

# Сравнительная эффективность различных антибиотиков при неосложненной и осложненной урогенитальной хламидийной инфекции в Уральском регионе (аналитический обзор)

Н. М. Герасимова, М. М. Кохан, Н. И. Скидан, Ю. Н. Кузнецова, И. Ф. Вишневская,  
Н. Л. Жулимова, Н. П. Евстигнеева, Н. К. Левчик, Е. А. Чигвинцева  
Утверждено Н. В. Кунгуровым.

Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ, Екатеринбург, 2004 г.

*В аналитическом обзоре «Сравнительная эффективность различных антибиотиков при неосложненной и осложненной урогенитальной хламидийной инфекции в Уральском регионе» кратко изложены современные аспекты диагностики и лечения урогенитальной хламидийной инфекции. Представлены собственные данные по сравнительной эффективности действия антибактериальных средств на хламидийную инфекцию урогенитального тракта в Уральском регионе, диагностической ценности лабораторных методов выявления хламидий, в том числе микробиологического исследования. Даны рекомендации по оптимизации диагностики и лечения урогенитальной хламидийной инфекции для практического здравоохранения.*

## СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Хламидийная инфекция до настоящего времени является серьезной проблемой здравоохранения, что обусловлено ее повсеместным распространением и значительным влиянием на уровень здоровья населения (Герасимова Н. М. и соавт., 2001; Гомберг М. А., 2001; В. Н. Прилепская, Абакарова П. Р., 2004). Распространенность и уровень заболеваемости генитальной хламидийной инфекцией (ГХИ) в мире оценивается в 700 млн. случаев. В США и Западной Европе число новых случаев ГХИ превышает соответственно 4 и 5,5 миллиона случаев ежегодно. Истинные распространенность и заболеваемость ГХИ могут быть в 2-3 раза выше, если включить в их число случаи хронической ГХИ с малосимптомным и бессимптомным течением.

В России регистрация урогенитального хламидиоза началась с 1993 года. За период с 1993 по 2003 годы заболеваемость урогенитальным хламидиозом возрасла более чем в 3 раза (54 813 и 166 111 случаев соответственно) и составила 113,8 случаев на 100 000 населения в 2003 году. В то время, по мнению различных исследователей в России ежегодно заболевают урогенитальным хламидиозом (УГХ) более 1,5 млн. человек, при этом этиологический диагноз не всегда устанавливается.

Современный диагностический арсенал для выявления хламидийной инфекции включает как прямые, так и опосредованные методы обнаружения возбудителя, однако, несмотря на многообразие методов, в клинко-лабораторной диагностике урогенитального хламидиоза нередко возникают ситуации неоднозначности результатов исследования. Многообразие методических возможностей, с одной стороны, способствует повышению качества диагностики, а с другой, приводит к неодинаковой трактовке специалистами результатов обследования пациентов. Для унификации трактовки результатов обследования необходим дальнейший анализ накопленного опыта и разработка на его основе воспроизводимых алгоритмов диагностики УГХ (Михайличенко В. В., 2000; Киселев В. И., 2001; Сидорович С. Ю., 2001; Дмитриев Г. А., 2002; Епифановский А. И., 2003; Латыпова М. Ф., 2003; Гомберг М. А., 2003; Чеботарев В. В., 2004; Кубанова А.А., 2004).

## 1. Диагностика хламидийной инфекции на современном этапе

Оценивая различные диагностические тесты на *С.trachomatis*, важно понимать, что они направлены на выявление определенных субстанций-«мишеней», которые обладают различными свойствами и лишь отчасти сопоставимы друг с

другом по своему количественному содержанию в любой из представленных биологических проб.

**Методы прямого выявления *Chlamydia trachomatis*** включают:

- цитологическое исследование мазков, окрашенных по методу Романовского-Гимза;

- иммуноцитологическое исследование — выявление антигенов возбудителя в мазках с помощью специфических антител (реакция прямой иммунофлуоресценции — ПИФ), ДНК-зонды;

- серологическое исследование — определение бактериальных антигенов (иммуоферментный анализ — ИФА);

- молекулярно-биологические методы — определение специфического участка ДНК/РНК в геноме возбудителя (полимеразная цепная реакция — ПЦР);

- микробиологическое исследование — выделение чистой культуры возбудителя;

**Непрямые методы выявления *Chlamydia trachomatis*, косвенно указывающие на наличие возбудителя у пациента:**

- серологическое исследование — определение специфических антител, образовавшихся в процессе иммунного ответа на микроорганизм (реакция связывания комплемента — РСК, реакция непрямой иммунофлуоресценции — РНИФ, иммуоферментный анализ ИФА, реакция микроиммунофлуоресценции — МИФ, рекомбинантный липополисахаридный ИФА — g-ELISA).

### Методы прямого выявления *Chlamydia trachomatis*

**Цитологический метод** обнаружения хламидий. Этот метод эффективен лишь при острых формах инфекции. В последнее время он практически не используется, в связи с его низкой чувствительностью. Многочисленные исследования показали, что использование цитологического метода позволяет диагностировать хламидийную инфекцию у больных лишь в 10-12% случаев (Михайличенко В. В., 2000; Епифановский А. И., 2003). Наличие в цитологическом препарате, окрашенном по Романовскому-Гимза, телец Гальбершедтера-Провачека подтверждает диагноз хламидиоза, однако их отсутствие не исключает наличие инфекции. Тем не менее, цитологический метод исследования дает возможность диагностировать хламидиоз на основании присутствия в исследуемом биологическом материале цитоплазматических клеток-включений Гальбершедтера-Провачека, оценить состояние слизистой уретры или цервикального канала (учитывается количество лейкоцитов как показателя воспаления) и получить дополнительную информацию о наличии сопутствующей бактериальной микрофлоры, дрожжеподобных грибов, трихомонад.

Цитологические препараты просматриваются в световом микроскопе (объектив х90) с иммерсией. При окраске по Романовскому-Гимза цитоплазма клеток окрашивается в голубой цвет, ядра — фиолетово-синий. Цитоплазматические включения определяются на фоне голубой цитоплазмы в виде темносиних или розовых микроколоний.

**Иммуноцитологический метод.** Это один из самых распространенных методов диагностики хламидийной инфекции. Метод иммунофлуоресценции основан на окрашивании мазков биологического материала моноклональными антителами, которые либо непосредственно конъюгированы с флуоресцентным красителем (прямой метод), либо выявляются в мазке вторичными флуоресцин-мечеными антителами (непрямой метод). Мазки исследуют под люминисцентным микроскопом. Время, затраченное на проведение одного анализа, в среднем составляет 30-60 минут. При использовании данного метода диагностики возможно получение как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов. Получение ложноотрицательных результатов может быть связано с нарушением правил взятия биологического материала (малое количество или отсутствие эпителиальных клеток в мазке). Ложноположительные результаты могут быть следствием неспецифического связывания антител с неинфицированным материалом или другими представителями *Chlamydia spp.* (Сидорович С. Ю., 2001; Дмитриев Г. А., 2002; Епифановский А. И., 2003).

**Прямая иммунофлуоресценция (ПИФ).** ПИФ предусматривает прямое выявление антигенов хламидий. При люминисцентной микроскопии хламидийные включения определяются в виде образований в клетке эпителия с зеленой или желто-зеленой флуоресценцией на коричнево-оранжевом фоне цитоплазмы клеток. Включения могут иметь зернистую, гомогенную или смешанную структуру. Метод ПИФ позволяет выявлять не только корпускулярные, но и растворимые антигены хламидий. Этот метод не зависит от возможного изменения тинкториальных свойств микроорганизма в процессе заболевания и лечения. ПИФ-метод является важнейшим скрининговым методом диагностики урогенитального хламидиоза. Его чувствительность и специфичность при использовании моноклональных антител составляет 65-90% и 85-90% соответственно (Сидорович С. Ю., 2001; Кузьмин В. Н., 2003).

**Диагностика *Chlamydia trachomatis* методом ПЦР.** Основными мишенями при выявлении *Chlamydia trachomatis* являются нуклеотидная последовательность видоспецифической криптической плазмиды, последовательность

главного белка внутренней мембраны, рибосомальные гены. ПЦР представляет собой многократно повторяющиеся циклы синтеза (амплификацию) специфической области ДНК-мишени в присутствии термостабильной ДНК-полимеразы, дезоксинуклеотидтрифосфатов, соответствующего солевого буфера и олигонуклеотидных затравок-праймеров, которые определяют границы амплифицируемого участка. Каждый цикл состоит из трех стадий с различными температурными режимами. На первой стадии при +94°C происходит разделение цепей ДНК, затем при +56°C — +60°C — присоединение (отжиг) праймеров к комплементарным последовательностям на ДНК-мишени, и при температуре +72°C протекает синтез новых цепей ДНК путем достраивания цепей праймеров в направлении 5'–3'. В каждом цикле происходит удвоение числа копий амплифицируемого участка, что позволяет за 25–40 циклов наработать фрагмент ДНК, ограниченный парой выбранных праймеров, в количестве, достаточном для ее детекции с помощью электрофореза или альтернативными ему технологиями. По сравнению с широко используемыми в клинической практике иммунологическими тестами ПЦР-диагностика обладает рядом преимуществ:

— высокой специфичностью, которая обусловлена подбором праймеров комплементарных уникальной нуклеотидной последовательности тестируемых микроорганизмов, вирусов и т. д.;

— адекватной чувствительностью, позволяющей диагностировать не только острые, но и латентные инфекции в клинически значимом титре (возможно выявление даже единичных бактерий или вирусов);

— сходный химический состав нуклеиновых кислот позволяет разрабатывать универсальные процедуры для выявления различных инфекционных агентов;

— возможностью идентификации возбудителя в течение 4,5–5 часов.

**Выделение хламидий в культуре клеток McSoy.** Для этой цели обычно используют чувствительную культуру клеток, обработанную циклогексимидом. Чувствительность микробиологического метода по сравнению с ПЦР составляет 70–80%, но в то же время микробиологический метод исследования превосходит молекулярно-биологические методы диагностики по специфичности. В литературе описаны случаи выявления *Chlamydia trachomatis* методом ПЦР при отрицательных результатах микробиологического исследования и наоборот (Киселев В. И. и соавт., 2001; Дмитриев Г. А., 2002; Куляш Г. Ю., 2003; Латыпова М. Ф., 2003).

