

©Л. Б. Маркін, О. В. Шахова, А. І. Попович

КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ РЕЦИДИВУЮЧОГО ХРОНІЧНОГО ГЕНІТАЛЬНОГО ХЛАМІДІОЗУ*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ РЕЦИДИВУЮЧОГО ХРОНІЧНОГО ГЕНІТАЛЬНОГО ХЛАМІДІОЗУ. В статті представлені результати застосування імуномодуючого препарату Новірін при лікуванні рецидивуючого хронічного генітального хламідіозу. Встановлено, що сприятливий вплив Новірину на неспецифічну реактивність організму сприяє підвищенню ефективності комплексної терапії хламідійної інфекції.

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА. В статье представлены результаты применения иммуномодулирующего препарата Новирин при лечении рецидивирующего хронического генитального хламидиоза. Установлено, что благоприятное влияние Новирин на неспецифическую реактивность организма способствует повышению эффективности комплексной терапии хламидийной инфекции.

COMPLEX THERAPY OF CHRONIC RECURRENT GENITAL CHLAMYDIAN INFECTION. The article presents the results of use an immunomodulatory preparation Novirin for the treatment of recurrent chronic genital chlamydian infection. Found that the beneficial effect Novirin on nonspecific reactivity increases efficiency adjuvant therapy of chlamydial infection.

Ключові слова: генітальний хламідіоз, неспецифічна реактивність, Новірін.

Ключевые слова: генитальный хламидиоз, неспецифическая реактивность, Новирин.

Key words: genital chlamydian infection, nonspecific reactivity, Novirin.

ВСТУП. Інфекція, викликана *Chlamydia trachomatis*, вважається найбільш розповсюдженою зі всіх інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), однак реальна частота та розповсюдженість захворювання залишаються невідомими [5]. Згідно даних ВООЗ, щороку в світі реєструється майже 100 млн нових випадків інфікування *Chlamydia trachomatis* [12], але реальна кількість щонайменше вдвічі більша, оскільки 70-90% первинних епізодів хламідійної інфекції нижніх відділів урогенітального тракту у жінок мають безсимптомний перебіг і тому залишаються не діагностованими [10, 11, 6]. Близько 10-15% нелікованих випадків хламідійної інфекції призводять до клінічно діагностованих випадків запальних захворювань органів малого тазу, в тому числі трубного непліддя [4, 9]. За останні 10 років відзначається зростання частоти генітального хламідіозу (ГХ), що пов'язано не тільки з особливостями сексуальної поведінки, яка призводить до збільшення частоти ІПСШ, але й з удосконаленням методів діагностики латентних інфекцій [8].

Збудник хламідіозу - *Chlamydia trachomatis* серотипів D-K, облигатний внутрішньоклітинний паразит, має в структурі ДНК та РНК, клітинна оболонка відповідає грамнегативним бактеріям, здатний до бінарного поділу в процесі розмноження, чутливий до антибіотиків; для нього властиві висока контагіозність та виражений тропізм до циліндричного епітелію, що обумовлює розвиток ендocerвіциту. Хламідії мають унікальний життєвий цикл розвитку, який необхідно враховувати при виборі медикаментозної терапії та визначенні тривалості лікування [2]. Цикл розвитку хламідій представлений двома клітинними формами: високоінфекційними, які не проявляють метаболічну активність елементарними тільцями та репродуктив-

ними внутрішньоклітинними ретикулярними тільцями. Внутрішньоклітинний цикл розвитку хламідій (перехід елементарних тілець в ретикулярні та навпаки) займає 24-72 години; потім уражена клітина руйнується, внаслідок чого в міжклітинний простір потрапляє велика кількість новоутворених елементарних тілець, які здатні інфікувати нові клітини. Хламідії можуть трансформуватися в L-форми, при цьому відбувається зміна антигенних властивостей поверхневих структур і цитоплазматичної мембрани, що робить збудник невразливим до раніше утворених імунною системою специфічних антитіл [7]. Саме L-подібна трансформація збудника лежить в основі механізму розвитку персистуючої форми хламідійної інфекції, що призводить до хронічного або безсимптомного перебігу інфекції. Імунна відповідь на початковій стадії хламідійної інфекції здійснюється поліморфно-ядерними лімфоцитами та В-лімфоцитами, однак провідну роль мають Т-хелпери, які активують фагоцитарну реакцію макрофагів [1].

Характерною рисою хламідійної інфекції є зміна функціональної активності імунної системи з розвитком сенсibiliзації, бактеріальна інтоксикація, дисбактеріоз [3]. Тривала антигенна стимуляція імунної системи, алергізація організму, а також відсутність етіотропної терапії створюють основу для хронізації процесу з періодичними загостреннями. Пригнічення як клітинного, так і гуморального імунітету, яке спостерігається при хламідіозі, передбачає застосування імуномодуляторів та засобів, що підвищують неспецифічну реактивність організму.

