологам тесно сотрудничать, и решать ее совместно с врачами многих специальностей и прежде всего с акушерами-гинекологами, неонатологами, педиатрами, урологами, ревматологами, кардиологами, терапевтами и окулистами. УГХ нередко является причиной развития хронических воспалительных заболеваний органов полости малого таза (ВЗОМТ), представляет собой риск развития

гнойно-септических осложнений, синдрома хронической тазовой боли, внематочной беременности, бесплодия, неудачных попыток при проведении программ вспомогательной репродукции, увеличения частоты внутри-утробного инфицирования плода. Воспалительный процесс, обусловленный хламидиями, нередко коррелирует с появлением эндометриоза и других гетеротопий в стенке матки, брюшной полости, яичниках и других локусах. В последние годы *Chlamydia trachomatis* (С. Trachomatis) отведена важная роль в развитии предрака и рака шейки матки, а также передаче ВИЧ-инфекции. Именно С. trachomatis признана триггерным агентом болезни Рейтера — тяжелого аутоиммунного заболевания, самой частой причиной поражения суставов у мужчин сексуально активного возраста.



Хламидиями могут быть инфицированы мужчины и женщины, дети и новорожденные, однако наиболее часто им заражаются люди в возрасте от 16 до 40 лет, в котором, по некоторым данным, УГХ страдает почти половина мужчин и треть женщин [1].

По данным ВОЗ, урогенитальным хламидиозом ежегодно в мире заболевает до 92 млн человек. В США ежегодно регистрируется более 5 млн новых случаев заболевания, в Западно-Европейском регионе — 10 млн. Его частота в популяции среди женщин репродуктивного возраста в среднем составляет 6-8%; доля среди обратившихся в клиники инфекций, передающихся половым путем (ИППП), женщин в возрасте до 25 лет составляет 10-30%, среди мужчин в возрасте 15-30 лет — 5-10%, а прямые и косвенные затраты в связи с этим только в США достигают 2,5 млрд долларов.

Последнее десятилетие в России, как и во всем мире, ознаменовалось перераспределением роли основных инфекционных агентов, участвующих в воспалительных процессах органов урогенитального тракта у лиц репродуктивного возраста. Во многом эта тенденция связана с совершенствованием методов диагностики, особенно латентных инфекций, процесса терапии и мониторинга его контроля. Среди ИППП урогенитальный хламидиоз занимает второе ранговое место после трихомониаза, значимо опережая сифилис и гонорею. При этом оказалось достаточно сложным управлять данным заболеванием: полностью исключить возможность реактивации инфекции, контролировать ее распространение, а также сдерживать процесс формирования осложнений при бесплодии.

Хламидийная инфекция (ХИ) имеет достаточно сложный молекулярно-мембранный механизм взаимодействия возбудителя с клеткой хозяина. Одной из самых главных особенностей ХИ является ее частый хронический характер, способность к длительной персистенции. Это обусловлено биологическими свойствами возбудителя, особенностями его строения, способностями владения всеми инструментами ускользания от верификации и клинической презентации на стадии внедрения и начального освоения жизненных территорий (тканей органов урогенитального тракта), умения защиты сферы своих жизненных интересов. Хламидии и родственные им микроорганизмы, входящие в порядок Chlamydiales, являются облигатными внутриклеточными паразитами человека и животных. Это своеобразная таксономическая группа патогенных микроорганизмов, обладающих сходными антигенными, морфологическими, биохимическими характеристиками, что значительно затрудняет выявление именно *C. trachomatis*, обуславливающего вышеуказанную патологию у человека.

Хламидии — мелкие грамотрицательные кокковидные бактерии, размером 250–1 500 нм (0,25–1 мкм). Они имеют все основные признаки бактерий: содержат два типа нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), рибосомы, муравовую кислоту (компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий), размножаются бинарным делением и чувствительны к некоторым антибиотикам. В 1966 году на IX Международном съезде микробиологов хламидии были исключены из класса вирусов. До недавнего времени они были сгруппированы в порядок Chlamydiales, семейство Chlamydiaceae, род Chlamydia, который включал четыре вида: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia pecorum*. В 1999 году принята новая таксономия Chlamydiales. Она включает порядок Chlamydiales и четыре семейства: 1. Chlamydiaceae составляет два рода (род Chlamydia, представлен тремя видами — *C. trachomatis*, *C. suis*, *C. muridarum*) и род Chlamydophila, представлен шестью видами (*C. pneumoniae*, *C. pecorum*, *C. psittaci*, *C. abortus*, *C. caviae*, *C. felis*); 2. Parachlamydiaceae, имеющее род Parachlamydia и вид *P. Acanthamoebae*; 3. Simkaniaceae с родом Simkania

и видом *S. negevensis*; 4. Wallidiaceae с родом Wallida и видом *W. chondrophylia*.