Микробиологический метод исследования является референс-методом при оценке эффективности антибактериального лечения. При исследовании биологического материала методом ПЦР после курса антибиотикотерапии, если оно проводится ранее, чем через месяц после ее окончания, можно получить ложноположительные результаты. Это связано с тем, что невозможно однозначно оценить жизнеспособность микробной клетки на основании выявления фрагмента ее генома, используя только данные молекулярно-биологических методов. В этом случае при исследовании клинического материала с помощью микробиологического метода микробные клетки, потерявшие эти важные с клинической точки зрения свойства, не дадут роста в клеточной культуре.

В настоящее время в литературе растет число сообщений о случаях резистентности хламидий к антибактериальным препаратам (макролидам, тетрациклинам, фторхинолонам). При проведении микробиологического метода исследования возможно не только выделение чистой культуры возбудителя, определение антибиотикоустойчивости, но и индивидуальный подбор противохламидийной терапии (Савичева А. М., 1996; Сидорович С. Ю., 2001; Васильев М. М. и соавт., 2003).

#### Методы непрямого выявления *Chlamydia trachomatis*

Эта группа методов позволяет, с одной стороны, избежать ложноотрицательных результатов при прямых методах, а, с другой, — помогает в ряде случаев определить стадию и характер течения заболевания. Это особенно важно при восходящей и персистирующей инфекции, которая поддерживает хроническое течение болезни на протяжении многих месяцев и лет, и тем самым повреждает или разрушает ткани и органы (Михайличенко В. В. и соавт., 2000; Сидорович С. Ю. и соавт., 2001; Манзенюк И. Н., 2004). Кроме того, методы непрямого выявления бактерий особенно хороши при трудностях взятия материала для обнаружения антигена, например у детей.

В основе этих методов лежит выявление специфических антител, которые накапливаются в сыворотке крови и секретах инфицированного организма, в процессе иммунного ответа на внедрение возбудителя инфекционного заболевания. Антитела относятся к трем классам иммуноглобулиновых молекул: М, G и А. Накопление антител каждого из этих классов происходит через разные промежутки времени от начала иммунного ответа и зависит от характера инфицирования (первичное или вторичное). При первичном инфицировании сначала

появляются антитела класса М, затем — G, и в последнюю очередь — А. По мере угасания иммунного ответа снижение концентрации (титра) антител каждого из классов происходит в той же последовательности. Иммунный ответ при повторном проникновении возбудителя характеризуется быстрым нарастанием титра антител классов G и А, и практически полным отсутствием антител класса М (Епифановский А. И., 2003; Латыпова М. Ф., 2003).

Считается, что результаты анализов на наличие антихламидийных IgM в крови не совпадают с клинической картиной. Выявление этих иммуноглобулинов диагностически является ценным лишь при обследовании людей, впервые заразившихся *Chlamydia trachomatis*. Другим фактором, ограничивающим практическое значение этого метода, является возможность возникновения перекрестной гуморальной реакции на присутствующие в организме *Chlamydia pneumoniae* (Михайличенко В. В. и соавт., 2000; Сидорович С. Ю. и соавт., 2001; Манзенюк И. Н., 2004). Наборы для определения IgM методом иммуноферментного анализа не обладают видовой специфичностью. Напротив, обнаружение IgG и IgA имеет большую информативность. Для IgG к *Chlamydia trachomatis* установлены величины диагностических титров. По данным Сидоровича С. Ю. и соавт. (2001) определение антихламидийных IgG может считаться скрининговым исследованием, но по величине титра IgG диагноз ставить нельзя. Обнаружение антихламидийных IgG в крови независимо от их титра свидетельствует лишь о двух фактах:

1. Пациент болел хламидиозом и к моменту обследования излечился

или

2. Пациент какое-то время уже болеет хламидиозом.

Последнее можно доказать только выявлением у пациента возбудителя. Если в ПЦР и культуральном посеве хламидий не обнаруживаются, то даже высокий или, что еще важнее, возрастающий титр IgG не всегда является основанием для установления диагноза «хламидиоз». Увеличение титра более чем в 4 раза наблюдается редко, а изменения величины в 2 раза находится в пределах ошибки метода (Михайличенко В. В. и соавт., 2000; Сидорович С. Ю. и соавт., 2001; Манзенюк И. Н., 2004). В отличие от IgG, обнаружение в крови IgA к *Chlamydia trachomatis* позволяет поставить диагноз. Известно, что выявление антихламидийных IgA — это признак острого воспалительного процесса, вызванного хламидиями. Наличие IgA всегда сочетается с присутствием в крови IgG, хотя величина их соотношения мо-

жет быть различна. Наличие IgA в крови даже когда не удается обнаружить возбудителя в ПЦР и культуральным методом должно расцениваться как проявление активно протекающего хламидийного процесса (Михайличенко В. В. и соавт., 2000; Сидорович С. Ю. и соавт., 2001; Манзенюк И. Н., 2004).

Выбор метода диагностики урогенитального хламидиоза определяется несколькими соображениями, важнейшими из которых являются чувствительность, специфичность, стоимость и пропускная способность метода. Специфичность не представляет особой проблемы, так как все обычно используемые методы имеют высокую (не менее 90,0%) специфичность, если применяются надлежащим образом (хотя для ИФА подобная степень специфичности достигается при использовании в сочетании с подтверждающим тестом). Реакции репликации нуклеиновых кислот отличаются тем, что их, обычно высокая, специфичность может снижаться при загрязнении материала, дающем ложноположительные результаты. Повторная диагностика решает эту проблему лишь частично, так как не исключает микробную контаминации полностью. И наоборот, отрицательный результат при повторном исследовании не обязательно означает загрязнение материала, так как при малом числе молекул-«мишеней» в образце положительный результат может не воспроизводиться из-за малой концентрации молекул в материале. Рутинный статистический анализ характера распределения положительных результатов помогает оценить достоверность полученных данных и должен проводиться до опубликования результатов исследования.

## 2. Подходы к антимикробной терапии урогенитального хламидиоза и характеристика основных антибактериальных препаратов, применяемых в лечении хламидийной инфекции и механизмы их действия на бактериальную клетку

Жизненный цикл хламидий изучен достаточно хорошо. Он состоит из смены двух фаз — метаболически неактивных внеклеточных инфекционных элементарных телец (ЭТ) и метаболически активных неинфекционных внутриклеточных ретикулярных телец (РТ). Защищенная внутриклеточная среда, в которой хламидии метаболически активны, в сочетании с наличием метаболически инертной фазы в цикле развития позволяют этим микроорганизмам успешно противостоять как естественным защитным механизмам, так и проводимой антихламидийной терапии. Это означает, что полная эрадикация ХИ может более трудно осуществимой, чем принято считать. Этим также

объясняется все более широкое распространение бессимптомных и хронических рецидивирующих форм этой инфекции (*Делекторский В. В. и соавт., 1990; Брагина Е. Е. и соавт., 1995*).

Лечение любого пациента с клинически выраженной формой ХИ преследует две очевидные цели: микробиологическое и клиническое излечение. Однако во многих случаях ХИ течет бессимптомно, при этом сексуальные партнеры пациентов могут и быть, и не быть инфицированы. И именно практика лечения бессимптомных пациентов или контактных лиц диктует необходимость в безопасных и эффективных способах лечения с минимальным числом побочных эффектов.

Сложности терапии хламидийной инфекции обусловлены биологическими особенностями возбудителя — *Ch. trachomatis*. Располагаясь внутриклеточно во включениях, окруженных наружной мембраной клетки-хозяина, высокоинфекционные элементарные тельца недоступны для вредных им веществ (включая антибактериальные препараты) и не испытывают никаких агрессивных влияний антител или других защитных факторов организма. Даже те антибиотики, которые проникают внутриклеточно, как правило, концентрируются в лизосомах, т. е. бездействуют за трехслойной мембраной лизосом, поскольку хламидии имеют уникальное свойство блокировать механизм лизосомного слияния с мембраной включения, препятствуя, таким образом, и фагоцитарному киллингу, и воздействию антибиотиков (*Глазкова Л. К., Герасимова Н. М., 1996*).

Элементарные тельца, попавшие в межклеточные пространства, фагоцитируются чувствительными клетками неодновременно. Поэтому микроколонии хламидий в различных клетках находятся на разных стадиях развития. Некоторые ЭТ могут определенное время сохраняться в межклеточных пространствах нефагоцитированными. Это обстоятельство имеет чрезвычайно важное значение для понимания ограниченных возможностей антибактериальной терапии урогенитального хламидиоза. Дело в том, что спороподобные метаболически малоактивные элементарные тельца, располагаясь в межклеточных пространствах, мало подвержены влиянию препаратов, способных разрушить микроколонии хламидий в клеточных культурах. Даже антисептические препараты, используемые для профилактики классических венерических инфекций, не достаточно эффективны при хламидийной инфекции. Так, по данным *Машкиллейсона А. Л. (1990)*, оказалась бесполезной профилактика урогенитального хламидиоза 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата (Гибитана) и некоторыми другими

небарьерными средствами, эффективными при сифилисе, гонорее, трихомониазе.

Чувствительными для антибактериальных препаратов являются только ретикулярные тельца в период активной жизни, но именно в это время они находятся за мембраной включений.

Важным фактором в патогенезе хламидийной инфекции принято считать ее персистенцию, т.е. постоянное нахождение хламидий внутри клетки-хозяина без выявленного роста и размножения. Это обусловлено особыми взаимоотношениями возбудителя с макроорганизмом в связи с неудачами предшествующего лечения, нарушением иммунного статуса и регуляторных факторов иммунной системы (снижение общего количества Т- и В-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса,  $\gamma$ -интерферона и др.) (*Борисенко К. К., 1997*).