У відповідності до методичних рекомендацій «Сучасна діагностика, профілактика та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом» (Київ, 2004), при наявності ГХ проводяться тривалі (до 14 днів) курси

антибактеріального лікування з використанням імуностимуляторів та антимікотичних препаратів.

Враховуючи вищезгадане, уявилося доцільним при терапії рецидивуючого ГХ застосувати новий засіб імуномодулюючої дії Новірин у поєднанні з проведенням короткотривалого антибактеріального лікування.

Діюча речовина препарату Новірин – інозин пранобекс чинить пряму противірусну та імуномодулюючу дію. Імуномодулюючий ефект обумовлений впливом на Т-лімфоцити (активізація синтезу цитокінів) та підвищенням фагоцитарної активності макрофагів. Під впливом препарату посилюється диференціація пре-Т-лімфоцитів, стимулюється індукована мітогенами проліферація Т- і В-лімфоцитів, підвищується функціональна активність Т-лімфоцитів, у тому числі їхня здатність до утворення лімфокінів, нормалізується співвідношення між субпопуляціями Т-хелперів та Т-супресорів (відновлюється імунорегуляторний індекс CD4/CD8). Препарат значно посилює продукцію інтерлейкіну-2 лімфоцитами, стимулює активність натуральних кілерів (NK-клітин), підвищує активність макрофагів до фагоцитозу, процесингу та презентації антигену, що сприяє збільшенню антитілопродукуючих клітин в організмі вже з перших днів лікування. Новірин стимулює також синтез інтерлейкіну-1, мікробіцидність, експресію мембранних рецепторів та здатність реагувати на лімфокіни та хемотаксичні фактори.

Мета дослідження оцінити ефективність лікування хронічного рецидивуючого ГХ у жінок із застосуванням імуномодулюючого препарату Новірин.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Під спостереженням перебувало 60 жінок з верифікованим ГХ. Пацієнткам проводилося мікробіологічне дослідження (мікроскопія вагінальних мазків, фарбованих за Грамом, проводився аміно-тест, визначення рН вагінального вмісту), при виявленні III - IV ступеня чистоти вагінального вмісту проводилося його культуральне дослідження з визначенням видової належності мікроорганізмів та їх чутливості до антибактеріальних препаратів.

Діагностика та контроль ефективності лікування ГХ базувалася на імуноферментному визначенні рівня IgA, IgM, IgG та їх авідності, ідентифікації ДНК *Chlamydia trachomatis* в матеріалі з цервікального каналу і уретри методом ПЛР.

Всім пацієнткам проводилося розширене кольпоскопічне дослідження з нанесенням на шийку матки 3% розчину оцтової кислоти та пробою Шиллера. Всім хворим після постановки кольпоскопічного діагнозу і його клінічної форми була проведена цитологічна верифікація.

Залежно від обраного методу лікування ГХ пацієнтки були розділені на дві статистично достовірно ідентичні групи: у групі А (30 пацієнток) етіотропна терапія хламідіозу проводилася з використанням напівсинтетичного макролідів кларитроміцину (внутрішньо по 250 мг 2 рази на добу протягом 14 діб), імуностимулятора циклоферона (дом'язово по 250 мкг через день №5) та антимікотичного препарату флуконазолу (внутрішньо по 50 мг через день №5); в групі В (30 пацієнток) призначали кларитроміцин (внутрішньо по 250 мг 2 рази на добу протягом 7 діб) і Нові-

рин (внутрішньо по 1000 мг 3 рази на добу протягом 14 днів).

Всім пацієнткам проводилася санація піхви відповідно до виділеної супутньої мікрофлори.

Контроль терапії ГХ проводився на підставі динаміки клінічної симптоматики, а також методом ПЛР дослідження матеріалу з цервікального каналу через 4 тижні після закінчення терапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Вік пацієнток був від 18 до 36 років. Всі обстежені жінки жили регулярним статевим життям. Ранній початок статевого життя (до 15 років) відзначено більш ніж у 40% пацієнток, середній вік початку статевого життя склав в середньому $17,2 \pm 1,3$ років. Більше 5 статевих партнерів за період статевого життя мали 23 (38,3 %) жінок. Інфекційно-запальні захворювання уrogenітального тракту в анамнезі відзначали 42 (66,7 %) пацієнток, при цьому 25 (41,7 %) проходили лікування неодноразово.