Наиболее значимым патогеном для человека является *Chlamydia trachomatis*. Это облигатно паразитирующая бактерия, размер генома которой равен 106 т.п.н.; число открытых рамок считывания (потенциальных генов) составляет 894 (в сравнении: геном вируса папилломы имеет только 8 рамок считывания). Общее число генов, не имеющих гомологов в других геномах, а также генов, имеющих гомологию с неидентифицированными генами других организмов, составляет 28%. *C. trachomatis* обладает рядом особенностей, отличающих ее от других патогенов. В ее геноме отсутствуют некоторые важные для жизни бактерии гены, в частности, кодирующие синтетазу S-аденозилметионина, а также белок F семейства, играющий ключевую роль в делении клеток прокариот. Вопрос о механизме клеточного деления остается интригующим еще и потому, что на поверхности клеток хламидии нет типичных для большинства бактерий пептидогликановых структур, которые являются мишенью для пенициллина, ингибирующего клеточное деление. Предполагается, что вместо пептидогликана в организации клеточной стенки участвует уникальный белковый комплекс, содержащий дисульфидные «скрепки». Следует отметить, что в геноме хламидии имеется полный набор генов, необходимых для синтеза пептидогликана, но условия экспрессии этих генов еще не изучены. Обнаружены также гены, ответственные за синтез малоизученных белков (POMs) внутренней мембраны и белков аппарата секреции, обеспечивающих, по-видимому, инвазивность и синтез специфических морфологических структур для взаимодействия с клеткой хозяина.

Еще одной интересной особенностью генома *C. trachomatis* является наличие в нем около 30 генов, похожих на гены растений и животных. Высказана гипотеза, что это результат горизонтального переноса генов на ранних этапах эволюции, когда предковые формы хламидий могли являться паразитами простейших эукариот [2].

Известно, что данному виду бактерий свойственны три общие черты, определяющие их принадлежность к патогенным видам. Во-первых, хламидии могут размножаться и существовать только в клетках хозяина. Они не обладают, как «свободноживущие» бактерии, богатым арсеналом метаболических и адаптивных систем. Геномы этого внутриклеточного паразита редуцированы в результате утраты генов, функции которых компенсируются системами клетки хозяина. Считается, что у них отсутствуют многие, прежде всего, энергетические системы и они не способны к внеклеточному существованию. Однако в последнее время доказано, что хламидии способны к созданию собственных, но очень деликатных энергозапасов, обеспечивающих им возможность существования вне клеток.

Вторая черта патогенных бактерий связана с наличием специфических генов, контролирующих синтез факторов вирулентности. К их числу относятся адгезины (белки, участвующие в прикреплении патогена к клетке хозяина), инвазины, порины, различные токсины, гемолизины и другие «разрушители» клетки организма хозяина. Большинство этих генов, как правило, собрано в кластеры, «островки патогенности» (PAI), локализованные в разных участках генома или в плазмиде. Специфичность патогена и его вирулентность определяются совокупностью многих генов и зависят от наличия и комбинации различных «островков», от вариативности самих генов. Сведения о структуре и распределении PAI, о роли горизонтального переноса в изменчивости и эволюции продолжают накапливаться в отношении хламидий, что позволяет их уже на настоящий момент определить как суперпатогены.



Таблица 1
Антигены хламидий

Антиген	Химический состав	Примечание
Родоспецифический (общий для всех видов хламидий)	Липосахарид	Три различных антигенных домена
Видоспецифический (различен для всех видов хламидий)	Белки	Более 18 различных компонентов 155 кДа у <i>Chlamydia trachomatis</i> , эпитопы в белке 40 кДа, белок теплового шока hsp-60
Типоспецифический (различен для сероваров <i>Chlamydia trachomatis</i>)	Белки	Эпитопы в 40 кДа протеине (MOMP), протеине 30 кДа у серотипов А и В

Для патогенных бактерий важны не только инструменты агрессии, но и механизмы защиты от действия иммунных и других систем организма хозяина, призванных предотвратить вредные воздействия патогена. Весьма интересно использование ими тактики «троянского коня», при которой патогены «провоцируют» клетки хозяина, заставляя их открывать «ворота» для своего проникновения, выделяя полезные для хозяина вещества. Осуществив полный цикл своего развития, хламидии могут высвобождаться из инфицированной клетки через узкий ободок цитоплазмы. При этом клетка все равно погибнет, но некоторое время она может сохранять свою жизнеспособность. Это может объяснять, во-первых, бессимптомность течения ХИ, а, во-вторых, наличие очагов некроза в маточных трубах, обнаруживаемых у пациенток, страдающих бесплодием, не имеющих в анамнезе указаний на ВЗОМТ.

Главной биологической особенностью хламидий является их жизненный цикл, определяемый совокупностью двух фаз — внутриклеточного развития и внеклеточного существования. Имеется две формы возбудителя — в варианте высокоинфекционного элементарного тельца (ЭТ) и репродуктивного внутриклеточного ретикулярного тельца (РТ). Указывают также на наличие ряда атипичных промежуточных L-форм. Из них называют: внутриклеточное элементарное тельце (ВЭТ), персистентное тельце (ПТ), зрелое ретикулярное тельце (ЗРТ) и критическое тельце (КТ).

ЭТ внедряются в клетку путем пиноцитоза (фагоцитоза), используя для своего роста и размножения клеточную АТФ, защищаясь от деструкции фагосомной мембраной. Внутриклеточный цикл развития хламидий уникален. В клетке может одновременно находиться несколько ЭТ, то есть в цитоплазме клеток может оказаться несколько микроколоний хламидий. После 6-8 часов через промежуточные тельца ЭТ превращаются в РТ, которые после бинарного деления (всего 8-12 часов) преобразуются через промежуточные в ЭТ нового поколения, заполняющие клетку, которая при этом разрушается. Каждый цикл размножения хламидий длится от 36 до 72 часов. Однако не всегда цикл развития происходит классически. Он может затянуться и при этом на стадии трансформации, перейдя в промежуточные формы, вдруг замереть, не завершившись, на неопределенный период. Вместе с тем установлено, что лечение антибиотиками эффективно только во время репродуктивной фазы хламидийной инфекции, то есть на стадии РТ. В случае назначения неадекватных доз антибиотиков хламидии также могут трансформироваться в L-формы, обладающие очень слабой способностью к антигенному раздражению иммунокомпетентных клеток, и могут длительно находиться внутри клеток. При делении клетки они передаются дочерним клеткам. Это приводит к длительной персистенции возбудителя и хро-

ническому течению воспалительного процесса. L-формы (ВЭТ, ПТ, ЗРТ, КТ) не реагируют на антибактериальную терапию, но они чувствительны к: γ -интерферону, фактору некроза опухоли, комплементу и интерлейкину-1. Этот факт до настоящего времени не учитывается при формировании терапевтического протокола, что, по нашим данным, и является нередкой причиной развития рецидивов заболевания и является основанием для назначения патогенетической терапии.