Противомикробные препараты могут вызвать нарушение стадийности развития хламидий. Именно в этом многие авторы видят причину персистенции и рецидивирования хламидийной инфекции (*Biythe M. J., 1992*). Медиаторами персистенции хламидий могут быть пенициллин, хлортетрациклин, левомицетин, способные ингибировать внутриклеточный цикл развития хламидий. Прервать дифференцировку ретикулярных и элементарных телец способен также эритромицин. При этом формируются элементарные тельца, диаметр которых в 2 раза меньше типичных (*Кисина В. И. и соавт., 2003; Брагина Е. Е., 2004*). Менять морфологию хламидий и цикл их развития в культурах клеток, приводя к развитию персистентных форм, могут и сульфаниламиды, а также цефалоспорины первого и второго поколений. По данным *Керсичной В. И. (1997)*, «подавляющее дифференциацию хламидий воздействие различных классов антибактериальных препаратов зависит от их концентрации и от стадии развития микроорганизма, на которой произошел контакт с данным антибиотиком. Временное краткосрочное подавление хламидийной инфекции может произойти из-за неадекватных режимов антибиотикотерапии либо нерациональной дозы или длительности терапии». При персистирующей хламидийной инфекции хламидии не реагируют на антибиотик так, как нормальные, циклично развивающиеся формы возбудителя. Предполагается, что причина этого может заключаться в снижении количества основного белка наружной мембраны (МOMP) хламидий. В отсутствие МOMP гидрофильные молекулы, включая многие антибиотики, могут не транспортироваться внутрь хламидийной клетки.

Таким образом, антибактериальная терапия у больных урогенитальным хламидиозом нередко приводит не к ликвидации инфекционного агента, а лишь к стиханию клинических проявлений, к переводу манифестного процесса в малосимптомный, субклинический или латентный хламидиоз (бессимптомное носительство хламидий). Такие люди не считают себя больными и служат резервуаром хламидийной инфекции: кроме того, у этих пациентов возбудители могут приобретать резистентность к тетрациклину, рифампицину и другим препаратам (Кисина В. И., 1997).

Одним из главных и широко дискутируемых вопросов остается вопрос о продолжительности и видах терапии, а также вопрос об эффективности лечения урогенитального хламидиоза. Поскольку хламидии — внутриклеточный паразит, то выбор антибактериальных препаратов, активных в отношении этого микроорганизма ограничивается только теми, которые способны накапливаться внутриклеточно. К таким препаратам относятся тетрациклины, макролиды и фторхинолоны.

Первыми наиболее эффективными антибиотиками в лечении хламидий оказались тетрациклины. В качестве этиотропных препаратов для лечения хламидиоза рядом отечественных и зарубежных авторов рекомендуется использование препаратов тетрациклинового ряда.

**Тетрациклины** являются антибиотиками широкого спектра действия, на хламидии они действуют бактериостатически. В основе их антибактериального действия лежит подавление синтеза белка и нуклеиновых кислот, влияние на активность собственных ферментов хламидий и индуцированных клеточных ферментов, нарушение энергетического баланса в системе возбудитель — клетка хозяина. С новых позиций — эффективность тетрациклинов объясняется их способностью генерировать *in vivo* свободные радикалы, обладающие бактерицидной активностью.

Бесспорно, признавая ведущую роль антибиотиков тетрациклинового ряда в этиотропной терапии урогенитальных хламидиозов, многочисленные исследователи не пришли еще к единому мнению относительно продолжительности курса терапии. Лишь при неосложненной хламидийной инфекции у мужчин и женщин эксперты ВОЗ (1988) считают достаточным 7-дневный курс лечения Тетрациклином по 2,0 г или Доксциклином по 0,2 г в сутки. Учитывая биологические особенности хламидий, ряд авторов указали на то, что этиотропная терапия урогенитального хламидиоза с применением антибиотиков тетрациклинового ряда требует больших доз препаратов (2,0 в сутки) и продолжительного срока лечения (14 — 21 день).

Машиллеисон А. Л. (1990) утверждал, что при урогенитальном хламидиозе у женщин, этиологическое и клиническое излечение препаратами Тетрациклина достигается реже, чем у мужчин: соответственно в 70% и 83 — 85% случаев. Делекторский В. В. и соавт. (1990) не отметили связи результатов лечения с полом больных, но подчеркивали, что при первом контроле через 2 — 10 дней после терапии в течение одного месяца хламидии у 96 — 98% больных не обнаруживались, но через 1 — 1,5 месяца у 30 — 40% больных мужчин они выявлялись вновь. Большинство зарубежных авторов повторное выявление хламидий через 1 месяц и позднее обычно объясняют реинфекцией. Борисенко К.К. с соавт. (1997) применяли отечественный Доксциклин в терапии больных урогенитальным хламидиозом. Данный препарат назначали пациентам с неосложненным хламидиозом по 0,1 г 2 раза в сутки после еды в течение 7 дней, при осложненных формах в течение 14 дней (первая доза препарата составляла 0,2 г). После проведенного лечения этиологическое излечение достигнуто у 91,8% больных (Борисенко К. К. и соавт., 1997).

Теоретической основой лечения ХИ является понимание уникального репродуктивного цикла хламидий. Элементарные тельца трансформируются в ретикулярные тельца, РТ делятся и в конечном итоге дифференцируются снова в ЭТ, которые высвобождаются из клетки-хозяина при ее разрушении. Внутриклеточная метаболическая активность хламидий означает, что для достижения эффекта антибактериальной терапии должны создаваться достаточно высокие концентрации антибиотиков внутри клетки. Полный цикл развития хламидий занимает около 40 часов в культуре клеток; это означает, что антибактериальная терапия должна проводиться длительным курсом (более 5 дней), либо должна достигаться высокая внутриклеточная концентрация при однократном приеме антибиотика (Carlin E. M. et al., 1996).

Тетрациклины, азитромицин, офлоксацин и эритромицин, применяемые для лечения ХИ, нарушают процессы синтеза белка хламидий.

В лабораторных условиях тетрациклины, эритромицин, некоторые фторхинолоны (особенно офлоксацин) и азитромицин обладают ярко выраженной способностью подавлять рост хламидий в культуре клеток (Weber J. T., 1995; Jones R. B., 1991). В меньшей степени эта способность выражена у сульфаниламидов и клиндамицина. Пенициллин и ампициллин угнетают размножение хламидий, но не обладают *in vitro* бактерицидным действием. Как свидетельствуют данные литературы, Цефалоспорины

относительно малоэффективны, а стрептомицин, гентамицин, неомицин, канамицин, ванкомицин, ристоцетин, спектиномицин и нистатин не достигают ингибирующих концентраций в отношении большинства бактерий и грибов (Jones R. B., 1991; Weber J. T., 1995).

Однако Reedy M. B. (1997) продемонстрировал, что трехдневный курс доксициклина в стандартной дозе (по 100 мг x 2 раза в день) по эффективности эквивалентен семидневному курсу доксициклина у женщин с неосложненным хламидийным цервицитом (по данным ПЦР-скрининга в течение 3 недель после окончания лечения).

Побочные эффекты доксициклина проявляются, в основном, со стороны желудочно-кишечного тракта: до 20,0% пациентов могут отмечать тошноту и рвоту. Кальций-, магний- и железосодержащие препараты не должны применяться одновременно с тетрациклинами, так как нарушают их всасывание. Прием пищи нарушает всасывание всех тетрациклинов, кроме миноциклина и доксициклина.

Прием доксициклина два раза в день характеризуется большей комплаентностью, чем четырехкратный прием.

Тетрациклины противопоказаны при вероятной или установленной беременности, а также детям до 8 лет, так как вызывают потемнение эмали зубов и нарушение роста развивающихся костей.

Доксициклин в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 7 дней — это стандартная терапия, с которой производится сравнение всех новых схем антибиотикотерапии ХИ (Weber J. T., 1995; Jones R. B., 1991).

Чувствительность хламидий к антибиотикам является достаточно стабильной их характеристикой. В 2000 году сообщалось только об одном небольшом клиническом исследовании антибиотической резистентности хламидий, проведенном в США (Bhullar V. B. et al., 2000).

**Отличительными чертами оптимальной терапии генитальной хламидийной терапии являются:**

- Процент микробиологической излеченности — не менее 95,0%.
- Эффективность в отношении и клинически выраженных, и бессимптомных форм инфекции.
- Безопасность в клинической практике.
- Простота дозирования (предпочтительно, однократный прием препарата).
- Минимальное влияние на образ жизни пациента.
- Минимум побочных эффектов.
- Безопасность применения при беременности.

— Экономическая выгода/низкая стоимость.

— Отсутствие последствий при случайном пропуске разового приема препарата (при курсовой терапии).

— Эффективность в отношении сопутствующей инфекции (например, гонореи).

**Макролиды.** Они являются бактериостатиками, нарушающими синтез белков бактериальной клетки.

**Азитромицин** быстро и в высоких концентрациях проникает внутрь клеток. После приема разовой дозы 500 мг период полувыведения препарата составляет около 60 часов; при этом поддерживаются концентрации активного вещества, в 3-10 раз превышающие минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) для *S. trachomatis*, на протяжении до 5 дней. Побочные эффекты наблюдаются редко; в частности, желудочно-кишечные расстройства встречаются менее чем у 10,0% пациентов. Лекарственные взаимодействия также менее выражены, чем у других макролидов.

Азитромицин весьма распространен в качестве «терапии одной дозы» у женщин и мужчин с неосложненной ХИ, а также при НГУ и для лечения контактных лиц. Информация по безопасности применения азитромицина у беременных скудна. Азитромицин может быть более эффективным у пациентов, плохо следующих врачебным рекомендациям. Исследования по соотношению стоимости и эффективности лечения азитромицином продемонстрировали, что однократный прием азитромицина предпочтительнее 7-дневного курса доксициклина. Carlin E. M. и Barton S. E. (1996) обнаружили, что мужчины с НГУ предпочитают однократный прием азитромицина 7-дневному курсу доксициклина; подобный подход к лечению одновременно является и более выгодным экономически, так как характеризуется меньшим процентом неудовлетворительных результатов лечения и меньшим числом визитов в клинику. Hillis S. D. и соавт. (1998) выявили сравнительно высокую эффективность однократного приема азитромицина (относительно 7-дневного курса доксициклина) в контролируемом рандомизированном исследовании, в которое были включены 196 женщин и их партнеров; проводился ПЦР-контроль излеченности через 4 недели после завершения курса терапии (Hillis S.D. et al., 1998). Неудовлетворительные результаты лечения в обеих группах наблюдались исключительно в тех случаях, когда женщины отличались неупорядоченным поведением, что обуславливало высокий риск реинфицирования.