Середня тривалість менструального циклу у жінок склала $26,8 \pm 3,5$ дні, тривалість менструацій - $5,9 \pm 1,3$ дні. Порушення менструальної функції (по типу гіперполіменореї, ановуляції) були в анамнезі у 24 (40,0 %) хворих. Звертав увагу високий відсоток пацієнток з патологією шийки матки в анамнезі - 35 (58,3 %), 26 (43,3 %) пацієнток отримували лікування. Аналіз репродуктивної функції виявив, що у 39 (65,0 %) жінок в анамнезі були пологи. Аборти в анамнезі мали місце у 32 (53,3 %) пацієнток, у 2 (3,3 %) – діагностовано непліддя.

Причиною звернення до жіночої консультації у 29 (48,3%) пацієнток була зміна характеру вагінальних виділень і поява у зв'язку з цим такої клінічної симптоматики як свербіж, відчуття дискомфорту в піхві (у 11 (18,3 %) пацієнток у поєднанні з дизурією). У 22 (36,7 %) пацієнток причиною звернення стала наявність патології шийки матки. Причиною звернення 8 (13,3 %) пацієнток стало бажання пройти плановий профілактичний огляд.

Мікроскопія вагінальних виділень дозволила встановити наявність у 47 (78,3 %) пацієнток III-IV ступеня чистоти вагінального вмісту. Наявність запального процесу в піхві супроводжувався збільшенням кількості злущених клітин епітелію, що свідчить про альтеративні процеси; збільшенням кількості лейкоцитів у вагінальних виділеннях, різким зниженням кількості *Lactobacillus spp.*; підвищенням рН піхвового вмісту > 4,5. У 19 (63,3 %) пацієнток групи А і 18 (60,0 %) групи В мікробний склад піхвового вмісту був змішаний. Культуральне дослідження виявило домінування *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Enterococcus*, *Escherichia coli* і *Candida albicans*. *Lactobacillus sp.* хоча і визначалися в мікробному спектрі у 15 (50,0 %) пацієнток групи А і 14 (46,7 %) пацієнток групи В, однак не були домінуючою мікрофлорою. У 11 (36,3 %) пацієнток групи А і 10 (33,3 %) пацієнток групи В встановлено наявність бактеріального вагінозу (табл. 1). Отримані результати бактеріологічного обстеження пацієнток підтвердили наявність мікробних асоціацій в піхвовому вмісті, обумовлені спільністю шляхів передачі при ІПСШ, та поєднання уrogenітального хламідіозу з бактеріальним і кандидозним кольпітом.

Таблиця 1. Аналіз результатів мікроскопії вагінальних виділень у жінок

Показник	Група А (n = 30)		Група В (n = 30)	
	n	%	n	%
Велика кількість епітеліальних клітин	24	80,0	23	76,7
Лейкоцити:				
поодинокі	6	20,0	7	23,3
до 10 в полі зору	5	16,7	4	13,3
1/2 поля зору	12	40,0	11	36,7
все поле зору	7	23,3	8	26,7
Грампозитивні палички	22	73,3	18	60,0
Грампозитивні коки	17	56,7	20	66,7
Грамнегативні коки	15	50,0	12	40,0
Гриби роду Candida	5	16,7	7	23,3
Lactobacillus sp.	15	50,0	14	46,7
Змішана флора	19	63,3	18	60,0
Позитивний аміний тест	11	36,3	10	33,3
Виявлення «ключових клітин»	10	33,3	9	30,0
pH піхвового вмісту :				
< 4,5	8	26,7	9	30,0
> 4,5	22	73,3	21	70,0

У 8 пацієнок (13,3 %) з дизурією при клінічному дослідженні сечі встановлено збільшення кількості лейкоцитів (до 10-15 в полі зору), наявність слідів білка. Бактеріологічне дослідження сечі тільки у 2 (3,3 %) пацієнок виявило наявність бактеріальної флори: Staphylococcus ep. і Escherichia coli ($> 10^2$ КУО).

При огляді шийки матки в дзеркалах і подальшому кольпоскопічному дослідженні встановлено наявність у 16 (53,3 %) пацієнок групи А і 17 (56,7 %) пацієнок групи В наявність фонові патології ектоцервікса. Фонова патологія ектоцервікса у більшості пацієнок супроводжувалася ознаками ендоцервіциту. Як самостійна патологія при незміненому ектоцервіксі ендоцервіцит спостерігався у 13 (43,3 %) пацієнок групи А і 10 (33,3 %) пацієнок групи В (табл. 2).

Ендоцервіцит характеризувався набряком і гіперемією епітелію навколо зовнішнього зіву шийки матки, який утворював червоний віночок, в підслизовій тканині визначалися розширені судини, проба

Шиллера виявляла йоднегативні зони біля входу в цервікальний канал.