Ультраструктура хламидий сложна. Использование методов ультраструктурного анализа позволило доказать возможность персистирования хламидий в эпителиальных клетках и фибробластах инфицированных слизистых мембран. Хламидии поглощаются периферическими моноцитами и распространяются в организме, моноциты оседают в тканях и превращаются в тканевые макрофаги (в суставах, в сосудах, в области сердца). Тканевые макрофаги могут сохранять жизнеспособность в течение нескольких месяцев, являясь при этом мощным антигенным стимулятором, приводя к образованию фиброзных гранул в здоровой ткани. Хламидии или их фрагменты могут высвобождаться из клеток и вызывать образование специфических антител, независимо от того, определяется ли хламидийный антиген в месте проникновения инфекции.

Структура клеточной стенки хламидии соответствует общему принципу построения грамотрицательных бактерий. Она состоит из внутренней цитоплазматической и наружной мембран (обе являются двойными, обеспечивая прочность клеточной стенки). Антигенные свойства хламидий определяются внутренней мембраной, которая представлена липополисахаридами. В нее интегрированы так называемые белки наружной мембраны (Outer membrane proteins — OMP). На основной белок наружной мембраны — Major Outer Membrane Protein (MOMP) с молекулярной массой 40 кД прихотится 60% общего количества белка. Оставшаяся антигенная структура представлена белками наружной мембраны второго типа — OMP-2 с молекулярной массой 60 кД. MOMP является структурным белком, формирующим мембранные поры. Он включает в себя 4 переменных участка (домена) VD: VD1, VD2, VD3, VD4, в которых расположены главные нейтрализующие видо- и типоспецифические антигенные детерминанты [3, 4], причем типоспецифические участки в основном находятся в VD2 и VD4.

Вид *Chlamydia trachomatis* имеет 18 антигенных вариантов (серотипов). Серотипы А, В, С — возбудители трахомы. Основной путь заражения — попадание инфекционного агента в область слизистой оболочки глаза. Образующиеся в результате развития инфекционного процесса рубцы ведут к потере зрения. Серотипы L1-L3 размножаются в лимфоидной ткани и являются возбудителями тропической венерической болезни Lymphogranuloma venereum. В случае серотипов от D до K —



заражение происходит при половом контакте, значительно реже — бытовым путем. Новорожденный при родах заражается от инфицированной матери.

Все хламидии имеют общий групповой, родоспецифичный антиген, используемый при диагностике заболевания иммунофлюоресцентными методами со специфическими антителами. Белки МOMP и OMP-2 содержат видо- и серотипоспецифические эпитопы. Однако в них имеются также области с высоким сходством среди видов (родоспецифические эпитопы), что обуславливает возможность появления перекрестных реакций.

Таким образом, по трем главным взаимосвязанным направлениям геномики (структурному, функциональному и эволюционному) знания в отношении хламидий продолжают накапливаться. Следует отметить, что возбудитель заслуживает своего достаточного подробного описания, так как именно особенности его строения, развития и жизнедеятельности объясняют сложности верификации, высокий хронический потенциал, трудности терапии пациентов и высокий риск развития осложнений.

Несмотря на то, что патогенез хламидийной инфекции изучен не до конца, в нем выделяют стадии: инфицирование слизистых оболочек, первичной топоческой инфекции с поражением клеток-мишеней, дальнейшее распространение процесса с множественными поражениями эпителиальных клеток и появлениями клинических симптомов болезни, развитие иммунопатологических реакций, клиника последствий (резидуальная фаза) с образованием морфологических и функциональных изменений в различных органах и системах. При УГХ в первую очередь поражаются эпителиальные клетки уретры, канала шейки матки (цилиндрический эпителий наиболее тропен для хламидий), прямой кишки, конъюнктивы глаза, задней стенки глотки, эпителиальные и эпителиоидные клетки различных органов, клетки ретикулоэндотелия, лейкоциты, моноциты, макрофаги. Кроме тропности к эпителию, возбудитель обладает и лимфотропностью, что значительно облегчает его проникновение в органы и ткани верхних отделов урогенитального тракта.

Распространение хламидий происходит чаще всего по следующим вариантам: каналькулярно, лимфогенно, гематогенно, а также при участии сперматозоидов. Нередко формируются очаги, которые можно определить как «неконтролируемые» или «недренируемые» депо, которые периодически вскрываясь, вновь запускают воспалительный процесс.

Высокий хронический потенциал хламидий реализуется с нарушением функциональной активности универсальных систем регуляции гомеостаза: иммунной, фагоцитарной, антиоксидантной, эндокринной, циклических нуклеотидов, простагландинов, лейкотриенов [5, 6, 7, 8, 9].