Представитель новой подгруппы макролидных антибиотиков — азалидов Азитроми-

цин — считается за рубежом наряду с Доксациклином стандартом в лечении больных неосложненным хламидийным уретритом в однократной дозе 1,0 г. Азитромицин обладает способностью избирательно накапливаться в тканях (в концентрациях, которые в 10 — 100 раз выше, чем в сыворотке крови) и имеет пролонгированный период тканевого полувыведения (2 — 4 дня), то есть 5-дневный курс лечения позволяет поддерживать терапевтическую концентрацию препарата еще в течение 5 дней и более. Так, *Dajek Z.* (1996) при лечении 73 мужчин установил элиминацию хламидий у 96,0% пациентов.

Сообщения в нашей стране по использованию 1,0 г Азитромицина в лечении неосложненных форм урогенитального хламидиоза принадлежат *Машкиллейсону А. Л. и М.В. Гомбергу* (*Машкиллейсон А. Л., Гомберг М. А., 1982*). Однако, отмечаемая ими высокая этиологическая эффективность лечения, по данным последующих публикаций этих авторов, снизилась до 84,0% даже при остром процессе, что побудило их рекомендовать назначение Азитромицина в дозе 1,5 г (1-й день — 1,0 г, 2-й день — 0,5 г), что способствовало излечению 90,6% больных. При хроническом хламидиозе *К. К. Борисенко* (1997) рекомендовал следующую схему: 1-й день 1,0 г Азитромицина, 2 — 6-й день по 0,5 г в сутки или 1-й день 1,0 г, последующие 0,25 — 0,5 г 1 раз в сутки.

Несомненно, что при свежем инфицировании, остром и подостром течении хламидийного уретрита как моноинфекции доза Сумамеда 1,0 г вполне оправдана, отмечает в своих публикациях *Чеботарев В. В.* (1998). Однако, часто ли мы наблюдаем острое и подострое течение? По материалам отечественных и зарубежных авторов, подострое течение урогенитального хламидиоза наблюдается у 10,0 - 15,0% мужчин (*Скрипкин и соавт., 1996; Чеботарев В. В. и соавт., 1997*). *Martin D. H.* (1990) считал целесообразным для лечения урогенитального хламидиоза применять препараты из группы макролидов, основным представителем которых является Эритромицин — по 250 мг 4 раза в сутки в течение 21 дня или по 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 — 15 дней. *Havlichek D.H. et al.* (1990) назначая Эритромицин по 1,0 г 3 раза в день в течение 7 дней, уже к 3-му дню лечения отмечали исчезновение хламидий из посевов и соскобов, обработанных «хламидиозаймом» (ИФА), у 83,0% больных уретритом. В связи с этим авторы полагают возможным проведение более коротких курсов, чем стандартный 7-дневный. В то же время *Shubin S.V. et al.* (1992), лечившие 60 мужчин, больных реактивными артритом, отметили, что

хламидийная инфекция в мочеполовых органах не была подавлена у половины больных, получавших по 2,0 г Тетрациклина или Эритромицина в сутки в течение 6-ти недель, и у 11 из 25 больных, принимавших Эрацин по 1,2 г в сутки в течение 30 дней. Больным, у которых после лечения в клеточных культурах вновь были выявлены хламидии, назначали Азитромицин в курсовой дозе 6,0 — 9,0 г, причем этиологического излечения удалось достичь только в 60,0% случаев. *Машкиллейсон А. Л.* (1990) сообщил, что макролидный препарат Эрацин в дозе 0,4 г x 3 раза в сутки излечивает хламидийный уретрит за 3 дня. *Стагунский Л. С. и соавт.* (1991) наблюдали этиологическое излечение 97,0% больных хламидиозом при назначении макролидного препарата Джозамицина по 1,0 в сутки в течение 10 дней, а после однократного приема 1,0 Азитромицина этиологическое излечение было зарегистрировано у 85,0% больных.

Принимая во внимание плохую биодоступность Эритромицина (препарат легко разрушается соляной кислотой желудка, плохо всасывается, зависит от приема пищи), ускоренную фармакодинамику (короткий период полужизни, быстрая элиминация) и в связи с этим увеличенную кратность приема (4 раза в день по 500 мг), высокие суточные и курсовые дозы, нежелательное взаимодействие с другими препаратами (ацетилцистеином, линкомицином, теофиллином и их производными) и к тому же неприятный вкус и запах, исследователи стали применять для терапии урогенитального хламидиоза другие макролидные антибиотики. *Машкиллейсон А. М.* (1996) рекомендовал использовать Спирамицин при лечении больных с неосложненным хламидиозом по 3 млн ЕД 3 раза в сутки в течение 10 дней. Используя данную схему лечения *Аковбян В. А.* (1996) добился 100,0% этиологической излеченности у больных с неосложненным течением урогенитального хламидиоза. В то же время, *Алиев М. Б. с соавт.* (1997) применяя Спирамицин при лечении мужчин, больных урогенитальным хламидиозом, отметили клинико-микробиологическую излеченность у 85,7% пациентов при незначительных побочных явлениях (тошнота, чувство тяжести в желудке). *Короткий Н. Г. с соавт.* (1996) исследовали клиническую эффективность Спирамицина у мужчин с острым хламидийным уретритом. Полная клиническая и бактериологическая излеченность наблюдалась у 84,0% больных.

Рядом авторов из УрНИИДВиИ было проведено изучение этиологической эффективности препарата Рокситромицин у 40 женщин и 63 мужчин с урогенитальным хламидиозом.



Рокситромицин назначался по 150 мг х 2 раза в день в течение 21 дня. Эрадикация возбудителя отмечалась в 89,6% случаев у женщин и в 95,2% у мужчин (*Батыршина С. В. и соавт., 1997*).

Для изучения этиологической эффективности Спирамицина назначался беременным женщинам с хламидийной моноинфекцией (25 больных) в течение 10 дней по 3 000 000 ЕД х 3 раза в день и со смешанной инфекцией (74 больных), получавших лечение 14-дневным курсом по 3 000 000 ЕД х 3 раза в день. Оценка этиологической эффективности показала, что при назначении 10-дневного курса хламидии вновь обнаруживались в контрольном исследовании методом ПЦР у 3 (12,0%) из 25 женщин. Во второй группе после 14-дневной терапии с дополнительным введением зубитиков при контрольном исследовании вновь были обнаружены хламидии методом ПЦР только у 1 (1,35%) из 74 женщин (*Глазкова Л. К., Герасимова Н. М., Терешина Л. П., 1997*).

**Фторхинолоны.** Фторхинолоны, синтетические производные налидиксовой кислоты, являются бактерицидными антибиотиками, ингибирующими бактериальную ДНК-гиразу. Они различаются по своей антихламидийной активности. В клинических испытаниях оценивалась активность Офлоксацина, Левофлоксацина, Гретафлоксацина, Тровафлоксацина и Спарфлоксацина. Офлоксацин использовался в различных схемах лечения. Семидневные схемы его назначения (200 мг 2 раза в день или 400 мг 1 раз в день) высоко эффективны, а пятидневный курс дает только 20,0% положительных результатов. Нет информации о том, влияет ли случайный пропуск разовой дозы при приеме препарата один раз в сутки на эффективность терапии. В любом случае, Офлоксацин эффективен в отношении микоплазмы и гонококка, что делает этот, весьма дорогой, препарат выгодным по соотношению «цена-качество» в случае микст-инфекций (*Ziegler C. et al., 1992*).

Побочные реакции при приеме Офлоксацина встречаются редко. Неврологические расстройства, обычно ограничивающиеся головкружением и изменением настроения, описаны менее чем у 5,3% пациентов, принимавших Офлоксацин. Существует мнение, что фторхинолоны могут провоцировать развитие тендинитов, что может ограничивать их назначение подросткам. Взаимодействия с нестероидными противовоспалительными препаратами могут потенцировать развитие неврологических побочных реакций (*Ziegler C. et al., 1992*).

*Кисина В. И. с соавт. (1994), Дмитриев Г. А. с соавт. (1996), Зудин Б. И. с соавт. (1996), Чеботарев В. В. (1996)*, для терапии хламидийной инфекции использовали препараты фтор-

хинолоновой группы: Абактал, Ципринол, Пемфлацин, Ципробай, Таривид, Ломефлоксацин — эффективность которых в зависимости от характера течения процесса и пола больных была в пределах 72,7 — 96,3%. Основные преимущества фторхинолонов — прежде всего, это широкий спектр антимикробной активности, включая трудно подавляемые микроорганизмы, бактерицидное действие, включая покоящиеся клетки, активность внутри клетки, ингибирование ДНК-гиразы, широкое и быстрое распределение в организме (*Новолоцкая Т. И. и соавт., 1995*).

По данным *Koch C. et al. (1992)* антибактериальная концентрация Ципрофлоксацина внутри клетки в 6 — 7 раз превышает внеклеточную. Терапевтическая эффективность фторхинолонов при хламидийной и особенно смешанной хламидийной инфекции варьирует довольно значительно: она составляет 60,0 — 100,0% при применении Ципрофлоксацина, 67,3 — 91,2% при лечении Офлоксацином, 65,0 — 74,1% — Пемфлоксацином (*Koch C. et al., 1992*). При лечении 19 мужчин с осложненной хламидийной инфекцией (среди которых были и большие хроническим простатитом) Ломефлоксацином по 400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней *Машкиллейсон А. Л. и Гомберг М. А. (1995)* отметили элиминацию хламидий у 15 пациентов, а у 4-х больных успех терапии объясняли развитием персистентной хламидийной инфекции.

По данным *В. А. Игликова (1998)* комбинированная терапия (Эритромицин с Доксциклином) больных с хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта в течение 10 дней приводила к элиминации хламидий у 89,8% пациентов, а пульс-терапия (Доксциклин + Офлоксацин; Ровамицин + Ципрофлоксацин) у 91,7%. Таким образом, достоверная разница в эффективности лечения пульс-терапией и комбинированной отсутствует.

Офлоксин-200 применялся для лечения 253 пациентов с хламидийной инфекцией (159 женщин и 94 мужчины в возрасте от 20 до 49 лет). Офлоксин назначался по 300 мг х 2 раза в сутки в течение 14 дней в сочетании с системной энзимотерапией (Вобензим по 3 таблетки х 3 раза в день — 14 дней). Контроль излеченности проводился методами ПЦР и ИФА через месяц после окончания лечения. У 145 пациентов (65,9%) получены отрицательные результаты. У 58 больных (26,4%) — отмечена реинфекция, у 17 пациентов (7,7%) положительные результаты контрольных исследований интерпретированы как рецидив хламидиоза (*Глазкова Л. К., 2003*).