Результати імуноферментного визначення IgM, IgA, IgG, виявлення ДНК Chlamydia trachomatis методом ПЛР з цервікального каналу і уретри дозволили встановити, що у всіх пацієнок мала місце хронічна хламідійна генітальна інфекція (табл. 3).

В результаті проведеного лікування, як у групі А, так і в групі В вже через 5 днів від початку терапії зазначено зменшення такої симптоматики як дизурія, свербіж і відчуття дискомфорту в піхві. Ознаки ендоцервіциту зникли у 12 з 13 пацієнок - (92 %) групи А, і у 9 з 10 - (90 %) групи В. Проведене лікування сприяло відновленню I - II ступеня чистоти вагінального вмісту у 27 (90,0 %) пацієнок групи А та у 28 (93,3 %) пацієнок групи В. Специфічне контрольне обстеження, спрямоване на виявлення ДНК Chlamydia trachomatis методом ПЛР через 4 тижні показало, що збудник був відсутній у 25 (83,3 %) пацієнок групи А та у 29 (96,7 %) пацієнок групи В.

Таблиця 2. Патологія шийки матки, виявлена у обстежених пацієнок

Патологія шийки матки	Група А (n = 30)		Група В (n = 30)	
	n	%	n	%
Ектопія з доброякісною незакінченою зоною трансформації	13	43,3	11	36,7
Ерозований ектропіон	2	6,7	1	3,3
Справжня ерозія	2	6,7	3	10,0
Ендоцервіцит	13	43,3	10	33,3

Таблиця 3. Діагностичні критерії оцінки варіантів перебігу ГХ у обстежених пацієнок

Варіант перебігу	Результати ІФА і ПЛР	Група А (n = 30)		Група В (n = 30)	
		n	%	n	%
Реактивізація хронічної інфекції	наявність IgM (короткочасне), IgA, наростання IgG за рахунок низькоавідних, ПЛР позитивна	7	23,3	7	23,3
	наявність тільки наростаючих IgG, за рахунок низькоавідних, ПЛР позитивна	7	23,3	8	26,7
Хронічна інфекція поза загостренням	наявність високоавідних IgG в значній кількості без динаміки зростання, ПЛР позитивна	16	53,3	15	50,0

ВИСНОВКИ:

1. Лікування хламідійної інфекції передбачає застосування засобів, що підвищують неспецифічну реактивність організму.
2. Ефективним імуномодулюючим засобом є Новірин.
3. Короткотривале призначення антибіотика групи макролідів у поєднанні з використанням Новірину забезпечує ефективну терапію рецидивуючого ГХ.

4. Позитивний вплив Новірину на стан функціональної активності імунної системи сприяє зниженню медикаментозного навантаження на жіночий організм при лікуванні ГХ.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.

Оскільки в патогенезі хламідійного ураження провідну роль має пригнічення імунної системи, слід вважати доцільним дослідження результатів застосування Новірину для монотерапії ГХ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боровикова Е.И. Комплексная терапия хламидийной инфекции в акушерстве и гинекологии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2007. - Т. 6, № 3. - С. 90-93
2. Гинекология: национальное руководство / под. ред. В.И.Кулакова, И.Б.Манухина, Г.М.Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 664-668.
3. Хламидийная инфекция: от науки к практике: Монография / Хрянин А.А., Решетников О.В. – К.: ООО Тетрис-принт, 2012. – 180 с.
4. Haggerty C., Gottlieb S., Taylor B. et al. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women // J Infect Dis. 2010; 201 (Suppl 2): S134–155.
5. Land J. A., Van Bergen J. E. A. M., Morre S. A., Postma M. J. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the costeffectiveness of screening // Human Reproduction Update. 2010; 16 (2): 189–204.
6. Lanjouw E., Ossewaarde J. M., Stary A. et al. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // Int J STD AIDS. 2010; 21 (11): 729–737.
7. Macaluso M., Wright-Schnapp T. J., Chandra A. et al. A public health focus on infertility prevention, detection, and management // Fertil Steril. 2010; 93: 16. e1–10.
8. No authors listed. CDC Grand Rounds: Chlamydia // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011; 60 (12): 370–373.
9. Oakeshott P., Kerry S., Aghaizu A. et al. Randomised controlled trial of screening for Chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial // BMJ. 2010; 340: c. 1642.
10. Peipert J. F. Genital chlamydial infections//N Engl J Med. 2003; 349: 2424–2430.
11. US Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement // Ann Intern Med. 2007; 147: 128–134.
12. WHO. Prevention and control of sexually transmitted infections: draft global strategy, 2006. Available from: http://www.who.int/reproductive-health/docs/stis_strategy.pdf.

Отримано 03.03.14