В первую очередь вариант развития заболевания зависит от массивности инфицирования, патогенности и вирулентности инфекционного агента, а также от состояния иммунитета человека. ХИ способствует возникновению выраженных нарушений в иммунной системе больных, нередко приводящих к развитию осложнений и затрудняющих ее терапию. В контроле за ХИ основная роль принадлежит Т-хелперам. Иммунный ответ по варианту Th 1 типа, сопровождающийся продукцией Т-хелперов 1 типа, секретирующих IL-2, IL-3, TNF- α и INF- γ , взаимосвязан с функциональной активностью макрофагов, натуральных киллеров (NK) и связан с выздоровлением. В случае активации Th 2 типа, связанной с продукцией цитокинов Т-хелперами 2 типа, секретирующими IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, течение заболевания развивается как хроническое (первично-хроническое). При этом снижение уровня NK и макрофагов отмечено не только в периферической крови, но и в слизистой оболочке шейки матки.

Основная роль в формировании варианта презентации ХИ, а также в этиологическом выздоровлении от хронически проте-

кающей или персистирующей хламидийной инфекции отводится INF- γ . От достаточности его уровня (высокие дозы) зависит ингибция роста возбудителя и стимуляция выработки IL-1 и IL-2, то есть формирование условий для выздоровления. В случае блокировки интерферонпродуцирующей активности лейкоцитов развивается состояние персистенции, ассоциирующейся с выраженными нарушениями иммунорегуляции. Кроме низких концентраций γ -интерферона, медиаторами персистенции *S. trachomatis* могут быть: снижение уровня ФНО- α , дефициты эндогенного триптофана, цГМФ, L-изолейцина, цистеина, а также дефицит и/или действие антагонистов Ca^{2+} или высокое количество цАМФ.

В патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) хламидийной этиологии немалую роль играет белок теплового шока (Chsp60) [3, 6, 9]. Прослеживается следующая корреляция клинических проявлений с наличием антител (АТ) к нему: они обнаружены у 16-25% фертильных женщин, у 36-44% женщин с хламидийным цервицитом, у 48-60% женщин с хламидийным ВЗОМТ, у 81-90% женщин с поражением маточных труб. Именно белок теплового шока 60 кД способствует: антигенной перегрузке организма и запуску вторичного гуморального ответа с гиперпродукцией IgG и IgA; активации реакции гиперчувствительности замедленного типа, обуславливая инфильтрацию слизистых оболочек лимфоцитами и моноцитами; стимуляции запуска аутоиммунного перекрестного ответа, так как является подобием белков зукариот; эффекту теплового шока у клетки хозяина, стимуляции развития стресс-реакции у микроорганизма, что проявляется остановкой клеточного цикла развития на стадии РТ. Известно, что аминокислотная последовательность Chsp60 на 48% гомологична последовательности аминокислот аналогичной белка человека. Иммунное узнавание Chsp60 может приводить к развитию аутоиммунной воспалительной реакции за счет молекулярной мимикрии. Важен и местный иммунный ответ, который может нейтрализовать инфекционную активность *S. trachomatis* (уровень sIg A в цервикальной слизи обратно пропорционален количеству хламидийных тел). Установлена также связь между: генотипом HLA класса U и восприимчивостью к инфекции, вызванной *S. trachomatis*; антигеном HLA-A31 и повышенным риском ВЗОМТ.

Известно, что хронические инфекционные заболевания, характеризующиеся длительным течением с персистенцией патогена, сопряжены либо со сниженным, либо с дефектным иммунным ответом. Принято считать, что для активации противoinфекционного иммунитета и элиминации патогена необходима иммуностимуляция. Однако, как показывают исследования последних лет, подавление специфического иммунитета может быть следствием активации клеток-супрессоров и общая стимуляция иммунитета может лишь усилить иммуносупрессию. В связи с этим необходим дифференцированный подход к выбору иммуноориентированных препаратов (ИОП). Следует помнить, что особенностью функциональных систем является прежде всего их способность к саморегуляции, которая обеспечивается путем сложного взаимодействия: гормонов, нейромедиаторов и, что особенно важно для иммунной системы, клеточным каналом регуляции. Периферические лимфоидные органы необычайно богато иннервированы. Причем нервные волокна, как и мельчайшие сосуды, подходят к скоплениям лимфоидных элементов в лимфоузлах, селезенке и тимусе, что создает возможность микрораспределения лимфоидных клеток в зависимости от центральных влияний. На мембранах лимфоидной клетки обнаружены рецепторы к гормонам. Часть гормонов проходит через ее мембрану и влияет на метаболизм клетки, изменяя уровень ее активности. Циклическим изменениям показателей в гипоталамо-гипофизарной



Таблица 2
Заболевания, вызванные *Chlamydia trachomatis*, и их осложнения

Мужчины	Женщины	Дети
Заболевания и симптомы хламидиоза		
Уретрит Эпидидимит Конъюнктивит Венерическая лимфогранулема	Уретрит Эндометриит Сальпингит Периаппендицит Перигепатит Периспленит Пельвиоперитонит Фарингит Проктит Офтальмохламидиоз (паратрахома) Венерическая лимфогранулема	Конъюнктивит Вульвовагинит Гастроэнтеропатия Синдром дыхательных расстройств Бронхит Пневмония Менингоэнцефалит Внутриутробный сепсис Проктит Фарингит Средний отит
Осложнения хламидиоза. Болезнь Рейтера (синдром Рейтера)		
Нарушение фертильности Постинфекционный (реактивный) артрит — синдром Рейтера Поражение гениталий и желудочно-кишечного тракта с отеком и стенозом (после венерической лимфогранулемы)	Нарушение фертильности Бесплодие Нарушение физиологического течения беременности Эктопическая беременность Привычная невынашиваемость беременности Хронические абдоминальные боли Постинфекционный (реактивный) артрит — синдром Рейтера или Болезнь Рейтера Перитонит Цистит Пиелонефрит Поражение гениталий и желудочно-кишечного тракта с отеком и стенозом (после венерической лимфогранулемы)	Обструктивные заболевания легких Нарушения гемодинамики Синдром гипервозбудимости ЦНС Пиелонефрит Поражение суставов