**Спарфлоксацин**, являясь дифторхиноло-

ном, более активен в отношении стафилококков, пневмококков, хламидий и микоплазм без существенных изменений активности в отношении грамотрицательных бактерий по сравнению с монофторхинолонами.

**Спарфлоксацин** *in vitro* проявляет антибактериальную активность в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, в том числе в отношении резистентных к бета-лактамам антибиотикам.

По данным УрНИИДВиИ (Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Скидан Н.И., 2003) **Спарфлоксацином (Спарфло)** было пролечено 32 пациента (мужчины) в возрасте от 18 до 36 лет с диагнозом: хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта (передний уретрит, торпидное течение), при этом другие ИППП у них отсутствовали.

Перед началом лечения всем пациентам проводилось обследование, которое включало в себя исследование соскобов слизистой оболочки половых путей методами ПИФ и ПЦР, определение антител к *S. trachomatis* методом ИФА. Контрольное исследование проводилось этими же методами через 30, 60 и 90 дней после окончания курса лечения.

**Спарфло** назначался по схеме: первый прием 400 мг (2 таблетки по 200 мг), затем по 1 таблетке (200 мг) 1 раз в сутки. Продолжительность терапии составила 10 дней.

Результаты 3-го контрольного исследования, проведенного через 3 мес после окончания терапии, подтвердили выводы о высокой эффективности препарата **Спарфло** в лечении урогенитального хламидиоза. Только у 1 больного были отмечены положительные результаты при использовании всех 3х методов идентификации возбудителя. У этого пациента констатирована персистенция хламидий, ему назначена дополнительная терапия иммунотропными препаратами.

Побочных явлений при лечении препаратом **Спарфло** не наблюдалось. Пациенты отмечали удобство назначения - 1 раз в сутки, и независимость от приема пищи.

Эффективность лечения оценивается как очень высокая и составляет 96,9%.

**Левофлоксацином** были пролечены 60 мужчин с хламидийными уретритами, простатитами и уретропростатитами в возрасте от 20 до 53 лет. Диагностика и контроль излеченности осуществлялись методом ПЦР. **Левофлоксацин** назначался по 500 мг х 1 раз в сутки в течение 10 дней. Эффективность лечения составила 98,0% (Зиганшин О. Р. и соавт., 2003). Применение **Моксифлоксацина (Авелокс)** по 400 мг х 1 раз в сутки в течение 15 дней привело к элиминации

хламидий у 90,0% пациентов (Степашко М. В. и соавт., 2003).

Однако, микробиологические и фармакологические исследования могут не отражать реальный клинической практики лечения пациентов. В случае ЗППП, социальное и сексуальное поведение пациентов может в значительной мере влиять на успех антибактериальной терапии. Успех антибактериальной терапии урогенитального хламидиоза во многом зависит от важности выявления сексуальных контактов, необходимость сексуального воздержания на период лечения и полного завершения курса терапии. Лечение должно быть эффективным, простым в применении, доступным по цене и с минимальными побочными эффектами. Выбранные антибиотики должны быть активны в отношении возбудителей других возможных сопутствующих инфекций (гонококка, микоплазмы, уреаплазмы).

Для женщин эффективность и безопасность антибиотиков особенно актуальны. Схемы лечения неосложненных случаев инфекции должны, тем не менее, быть эффективными и в отношении инфекций органов малого таза. Адекватное лечение ХИ особенно необходимо во время беременности для исключения возможности инфицирования плода в родах.

Проблема излеченности неосложненной ХИ, которая обычно протекает бессимптомно, особенно у женщин, усугубляется ранее низкой чувствительностью методов диагностики (антигенной либо бактериологической), использовавшихся в большинстве исследований и для выявления ХИ, и для контроля излеченности. Постоянно существует определенный процент неуспеха терапии, составляющий, независимо от выбора антибиотика, от 0 до 37,0%; даже азитромицин по данным ряда исследований оказался неэффективным в 15,0% случаев (Magid D. et al., 1996). Это может быть связано с низкой всасываемостью или биодоступностью препаратов либо с относительной или абсолютной резистентностью к терапии. Явный неуспех терапии, скорее всего, обусловлен реинфицированием вследствие сексуального контакта с нелеченым партнером, а не персистенцией первично выявленной инфекции. Многие методы контроля излеченности дают положительный результат в присутствии нежизнеспособных микроорганизмов и могут дать отрицательный результат, при повторном тестировании спустя определенный промежуток времени.

В идеале, методами контроля излеченности с высокой степенью чувствительности и специфичности должны выявляться активно размножающиеся микроорганизмы. За прошедшие 10 лет в исследованиях применялись реакции

репликации нуклеиновых кислот, однако, ПЦР и лигазная полимеразная реакция выявляют и жизнеспособные, и неживые хламидийные тельца, не улавливая различий между ними. Транскриптаза-опосредованная реакция репликации в настоящее время признается оптимальным методом контроля излеченности, но в большинстве клинических центров недоступна для применения.

Анализ литературных данных показал, что *S. trachomatis* играет самостоятельную этиологическую роль при воспалительных заболеваниях половых путей, обуславливая специфическое поражение данных органов. Значительная распространенность хламидийной инфекции в урогенитальном тракте приводит к тяжелым осложнениям со стороны органов репродуктивной системы, это требует как можно раннего выявления воспалительного процесса в данных органах.

Арсенал препаратов для этиотропной терапии хламидийной инфекции в последние годы расширяется, однако до настоящего времени нет единого подхода к терапии урогенитальной хламидийной инфекции, особенно ее осложненных форм течения, а также остается неоднозначной оценка клинической эффективности новых антибактериальных препаратов. Поэтому назначение плана лечения и выбор препаратов, несмотря на их солидный арсенал, является трудной задачей для клиницистов. Основным камнем преткновения в лечении урогенитального хламидиоза являются частые рецидивы. По данным авторов, применявших различные высокоактивные противохламидийные препараты, частота их колеблется от 2 до 50% и выше (Ильин И. И. и соавт., 1994; Машжилейсон А. Л. и соавт., 1994; Landers D. V. et al., 1993; Raulston J. E., 1994).

Таким образом, все вышеизложенное еще раз подтверждает, что на сегодняшний день, ни среди отечественных, ни среди зарубежных ученых не существует единого подхода к назначению препаратов и режима терапии при урогенитальной хламидийной инфекции. Отсутствует также и единый подход к оценке результатов этиологической эффективности при назначении антимикробных препаратов, а контроль излеченности проводится различными методами, что определяет необходимость в совершенствовании алгоритма применения методов исследования для установления диагноза урогенитального хламидиоза и решения вопроса об определении набора различных методов для контроля излеченности.

Все вышеизложенное и определило направление исследования, его цель и задачи.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительное исследование эффективности современных методов лечения урогенитального хламидиоза для разработки стандартных схем с учетом региональных особенностей чувствительности возбудителя.

## ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить результаты антибактериальной терапии урогенитального хламидиоза препаратами из группы тетрациклинов, макролидов и фторхинолонов.

2. Провести сравнительный анализ лабораторных методов диагностики урогенитального хламидиоза.

3. Определить роль метода культур клеток в диагностике урогенитального хламидиоза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 624 пациента, обратившихся за медицинской помощью в УрНИИДВиИ с целью обследования для диагностики инфекций урогенитального тракта. Из числа обследованных хламидиоз был выявлен у 98 пациентов (15,7%); у 44 мужчин и 54 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст составил  $29,3 \pm 1,7$  года). Диагноз устанавливался при выявлении хламидий методом ПЦР, ПИФ, положительных результатах серологического исследования методом ИФА, а также при использовании метода культуры на клетках McCoу.

## I. Клинические исследования

Оценивали данные анамнеза, субъективные и объективные проявления урогенитальной хламидийной инфекции с заполнением унифицированной карты.

Пациенты получали специфическую терапию тремя группами препаратов в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Группы больных были однородны по полу, возрасту, клинической форме заболевания.

Первую группу составили 33 (15 мужчин и 18 женщин) больных, получавших терапию препаратами тетрациклинового ряда. В данную группу вошло 7 (3 мужчины и 4 женщины) с неосложненным и 26 (12 мужчин и 14 женщин) больных с осложненным течением урогенитального хламидиоза. Вибрамицин получали 4 больных с неосложненным УГХ по 100 мг х 2 раза в сутки в течение 10 дней и 12 пациентов с осложненным течением УГХ по 100 мг х 2 раза в сутки в течение 20 дней;

Вторая группа — 33 (14 мужчин и 19 женщин) пациента, получавших терапию препаратами группы макролидов (Азитромицин, Джозамицин, Рокситромицин). В этой группе 5 (2 мужчины и 3 женщины) больных с неослож-

ненным и 28 (12 мужчин и 16 женщин) пациентов с осложненным течением урогенитального хламидиоза. Препарат Азитромицин назначался 3 больным при неосложненном течении хламидийной инфекции однократно в дозе 1,0 на курс лечения, 9-ти пациентам при осложненном течении УГХ в 1 — 7 — 14 день терапии, на курс лечения 3,0 г. Джозамицин получили 2 пациента с неосложненным течением УГХ по 500 мг х 3 раза в сутки в течение 10 дней, и 12 больных по 500 мг х 3 раза в день в течение 20 дней. Рокситромицин принимали 2 пациента с неосложненным УГХ по 150 мг х 2 раза в сутки в течение 10 дней и 7 больных с осложненным УГХ по 150 мг х 2 раза в сутки в течение 20 дней;

Третья группа — 32 пациента получали терапию препаратами фторхинолонового ряда (**Спарфлоксацин**, **Левифлоксацин**). В этой группе с неосложненным течением урогенитального хламидиоза было 5 (2 мужчины и 3 женщины) больных и 27 (13 мужчин и 14 женщин) пациентов с осложнениями. **Спарфлоксацин** принимали 3 пациента с неосложненным течением УГХ на первый прием 400 мг (2 таблетки по 200 мг), затем по 200 мг х 1 раз в сутки в течение 10 дней, и 15 больных с осложнениями по схеме - первый прием 400 мг 92 таблетки по 200 мг), затем 200 мг х 1 раз в сутки в течение 20 дней. Левифлоксацин получали 2 пациента с неосложненным течением УГХ по 250 мг х 1 раз в сутки в течение 10 дней и 12 больных с осложненным течением УГХ по 250 мг х 1 раз в сутки в течение 20 дней.