системе сопутствуют изменения концентрации показателей и клеточного, и гуморального иммунитета. В связи с этим при трактовке изменений со стороны иммунной системы в течение менструального цикла важно выделить группы больных, имеющих однонаправленные нейроэндокринные нарушения и лишь предлагать тот или иной вид коррекции.

Учитывая, что персистенция хламидий может растягиваться на многие годы, сопутствующее ей поражение многих органов и систем варьирует от минимального до тяжелых форм, приводящих к инвалидности.

В соответствии с клинической классификацией, принятой в России, различают свежий хламидиоз, включающий неосложненный хламидиоз нижних отделов, и хронический хламидиоз, протекающий, длительно как персистирующий и рецидивирующий с поражением верхних отделов урогенитального тракта.

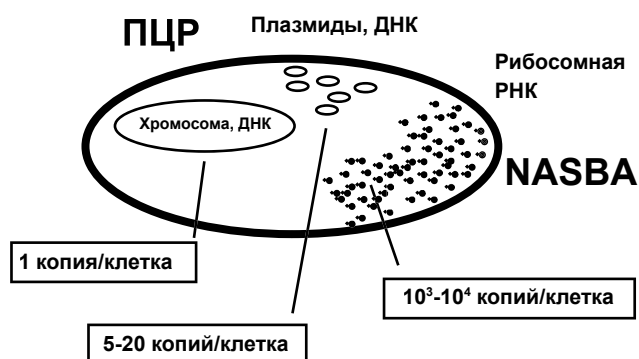
В 1999 году определена стадийность течения УГХ, в соответствии с которой на первой стадии бывает клинически выраженный или бессимптомный воспалительный процесс, а проводимая терапия может приводить к клиническому излечению. Вторая стадия представляет латентную инфекцию, которая может периодически реактивироваться под действием не

всегда известных факторов. И третья стадия характеризуется развитием хронического заболевания, практически плохо поддающегося терапии. Такое определение, по-видимому, верно и по настоящее время. Таким образом, хламидийная инфекция на всех этапах своего развития в прогностическом отношении представляется неблагоприятной.

По топографии у женщин можно выделить хламидийное поражение нижнего отдела урогенитального тракта и восходящую инфекцию. К поражениям нижнего отдела следует отнести хламидийный уретрит, парауретрит, бартолинит, кольпит, эндоцервицит, как правило, не имеющих специфических проявлений. Из микросимптомов поражения нижнего отдела урогенитального тракта наиболее характерны: влажалищные выделения, зуд в области вульвы, дизурия, во время беременности — угроза ее прерывания и пиелонефрит. У больных хламидийным цервицитом характерным признаком является наличие слизисто-гнойных выделений из половых путей, о специфичности которых судить достаточно сложно. На фоне отечной и гиперемизированной слизистой оболочки экзоцервикса вокруг наружного отверстия шейного канала можно наблюдать эктопию (псевдоэрозию) шейки матки. При кольпоскопии в об-

ласти зева иногда (у одной трети пациенток) определяются лимфоидные фолликулы («фолликулярный цервицит»). Ранее именно он считался дифференциально-диагностическим признаком цервицита хламидийной этиологии, что отрицается в настоящее время. Также уточняется и пока неясно, предрасполагает ли эктопия шейки матки (за счет большого количества чувствительных цилиндрических эпителиальных клеток) к заражению хламидийной инфекцией или, наоборот, она обусловлена хламидийной инфекцией. В последнее время установлены корреляции ХИ с диспластическими поражениями шейки матки. По некоторым данным, лейкоплакия и дисплазия данной топографии имели место в 3,8-15,5% случаев, псевдоэрозия — в 62,8%, а эктопия — в 66,3% случаев [1, 7, 8]. Наши исследования также указывают, что данная патология регистрируется в аналогичных границах, что свидетельствует о важности проведения цитологического скрининга. При уретритах возможно развитие эндоуретральных остроконечных кондилом, в которых могут определяться хламидии. Нередко хламидии верифицируются в парауретральных ходах и криптах, являющихся «неконтролируемыми депо» хламидийной инфекции. Это является причиной ее затяжного течения, рецидивов и распространения.

Рисунок 1
Мишени для амплификации в клетках бактерий



Восходящая ХИ определяется поражением слизистой оболочки матки, труб, яичников, околоматочных связок, брюшины, печени. Хламидийный сальпингит — наиболее частое проявление этой инфекции. Его особенностью является длительное, подострое, стертное течение без склонности к утяжелению с наличием I-II степени спаечного процесса в области органов малого таза. При морфологическом исследовании маточных труб было показано, что при хламидийных сальпингитах в первую очередь поражается слизистая оболочка. Трубные складки набухают, нарушается целостность эпителия, появляется ригидность труб, нарушается их правильная перистальтика. В результате происходит уплотнение их стенок, края трубных складок слипаются, приводя к облитерации. Наиболее опасным их осложнением является бесплодие. Частота возникновения бесплодия находится в прямой зависимости от длительности, кратности обострений тазовых воспалительных заболеваний. При лапароскопическом исследовании выявлено, что маточные трубы у пациенток, страдающих хламидиозом, непроходимы в 71% случаев в интерстициальном отделе в отличие от женщин с банальным воспалительным процессом, у которых в 53% случаев трубы непроходимы в ампулярных отделах. В связи с этим, представляется важным исследование на хла-

мидии содержимого маточных труб и перитонеальной жидкости, полученных при лапароскопии. У женщин с восходящей хламидийной инфекцией при воспалительных заболеваниях органов малого таза может развиваться перигепатит-синдром или периспленит-синдром, определяемый как синдром Fitz-Hugh-Curtis [1, 6, 7,].