Наблюдение за больными после завершения терапии по поводу урогенитального хламидиоза проводилось не менее 6 месяцев с трехкратным контролем эффективности лечения и с интервалом в один-два месяца

Критериями для оценки эффективности терапии урогенитального хламидиоза являлись динамика клинических проявлений, результаты серологического обследования и исследования препаратов слизистой оболочки мочеполювых путей методом ПЦР. Излечение констатировалась в случае, когда наблюдали купирование клинических симптомов, отсутствие *Chlamydia trachomatis* в исследуемом материале и негативацию или снижение титров антихламидийных антител (более чем в 4 раза) в сыворотке крови.

## II. Лабораторные исследования.

Для обнаружения ДНК *Chlamydia trachomatis* методом ПЦР использовали тест системы НПФ «Литех» (г. Москва), инструкция по применению набора реагентов рекомендована к утверждению экспертной комиссией Комитета

по новой медицинской технике МЗ РФ (*протокол № 3 от 18.03.96 г.*) и утверждена Министерством здравоохранения РФ 17.05.96 г. (ТУ 9398-405-17253567-96).

Антитела к видоспецифичным белковым антигенам *Chlamydia trachomatis* выявляли методом твердофазного иммуоферментного анализа с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), регистрационный номер 003237/01, лицензия № 15/0033-Л/02 до 18.07.07.

Проведение контроля качества диагностических исследований в лабораториях УрНИИД-ВиИ МЗ РФ в рамках Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований показало удовлетворительные чувствительность и специфичность используемых методов, со 100% совпадением результатов с данными экспертных лабораторий (*свидетельства № 06321-01/03, № 06323-01/03, № 06323-01/02*).

У 60 человек из числа лиц с подозрением на хламидийную инфекцию (неспецифическая симптоматика, не исключающая хламидийного поражения урогенитального тракта, при отрицательных результатах обследования на другие ИППП, указания на ранее перенесенный УГХ и обнаружение хламидий у половых партнеров) комплекс диагностических методов был дополнен микробиологическим исследованием. Выделение хламидий культуральным методом выполняли на клеточной линии McCoу, обработанной циклогексимидом, с обнаружением включений методом ПИФ («ХлМоноСкрин — 2», г. Москва, ФС 42-359598, регистрационное удостоверение Минздрава России 93/270/9). Положительным считали образец, в котором наблюдались хотя бы одно хламидийное внутриклеточное включение, результат считался отрицательным, если после третьего слепого пассажа возбудитель не обнаруживался.

Диагноз УГХ был установлен у 52 из указанных пациентов, из них в сроки 10 — 14 дней после окончания терапии проведен контроль лечения у 31 человека.

## РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ

### 1. Сравнительная эффективность антибактериальных препаратов при лечении урогенитального хламидиоза

На базе Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии Минздрава России проведено клинко-микробиологическое обследование 624 пациентов в возрасте от 17 до 52 лет обратившихся в клинику самостоятельно

или по направлению врачей дерматовенерологов кожно-венерологических диспансеров, гинекологов женских консультаций, урологов поликлиник г.Екатеринбурга, Свердловской, Пермской, Челябинской, Оренбургской и Тюменской областей. Из 624 обследованных пациентов уrogenитальная хламидийная инфекция выявлена у 98 (15,7%) больных при использовании различных лабораторных методов — ПИФ, ПЦР, ИФА и метод культур клеток.

Под нашим наблюдением находилось 98 пациентов (54 женщины и 44 мужчины) с уrogenитальным хламидиозом. Согласно МКБ X больные были разделены на 2 группы: с хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта — 17 (17,3%) (10 женщин и 7 мужчин) и с хламидийной инфекцией верхних отделов мочеполового тракта — 81 (82,4%) (44 женщины и 37 мужчин). Больные с хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта рассматривались нами как больные с неосложненным течением УГХ, а пациенты с хламидийной инфекцией верхних отделов мочеполового тракта как с осложненным течением УГХ. К осложнениям в уrogenитальном тракте у мужчин мы относили наличие у них хронического простатита, эпидидимита и орхита, а у женщин — эндометрита, сальпингита и оофорита.

При клиническом обследовании 98 пациентов с уrogenитальным хламидиозом мы оценивали данные анамнеза, субъективные и объективные проявления уrogenитальной хламидийной инфекции. При сборе анамнеза выяснилось, что длительность заболевания уrogenитальным хламидиозом к моменту обращения в клинику составляла от 2-х месяцев до 5-ти лет. Также отмечено, что 43 (43,9%) больных уже получали лечение по поводу уrogenитального хламидиоза различными препаратами, а у 55 (56,1%) пациентов хламидии были выявлены впервые.

У мужчин отмечались жалобы на зуд, жжение, рези в мочеиспускательном канале, скудные слизистые или слизисто-гнойные выделения из мочеполовых путей, частые позывы на мочеиспускание, боль в начале мочеиспускания, зуд в области половых органов, у женщин — жалобы на диспареунию, чувство дискомфорта и зуда в генитальной области, ноющие боли внизу живота. Однако у большей части обследованных — 64 (65,3%) больных субъективные ощущения в органах мочеполового тракта отсутствовали. При этом 3 (42,9%) мужчин из 7 с неосложненным течением уrogenитального хламидиоза предъявляли жалобы на слизисто-гнойные выделения из канала, зуд и жжение при мочеиспускании, а у 4 (57,1%) жалобы отсутствовали. Из 37 мужчин с осложненным течением уrogenитального хламидиоза жалобы со стороны мочеполовых органов

предъявляли 11 (29,7%) пациентов на слизистые или слизисто-гнойные выделения из канала, частые позывы и болезненность при мочеиспускании, боли внизу живота и в области промежности различного характера, а у 26 (70,3%) больных жалоб не было.

Из числа 10 женщин с неосложненным течением уrogenитального хламидиоза у 6 (60,0%) имелись жалобы на слизистые, слизисто-гнойные выделения, чувство дискомфорта и зуд в области гениталий, а 4 пациентки (40,0%) жалоб не предъявляли. Среди 44 женщин с осложненным течением уrogenитального хламидиоза жалобы имелись у 14 (31,8%) на чувство дискомфорта и зуд в области гениталий, слизистые или слизисто-гнойные выделения из половых путей, боли внизу живота и нарушения менструального цикла, а 30 (68,2%) пациентов жалоб активно не предъявляли.

Объективные клинические признаки воспалительного процесса в нижних отделах мочеполовой системы, обусловленные хламидийной инфекцией, имели различную, часто сочетанную локализацию (уретра, уретра и/или шейка матки, влагалище, вульва) у 33 (33,7%) больных и наблюдались в виде слизистых или слизисто-гнойных выделений из уретры и шейки матки, слипания губок уретры, отечности и гиперемии губок уретры, контактную кровоточивость при заборе патологического материала из шейки матки, псевдоэрозии шейки матки, болезненности при пальпации матки и ее придатков. У большинства пациентов — 65 (66,3%), объективные признаки воспалительного процесса в области гениталий отсутствовали или носили минимальный характер. При этом у 1 мужчины из 7 (14,3%) с неосложненным течением уrogenитального хламидиоза наблюдались слизисто-гнойные выделения из канала, гиперемия и отечность губок уретры, а у 6 (85,7%) больных объективные признаки воспалительного процесса мочеполового тракта не наблюдались. При осложненном течении уrogenитального хламидиоза у 13 (35,2%) из 37 мужчин наблюдались слизистые или слизисто-гнойные выделения из уретры, легкая гиперемия и слипание губок уретры, болезненность при пальпации предстательной железы и органов мошонки, контактная кровоточивость и изменения показателей секрета предстательной железы; у 24 (64,8%) отмечались минимальные признаки воспалительного процесса в области уrogenитального тракта в виде легкой болезненности при пальпации предстательной железы и органов мошонки, увеличения придатка яичка, изменения ультразвуковой картины предстательной железы.

Из 10 женщин с неосложненным течением уrogenитального хламидиоза клинические симптомы воспаления наблюдались у 3 (30,0%) па-

Таблица 1. Технологии терапии больных УГХ антибиотиками различных групп

Группы препаратов	Неосложненный УГХ (n=17)			Осложнённый УГХ (n=81)		
	Доза	Кратность	Длительность	Доза	Кратность	Длительность
<b>Тетрациклины</b>						
1. Вибрамицин	100 мг	2 раза в день	10 дней	100 мг	2 раза в день	20 дней
2. Юнидокс Солютаб	100 мг	2 раза в день	10 дней	100 мг	2 раза в день	20 дней
<b>Макролиды</b>						
1. Сумамед	—	однократно	1 раз в неделю	1,0 г	однократно	1–7–14 день
2. Рулид		2 раза в день	10 дней	150 мг	2 раза в день	20 дней
3. Джозамицин		3 раза в день	10 дней	500 мг	3 раза в день	20 дней
<b>Фторхинолоны</b>						
1. Спарфло	400 мг 200 мг	1 раз в день	10 дней	400 мг 200 мг	1 раз в день	20 дней
2. Таваник	250 мг	1 раз в день	10 дней	250 мг	1 раз в день	20 дней

циентов в виде незначительных слизисто-гнойных выделений из уретры и цервикального канала, слипания губок уретры и легкой гиперемии шейки матки, а у 7 (70,0%) клинические симптомы отсутствовали. При осложненном течении урогенитального хламидиоза у 16 (36,4%) из 44 женщин наблюдалось: гиперемия слизистой преддверия и губок уретры, слизистые или слизисто-гнойные выделения из влагалища и/или цервикального канала, гиперемия или эктопия слизистой оболочки шейки матки, выраженная болезненность при пальпации матки и придатков, изменения ультразвуковой картины органов малого таза (признаки подострого эндометрита, сальпингофорита, спаечный процесс, кистозные изменения яичников); у 28 (63,6%) женщин клинические проявления были слабо выражены: умеренная гиперемия слизистой оболочки урогенитального тракта, эндоцервицит, незначительные слизистые выделения из цервикального канала, легкая болезненность при пальпации матки и придатков, изменения ультразвуковой картины органов малого таза, характерные для хронического воспалительного процесса.