При определении видов диагностических технологий, используемых для верификации хламидий, следует указать на экспресс-методы, скрининговые, диагностические, а также нозологические, внутриназальные. Лабораторное выявление возбудителей инфекций это ключевое звено. Лабораторная верификация хламидий в настоящее время чаще всего проводится при использовании принципов прямого определения *C. trachomatis*, являющегося методом выбора при инфекции нижних отделов мочеполового тракта или непрямого — серологического — метод выбора при инфекции верхних отделов урогенитального тракта. Чрезвычайно важным является подбор наиболее эффективных методов, из которых в настоящее время указывают на проведение: культурального исследования (КК) с выделением и идентификацией *C. trachomatis*; обнаружение ДНК/РНК возбудителя методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) в варианте ПЦР или антигена *C. trachomatis* методом прямой иммунофлуоресценции (ПИФ) с моноклональными антителами, а также ИФА с определением антигена/выявлением антител к *C. trachomatis*.

В настоящее время диагноз УГХ будет правомерен в случае верификации возбудителя лабораторными методиками, базирующимися на обнаружении *C. trachomatis* с помощью двух методов, один из которых МАНК, являющийся референс-тестом или тестом-арбитром, или золотым стандартом диагностики хламидий. При этом, пожалуй, только в отношении хламидий из всей группы возбудителей, относящихся к ИППП, введено понятие расширенного золотого стандарта диагностики, сочетающего в себе использование двух методик, основанных на различных принципах.

Развитие молекулярно-биологических методов диагностики позволило значимо продвинуться в вопросе идентификации возбудителя УГХ. Методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) в соответствии с временем их внедрения в практику можно представить следующим образом: 1983-1989 года — Polymerase Chain Reaction (PCR); 1989 год — Ligase Amplification Reaction (LCR); 1989 год — Transcription-Based Amplification (TMA, NASBA); 1992 год — Strand Displacement Amplification (SDA); 1996 год — Real-Time PCR; 1998 год — NASBA-Real-Time.

Основные принципы МАНК известны. Их мишенью является генетический материал. Достигается высокая чувствительность, основанная на принципе экспоненциального накопления продукта, и высокая специфичность, основанная на выявлении уникальных для микро-(макро-)организма участков генетического материала. Данный метод — это метод прямого выявления возбудителя, основанный на универсальности способа хранения и передачи генетической информации живой материи.

В таблице 3 представлено, что при одинаковой диагностической специфичности, метод МАНК существенно отличается и опережает ПИФ и КК методики по параметрам диагностической чувствительности и в особенности по пределу обнаружения *C. trachomatis*. T.J. Battle et al. еще в 2001 году считали, что от 20 до 40% случаев инфицирования *C. trachomatis* могут быть пропущены при использовании не МАНК методики исследования.

Из причин, которые могут тормозить эффективную диагностику заболеваний, вызванных ИППП, следует указать, что в рамках существующих протоколов решающее значение про-



должает отводиться традиционным методам диагностики инфекций — микроскопии, культуральному, серологии и по ряду причин затруднено использования современных молекулярно-биологических методов. Кроме того, недостаточен акцент на временном режиме обследования пациенток. Определение времени возможного обострения заболевания, связанного, прежде всего, с иммуно-гормональным фоном оказывается очень важным. Стадия менструального цикла и диагностическая эффективность молекулярных методов выявления *C. trachomatis* коррелируют. Наиболее результативными в плане диагностики УГХ стали, по данным J.K. Moller (1999), вторая и четвертая недели полового цикла. Нами давно учитываются дни наиболее активного эстрогенового и прогестеронового влияний на выбор времени обследования пациенток, что позволяет существенно улучшить верификацию хламидий. Из факторов, влияющих на результаты количественных исследований, следует указать на источник получения и тип клинического материала, инструмент для забора материала, прием антибактериальных препаратов.

Таблица 3
Предел обнаружения *C. trachomatis*
и диагностическая чувствительность тестов

Метод	Диагност. чувствит.	Диагност. специфичн.	Предел обнаружения (ЭТ)
ПИФ	50-80	99,8	50-1000
Культура клеток	50-90	99,9	10-100
МАНК	ЦК: 81-100 Моча: (М) 80-96 (Ж) 90-96	99,7	1-10

Несмотря на все положительные моменты при использовании методов МАНК, следует отметить, что при необходимости установления восходящего характера воспалительного процесса методика ПЦР, даже проведенная в режиме реального времени и выполненная по технологии NASBA, в случае получения отрицательных результатов исследования не всегда прекращает сомнения врача в отношении наличия восходящего характера воспалительного процесса. И в этом плане, по-видимому, не вполне правильно исключать возможности использования методик ИФА и, в частности, определения иммуноглобулинов класса G к белку теплового шока (hsp 60) *C. trachomatis* в сыворотке крови.

Современные методы диагностики урогенитальных инфекций конечно подкупают. Они представляют возможности количественной оценки возбудителей (Quantitative-Real-Time PCR), одновременного выявления нескольких микроорганизмов и проведения дифференциальной диагностики (Multiplex-Real-Time-PCR).

Технология NASBA позволяет выявить жизнеспособные возбудители. Маркером жизнеспособности хламидий является определение их РНК. При этом, если даже микроорганизмов мало, но они живые (хроническая инфекция, неэффективное лечение) — результат положительный. В случае гибели микроорганизмов (результат аутосанации или лечения) — результат будет отрицательным даже при избытке ДНК погибших клеток. Данная технология (NASBA-Real-Time) позволяет также

провести оценку эффективности терапии, что весьма существенно, так как при УГХ положительный клинический эффект с отсутствием симптомов и клинических признаков заболевания и положительный микробиологический эффект, определяющийся при отсутствии возбудителя, не всегда совпадают и порой достаточно сложно определиться с выбором необходимости продолжения терапии или ее достаточности. Вместе с тем в рамках существующих протоколов решающее значение продолжает отводиться традиционным методам диагностики хламидий — ПИФ, серологическим методам. Материально-техническая база клинко-диагностических лабораторий кожно-венерологических диспансеров (КВД) не всегда предполагает широкое использование молекулярно-биологических методов и использование современных молекулярно-биологических методов носит чаще рекомендательный характер, а зачастую и просто игнорируется.

Важным условием успешной терапии пациентов является наличие и выбор лекарственных препаратов существенно «изменяющих течение болезни», к которым естественно относятся антибактериальные препараты [1, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. За основные положения современной антибактериальной фармакотерапии УГХ можно принять: необходимость использования препарата, к которому наиболее чувствителен возбудитель; его фармакокинетика должна обеспечивать терапевтическую концентрацию в тканях, достаточную для подавления роста инфекционного агента; антибактериальный препарат должен назначаться длительным курсом, в среднетерапевтических дозах, с соблюдением кратности приема препарата, который при этом не должен вызывать тяжелые побочных реакций. Обоснование терапевтических дозировок антибактериальных препаратов сводится к созданию пиковой концентрации, превышающей МПК не менее, чем в 5-20 раз, установление терапевтической концентрации в инфицируемой ткани, способной перекрывать 6-8 циклов развития возбудителя (в случае, если максимальный цикл составляет 3 суток). Лечение с учетом сроков обновления цилиндрического эпителия и продолжительности жизни макрофагов (≈ 30 дней). Требования к препаратам для лечения больных УГХ остаются общими для терапии больных каким-либо из ИППП: этиологическая эффективность их должна быть не менее 95%, однократность приема, комплаентность, возможность применения во время беременности, доступная цена.

Антибактериальные препараты, применяемые для терапии больных УГХ, делятся на стартовые, к которым относят тетрациклины, макролиды (в том числе азалиды) и фторхинолоны; альтернативные и резервные, активные в отношении хламидий, но не рекомендуемых к применению (рифампицины). Режимы их назначения могут быть различными (циклическим, ступенчатым, этапным).

Из группы тетрациклиновых препаратов рекомендуются: окси- и хлортетрациклин (2 000 мг/сут. взрослым внутрь), доксициклин (200 мг/сут.), метациклин (600-1 200 мг/сут.), миноциклин (200 мг/сут.). Из макролидов: эритромицин (2 000 мг/сут.), вильпрафен (1 500 мг/сут.), азитромицин (сумамед) по 1000 мг/сут. на 1, 7 и 14 дни терапии (курсовая доза 3 г, назначаемой внутрь или внутривенно или в комбинированном режиме), спирамицин (9,0 г/сут. внутрь или 1,5 млн ед/сут., №12-15 — лимфотропно), кларитромицин (500 мг/сут.). Из рифампицинов — анзамицинов рекомендуют рифогал (250 мг/сут., № 12 — 15 лимфотропно) или рифампицин (600-900 мг/сут. — внутрь).

Кроме того, в ряде случаев и в виде исключения, могут быть использованы препараты, имеющие ограниченную активность в отношении хламидий и не рекомендуемые в обычной практике к применению из-за низкой эффективности и возможности развития персистирующей инфекции. Это: суль-



фениламида, левомицетин, пенициллины и цефалоспорины 1 и 2 поколения.

В результате патогенного воздействия хламидий у больных чаще всего развиваются: нарушения иммуно-гормональной регуляции органов системы репродукции и морфофункциональные изменения в тканях (фиброз, склероз, спаечный процесс в полости малого таза) в связи с чем, считать, что антибактериальная терапия решит проблему УГХ, было бы неправильным.

Учитывая значимые трудности на пути достижения этиологического и клинического эффектов, разрабатываются предложения по модификации терапии больных УГХ, которые заключаются в изменении существующих доз и схем лечения, а также в использовании дополнительных мероприятий и препаратов, «усиливающих» действие антибактериальных.

Комплексная терапия для больных УГХ тактического плана, позволяющая перейти от контролируемой антибактериальной к управляемой, в литературе представлена достаточно широко. Рекомендуются к использованию средства иммуноориентированной терапии, энзимы, протеолитические ферменты, антиоксиданты и их синергисты, адаптогены, витамины, женские половые гормоны, стимуляторы капиллярного и венозного кровообращения, а также различные варианты физиотерапии.