Исходя из задач исследования, нами была проведена сравнительная оценка результатов терапии больных урогенитальной хламидийной инфекцией. Современная антибиотико- и химиотерапия, назначаемая больным урогенитальным хламидиозом, позволяет добиться излечения большинства пациентов с неосложненным течением инфекционного процесса. Однако, антибактериальная терапия у больных с наличием осложнений в урогенитальном тракте нередко приводит не к ликвидации инфекционного агента, а лишь к стиханию клинических проявлений, к переходу манифестного воспалительного процесса в малосимптомный, субклинический или латентный хламидиоз, что затрудняет решение вопросов о выборе оптимальной схемы терапии и свидетельствует о том, что до настоящего времени остаются актуальными вопросы совершенствования как этиологической, так и патогенетической терапии, осуществляемых одновременно или поэтапно.

В связи с вышеизложенным, наш опыт назначения антибактериальных препаратов строился, прежде всего, на основании:

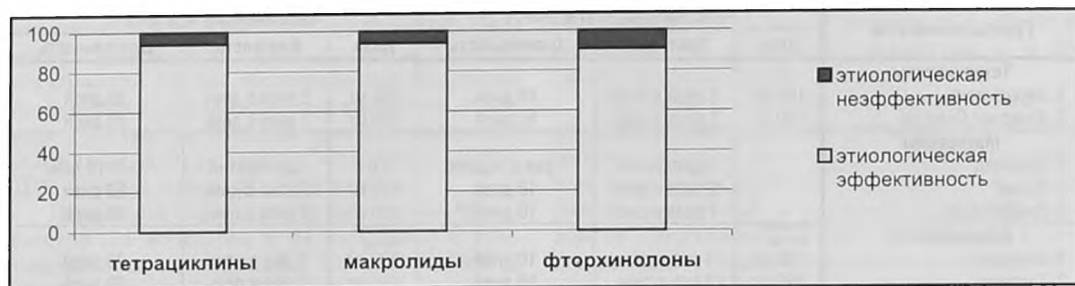
- определения длительности течения инфекционного процесса;
- определения степени клинической активности воспалительного процесса;
- уточнения характера возможных микробных ассоциаций, являющихся причиной воспаления в целях обоснования назначения препаратов, обладающих широким спектром действия, охватывающим как грамотрицательные, так и грамположительные патогенные микроорганизмы, в случае микстинфекций;
- постановки до начала терапии максимально точного топического диагноза;
- учета характера предыдущей терапии (в случае рецидива болезни);
- сведений о сопутствующей патологии;
- данных об обследовании полового партнера.

Оценка качества проводимой терапии определялась на основании исчезновения субъективных симптомов заболевания и клинических проявлений урогенитального хламидиоза у больных, а также на основании полученных отрицательных результатов лабораторных исследований — ПЦР, ПИФ и культурального метода проводимых через 4 недели после окончания приема антибиотиков; через 2 месяца после лечения определялись иммуноглобулины классов IgA и IgG к хламидиям в сыворотке крови. Контроль излеченности пациентов методом ИФА оценивался как положительный при 4-х кратном снижении уровня IgA и IgG в сыворотке крови после лечения.

В **первую группу** наблюдения были включены 33 пациента, получавших препараты из группы тетрациклинов. В данную группу входило 7 (3 мужчины и 4 женщины) пациентов с неосложненным течением УГХ и 26 (12 мужчин и 14 женщин) больных с осложнениями.

**Вторую группу** составили 33 пациента, которые получали препараты из группы макролидов. В эту группу вошли 5 (2 мужчины и 3 женщины) пациентов с неосложненным и 28 (12 муж-

Рисунок 1. Сравнительная этиологическая эффективность антибактериальных препаратов в терапии больных с УГХ



чин и 16 женщин) с осложненным течением УГХ.

В **третью группу** наблюдения были включены 32 больных, которые принимали препараты из группы фторхинолонов. В ее составе имелось 5 (2 мужчины и 3 женщины) больных с неосложненным и 27 (13 мужчин и 14 женщин) с осложненным течением УГХ.

Технологии антибактериальной терапии больных урогенитальным хламидиозом представлены в *таблица 1*.

Результаты лечения больных урогенитальным хламидиозом с наличием осложнений и без них в зависимости от используемых видов антибиотикотерапии, а именно при назначении препаратов из группы тетрациклинов, макролидов и фторхинолонов представлены на *рисунке 1*.

В целом эффективность применения тетрациклинов, макролидов и фторхинолонов можно оценить как высокую: от 93,9% до 90,6%.

Как следует из *рисунка 1* при использовании в лечении больных УГХ препаратов из группы тетрациклинов результаты этиологической излеченности наблюдались у 31 (93,9%) пациента, у 2-х (6,1%) зарегистрирована этиологическая неотлеченность. При этом, в группе больных с неосложненным течением УГХ (7 больных) этиологическая эффективность составила 100%, этиологическая неэффективность заболевания отмечена только у пациентов с осложненным течением УГХ. При тщательном сборе анамнеза после лечения выяснилось, что один из пациентов иногда забывал принимать антибактериальный препарат в связи с сильной загруженностью на работе. Характер работы так же не исключает употребления большим количеством спиртных напитков. По-видимому, нарушения в режиме терапии хламидийной инфекции привели к этиологической неэффективности. У второго пациента причину этиологической неэффективности установить не удалось, так как все указания со слов больного выполнялись строго по назначению врача. Данный пациент год назад уже получал терапию по урогенитальному хламидиозу. Возможно у него имелась хроническая персистирующая хламидийная инфекция.

При анализе данных больных, принимавших препараты из группы макролидов, получены аналогичные данные по эффективности терапии урогенитального хламидиоза, как при использовании препаратов тетрациклинового ряда. Так, этиологическая излеченность наблюдалась у 31 (93,9%) больных, а этиологическая неэффективность отмечена у 2-х (6,1%) пациентов.

При этом в группе пациентов с неосложненным течением УГХ (5 больных) этиологическая неэффективность заболевания наблюдалась у 1-го больного, и у 1-го пациента из группы с осложненным течением УГХ. Выяснение обстоятельств этиологической неэффективности лечения хламидийной инфекции УГТ побудило нас усомниться в качестве антибактериального препарата (оба пациента принимали Сумамед, купленный в аптечной сети г. Екатеринбурга).

Результаты терапии больных третьей группы показали, что этиологическая излеченность при приеме фторхинолонов наступила у 29 (90,6%) пациентов, а этиологическая неэффективность наблюдалась у 3-х (9,4%) больных. При этом в группе больных с неосложненным течением УГХ (5 пациентов) этиологическая эффективность составила 100%, а рецидив заболевания отмечен у 3-х в группе больных с осложненным течением УГХ. Анализируя результаты терапии больных, получавших лечение препаратами из группы фторхинолонов, выяснилось, что два пациента принимали антибиотик в течение 10 дней, а оставшиеся 10 дней терапии не принимали, объясняя это дороговизной получаемых препаратов, надеясь добиться излеченности при осложненном УГХ за 10 дней. Этиологическая неэффективность терапии третьего пациента, возможно, связана с реинфекцией, так как сам пациент не отрицает факт половых контактов без использования барьерных методов контрацепции.

Переносимость антибактериальных препаратов была оценена нами как отличная (отсутствие каких-либо побочных эффектов и осложнений) у 19 (57,6%) пациентов при лечении ан-

Таблица 2. Результаты клинико-этиологической излеченности при терапии больных УГХ антибиотиками различных групп

Результаты контрольного обследования	Количество пациентов (n=98)						Всего	
	I группа (n=33)		II группа (n=33)		III группа (n=32)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Клиническое излечение *	21	63,6	19	57,6	23	71,9	63	65,3
Этиологическое излечение	31	93,9	31	93,9	29	90,6	91	92,9

Примечание. \* отсутствие жалоб; регресс объективных симптомов

антибиотиками группы тетрациклинов, у 16 (48,4%) — при лечении макролидами и у 21 (65,5%) — при терапии фторхинолонами.

Хорошая переносимость препаратов (слабо выраженные диспепсические явления: тошнота, чувство дискомфорта в эпигастральной области, метеоризм, учащение стула) были у 10 (30,3%) в группе, получавшей тетрациклины, у 14 (42,4%) — получавшей макролиды и у 8 (25,1%) — получавших фторхинолоны.

Плохо переносили прием антибактериальных препаратов (выраженная тошнота, рвота, диарея, нарушение аппетита) 4 (12,1%) пациентов при использовании тетрациклинов, 3 (9,2%) пациентов при использовании макролидов и 3 (9,4%) — при приеме фторхинолонов; однако, со слов больных, курс лечения антибиотиками был проведен в полном объеме.

Таким образом, наши исследования показали, что препараты из группы тетрациклинов, макролидов и фторхинолонов дают высокий процент излеченности и могут использоваться для лечения больных с воспалительными процессами урогенитального тракта, обусловленными хламидийной инфекцией.

Наряду с этиологическим излечением (элиминация инфекционного агента) у больных УГХ во всех исследуемых группах мы наблюдали значительное уменьшение числа и выраженности субъективных ощущений (жалоб) и регресс основных клинических симптомов воспалительного процесса в урогенитальном тракте.

Нами определено, что субъективные ощущения и клинические проявления хламидийной инфекции урогенитального тракта уменьшались уже через 3-7 дней после начала антибиотикотерапии препаратами различных групп, что в среднем составило  $5,0 \pm 1,3$  дня. Полный регресс клинической симптоматики и исчезновение жалоб, что определялось нами как клиническое излечение, оценивались после окончания курса этиологической терапии. Результаты клинической и этиологической излеченности по группам представлены в таблице 2.