Из иммуноориентированных препаратов, препаратов интерферона и его индукторов рекомендуют: интерферон по 0,5-1,0 млн МЕ в/м через день 2-3 недели, лейкинферон (ЛФ) по 1 ампуле (10 000 МЕ) в/м 2-3 раза в неделю, 2-3 недели, интерлок по 500 000 МЕ в/м ежедневно в течение 2-х недель, реаферон (интерферон) по 1 млн МЕ в/м ежедневно в течение 2-х недель, амиксин (в периоде обострения) 250 мг 1 раз в день 2 суток, а затем по 125 через день 3-4 недели, неовир (в периоде обострения) 250 мг в/м ежедневно — 3 дня, затем по 250 мг в/м через день 2-3 инъекции, ридостин (в периоде обострения) по 8 мг в/м 1 раз в 3 дня, на курс 3 инъекции, полиоксидоний по 6 мг в/м через, на курс 10 инъекций. При персистенции присоединяют с 10-го дня лечения деринат — по 5,0 мл 1,5% в/м каждые 3 дня, на курс 5 — 10 инъекций; глютоксим в дозе 10-30 мг/сутки в течение всего периода антибактериальной терапии, виферон (альфа-2а-интерферон) по 1 свече (150-500 тысяч ЕД) 1-2 раза в день, 10 дней ежедневно, а затем через день 20 дней, беталайкин по 7-8 нг/кг/сут вводился подкожно ежедневно в течение 5 дней за 5-6 дней до наступления мenses по 5,0 мл 1,5% в/м каждые 3 дня, на курс 5-10 инъекций.

Из протеолитических препаратов предпочтения продолжают оставаться за лидазой, ронидазой, коллагеназой, коллагеназой КК, коллалазином, трипсином и химотрипсином, террилитином, ферменколом. В последнее время все чаще рекомендуется фермент с прологированным эффектом — лонгидазу — конъюгат гиалуронидазы (лидазы) и аналога полиоксидония, выпускаемой во флаконах по 3 000 МЕ и назначаемого 1 раз в неделю.

Сроки проведения контрольных исследований после завершения терапии зависят от варианта используемых с этой целью методов. Наиболее ранними и достоверными они будут при использовании МАНК.

В заключение хотелось еще раз подчеркнуть, что урогенитальный хламидиоз до настоящего времени продолжает оставаться серьезной медицинской проблемой. Ни в одном из разделов ее изучения точка не поставлена. Актуальными остаются исследования по расширению групп больных, подлежащих обследованию на хламидии и определению клинических особенностей течения УГХ в каждой из них. До сих пор уточняются некоторые аспекты патогенеза заболевания. Решаются вопросы подхода к диагностике хламидийной инфекции, поиска наиболее эффективных методик или их комплекса, меняются

понятия «золотого» и «расширенного золотого» стандартов. Определяется тактика лечения больных УГХ и параметры, которые должны учитываться при составлении программ ведения пациентов. Не решены вопросы контроля лечения. В чем они заключаются? Только ли этиологическое излечение должно достигаться? Или, зная разрушительный потенциал и возможности хламидий, следует продолжить диагностический и терапевтический, а также реабилитационный маршруты пациентов?

В связи с этим необходимо отметить, что высказывание Альберта Эйнштейна (1879-1955), немецкого физика, автора теорий относительности, лауреата Нобелевской премии о том, что «никакую проблему нельзя решить на том же уровне, на котором она возникла» очень верно и в отношении хламидийной инфекции. Уровень начального понимания проблемы в мае 1989 года, когда впервые в нашей стране в г. Челябинске в рамках проблемной комиссии Минздрава СССР, посвященной хламидийной инфекции, организованной по инициативе профессора А.А. Шаткина, задачи по перечисленным проблемам были совершенно иными, а некоторые проблемы тогда даже не обозначались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молочков В.А. Урогенитальный хламидиоз. М.: Бином, 2006. 208 с.
2. Гинтер Е.К. Популяционная генетика и медицина. Вестн. РМЖ 2001; 10; 18-25.
3. Ustacelebi S. Bacteriology and molecular biology of Chlamydiae. Proc. Workshop «Human Chlamydial Infections»; 1997; Izmir, Turkey.
4. Лобзин Ю.В., Ляшенко Ю.И., Позняк А.Л. Хламидийные инфекции. СПб: ФОЛИАНТ, 2003. 400 с.
5. Кондакова А.К. Структурно-функциональное состояние плазматических мембран при хламидийной инфекции. Дерматология та венерология 2009; 2: 7-11.
6. Мавров Г.И. Хламидийные инфекции: биология возбудителя, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика. К., 2006. 522 с.
7. Агаркова Л.А., Дикке Г.Б., Арсеньева А.А., Воробьев Ю.В. Урогенитальный хламидиоз и беременность. Опыт применения азитрокса в комплексной терапии урогенитального хламидиоза во время беременности. РМЖ 2006; 1: 14: 3-8.
8. Stamm W.E. Chlamydia trachomatis infections of the adult. Ed. K.K. Holmes et al., 3-rd ed., New York, Mc. Graw-Hill, 1999. P. 407-422.
9. Munoz M., Jeremis J., Witkin S. The 60kD heat shock protein in human semen: relation to antibodies to spermatozoa and Chlamydia trachomatis. Hum. Repr. 1996; 194: 189-199.
10. Серов В.Н., Жаров Е.В. Современные аспекты лечения генитальных инфекций у женщин. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2009. 36 с.
11. Башмакова М.А., Бочкарев Е.Г., Говорун В.М., Савичева А.М., Парфенова Т.М. Хламидиоз. Современные подходы к диагностике и лечению: пособие для врачей. М., 2003. 48 с.