Анализ результатов клинической и этиологической эффективности проводимой проти-

воспалительной терапии показал, что клиническое излечение наблюдалось у 21 (63,6%) пациентов в I группе, у 19 (57,6%) второй группы и у 23 (71,9%) больных третьей группы. При этом нужно отметить, что у 3 (9,7%) второй группы и 1 (3,4%) больного третьей группы после элиминации хламидий сохранялись болевые симптомы при осмотре органов малого таза. Все эти пациенты были из группы с осложненным течением УГХ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что основные препараты для лечения УГХ оказываются эффективными при лечении неосложненных и осложненных форм УГХ, и дают высокий процент клинического (64,3%) и бактериологического (92,9%) излечения больных с хламидийной инфекцией.

Те пациенты, у которых не наблюдалась эрадикация возбудителя (7 больных), прошли повторный курс антибактериальной терапии, но уже препаратами из других групп. Двум пациентам, получавшим препараты тетрациклинового ряда и не отличившимся, были назначены макролиды, следующим двум, принимавшим макролиды — давали фторхинолоны, а третьим, принимавшим фторхинолоны — назначены тетрациклины, этиологическая излеченность после повторного курса терапии наступила у 6 из 7 больных (86,0%). При этом один пациент имел в конце лечения многократные незащищенные половые контакты с незнакомыми партнерами и злоупотреблял алкоголем. Этот случай, расцененный нами как реинфекция, не является основанием для суждения о неэффективности данного препарата из группы тетрациклинов.

Подводя итог сравнительной эффективности различных антибиотиков при лечении неосложненной и осложненной хламидийной инфекции, можно констатировать, что препараты из группы тетрациклинов, макролидов и фторхинолонов нового поколения в адекватных дозировках могут быть рекомендованы для внесения в протокол лечения больных с урогенитальной хламидийной инфекцией.



## 2. Сравнительный анализ методов лабораторной идентификации хламидийной инфекции

Особенности клинического течения урогенитального хламидиоза (отсутствие специфических, патогномоничных симптомов, стертость клинических проявлений) обуславливают значимость лабораторных методов исследования для установления диагноза и контроля эффективности терапии. На настоящий момент отсутствуют какие-либо строгие научно-обоснованные рекомендации по перечню необходимых лабораторных тестов и алгоритмам их использования. В научной литературе не прекращаются дискуссии по диагностической ценности используемых методов, проводится анализ объективных и субъективных причин «ложноположительных» и «ложноотрицательных» результатов.

Метод культуры клеток остается на сегодняшний день лидером по специфичности и «золотым стандартом» верификации диагноза урогенитального хламидиоза. Однако высокая себестоимость и необходимость значительных материальных и финансовых вложений, ограничивает внедрение его в практическую деятельность кожно-венерологических учреждений, так как не решен вопрос о клинической ценности и экономической целесообразности широкого использования данного теста.

Для определения места и значимости метода культуры клеток в первичной лабораторной диагностике УГХ проведено обследование 60 человек из числа лиц с подозрением на хламидийную инфекцию гениталий тремя видами тестов (метод культуры клеток, ПЦР, противохламидийные антитела), предпринят сравнительный анализ диагностической ценности методов.

Отрицательные результаты всех трех диагностических методов были получены у 6 (10,0%) обследуемых. У 54 человек (90%) были выявлены те или иные маркеры наличия урогенитальной хламидийной инфекции.

При сопоставлении результатов тестов были получены следующие данные. Одинаковые результаты исследования (положительные и отрицательные) отделяемого урогенитальных путей методом культур клеток и ПЦР получены у 47 (78,3%) человек.

Изоляция *Ch.trachomatis* на культуре клеток была получена у 42 из 54 (77,8%) обследуемых, имеющих какие-либо маркеры УГХ.

У 82,0% пациентов с положительными результатами при использовании метода культуры клеток, методом ПЦР присутствие хламидий также было подтверждено.

Положительный результат исследования на хламидии методом культур совпадал с выявлением диагностического титра антихламидийных антител, определенных методом ИФА у

75,9% обследованных больных.

При дифференцированном анализе ИФА по уровню различных классов антител удельный вес совпадений серологических тестов с прямыми методами выявления хламидий был ниже и существенно не различался в зависимости от используемого метода прямой детекции возбудителя. Положительные результаты метода культур и диагностически значимый уровень антител класса G совпали у 41,6% больных, а при исследовании антител класса А — у 30,0% больных. Сходные данные были получены и для ПЦР: с антителами класса G — совпадения в 45,0% случаев и 26,6% совпадений — при исследовании антител класса А.

Среди больных, у которых наличие хламидий было выявлено методом культур, сочетанные положительные ответы по 2 другим методам (ПЦР и ИФА) были получены у 54,0% пациентов, а у 46,0% результаты ПЦР и ИФА давали разнонаправленный ответ. Из этой группы больных у 23,0% пациентов при положительном результате метода культур были получены отрицательные результаты ПЦР исследования, однако у 6 из 7 указанных больных были выявлены высокие титры антител к хламидиям в сыворотке крови. Возможность получения ложноотрицательных результатов при ПЦР исследованиях обсуждается в литературе (Исаков В. А. 2000; Михайличенко В. В., Есипов А. С., 2000).

По мнению Михайличенко В. В. и соавторов (2000) в случае наличия у пациента клинической симптоматики заболевания, возможности повторного заражения после пролежного хламидиоза, при полигамном характере его сексуальных отношений, отрицательный результат, полученный методом ПЦР, не дает основания для «диагностического успокоения». В таких случаях получение ложноотрицательных результатов может быть обусловлено присутствием в анализируемых образцах ингибиторов полимеразной реакции (Black СМ., 1997) и представляется необходимым дополнительное обследование пациентов с применением других методов прямой детекции хламидий.

В то же время, у 6 больных при положительном результате обследования методом культур клеток антихламидийные антитела методом ИФА обнаружены не были. При изучении анамнеза и данных по обследованию половых партнеров у этих больных были установлены короткие сроки течения заболевания (от момента предполагаемого заражения до обращения к врачу для обследования проходило лишь несколько недель), чем возможно объясняется отсутствие специфических антител в сыворотке крови в диагностическом титре. Полученные результаты в целом согласуются с данными литературы (Савичева А. М. и соавт., 2000; Си-

дорович С. Ю., Латыпова М. Ф. и др., 2001; Сельков С. А., Есипов А. С., 2001) и свидетельствуют о высокой диагностической эффективности ПЦР метода и метода определения антихламидийных антител в сыворотке крови. Однако, в случае противоречивых данных, полученных при их проведении, в отдельных клинических ситуациях необходимо обследование больного с использованием метода культур клеток.

У 31 больного через 10-14 дней после окончания курса специфической терапии хламидиоза нами были проведены повторные комплексные обследования (метод культуры, ПЦР), из числа которых 18 женщин и 13 мужчин, с неосложненным (5 мужчин и 3 женщины) и осложненным (8 мужчин и 15 женщин) течением урогенитальной инфекции.

Методом культур клеток после лечения хламидии выявлены у 4 (12,9%) пациентов, из которых положительный результат ПЦР был получен в 2 случаях. При анализе клинических данных оказалось, что у обоих пациентов было осложненное течение УГХ, отмечался неполный регресс объективной симптоматики после проведения терапии, проведенной в одном случае препаратом тетрациклинового ряда, в другом — препаратом из группы фторхинолонов. Описанные клинические ситуации были расценены как клинико-этиологическая неэффективность терапии. У 2 других больных с выявлением возбудителя инфекции методом культуры клеток — ПЦР исследования были отрицательны. При этом обратная ситуация: обнаружение только ДНК *Ch.trachomatis* без изоляции самой бактерии на культуре клеток, в исследуемой группе больных не наблюдалась.

Полученный факт большей чувствительности культуральной диагностики при проведении контроля противохламидийной терапии в сравнении с ПЦР пока не имеет аргументированного объяснения и нуждается в дополнительном исследовании.

## Выводы

1. Наличие хламидий в отделяемом урогенитального тракта, определяемое методом культуры клеток, в 82,0% случаев сочеталось с положительным результатом ПЦР диагностики и в 75,9% случаев с выявлением в сыворотке крови антихламидийных антител методом ИФА.

2. Диагноз УГХ в большинстве случаев может быть подтвержден при комплексном обследовании, включающем исследование генитального отделяемого методом ПЦР и определение уровня антител к *Ch.trachomatis* классов G и A методом ИФА.

3. Диагностику хламидиоза методом культур клеток рационально проводить в случае противоречивости данных, полученных при об-

следовании методами ПЦР и ИФА, а также в отдельных клинических ситуациях:

— лицам, имеющим отрицательные результаты обследования с использованием ПЦР и антител к *Ch.trachomatis* классов G и A, при наличии у них клинической симптоматики поражения урогенитального тракта (при исключении у них других этиологических агентов) и положительных результатах обследования на хламидии полового партнера;

— решении вопроса о назначении повторного курса терапии лицам, ранее перенесшим УГХ, при отрицательных результатах ПЦР и/или наличии антител к *Ch.trachomatis* только класса G в стабильно высоких титрах;

— контроле эффективности терапии в ранние сроки после окончания курса.

3. Результаты изучения эффективности различных антибиотиков при неосложненном и осложненном урогенитальном хламидиозе показали высокую степень этиологической излеченности (тетрациклины — 93,6%, макролиды — 93,6%, фторхинолоны — 90,6%) при терапии больных урогенитальным хламидиозом.

4. Случаи этиологической неэффективности лечения фиксировались у больных с осложненным течением УГХ, были обоснованы нарушением технологии применения препаратов.

5. В случае отсутствия эрадикации возбудителя при первичной терапии, этиологическая излеченность достигалась при повторном лечении с назначением антибиотика другой группы из числа изученных.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРСПЕКТИВНОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Новые антибактериальные препараты из группы тетрациклинов, макролидов и фторхинолонов могут быть рекомендованы для включения в стандарты и протоколы терапии УГХ с последующим мониторингом эффективности технологий у больных с хламидийной инфекцией в различных клинических ситуациях.

2. Введение метода прямой детекции хламидий на культуре клеток целесообразно в условиях кожно-венерологических учреждений высокого квалификационного уровня, на базе которых проводится диагностика и лечение ИППП, оказывается консультативная помощь и проводится экспертная работа по контролю качества.

3. Рационально продолжить сравнительный анализ материалов по результатам диагностики УГХ с применением различных методов прямой, в том числе микробиологической, и не прямой детекции возбудителя с целью создания алгоритмов диагностического маршрута обследуемых на УГХ больных.

Список литературы находится в редакции