

Генітальний герпес, хламідіоз, трихомоноз: клініко-патологічні, медико-соціальні аспекти, лікування та профілактика ускладнень

Нагорний О. Є.

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків

ГЕНИТАЛЬНИЙ ГЕРПЕС, ХЛАМИДИОЗ, ТРИХОМОНОЗ: КЛИНИКО-ПАТОЛО- ГИЧЕСКИЕ, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ

Нагорный А. Е.

Обсуждается проблема половых инфекций, вызванных *Herpes simplex*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, – их диагностика, лечение и профилактики. Отмечена высокая распространенность генитального герпеса, хламидиоза и трихомоноза в ряде областей Украины. Обращено внимание на то, что в ранней фазе эпидемического процесса необходимо влиять на группы в центре сексуальной сети; в поздней стадии – лучше направить усилия на население в целом. Установлено, что генитальный герпес, хламидиоз, и трихомоноз негативно влияют на сексуальное и репродуктивное здоровье у 35-60 % пациентов. Возможны сужения отверстия маточных труб, деформации акросомы и головки сперматозоидов. Установлено увеличение концентрации *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *TGF-β* и снижение концентрации *IL-10*, *IL-15* в моче и крови. Показана безопасность и эффективность лечения больных с применением фамцикловира, азитромицина, орнидазола и Кагоцела. Предложена концепция профилактических и организационных мероприятий по профилактике инфекций, передаваемых половым путем.

GENITAL HERPES SIMPLEX-II, CHLAMYDIASIS, TRICHOMONIASIS: CLINICAL, PATHOLOGICAL AND MEDICOSOCIAL ASPECTS, TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF THE COMPLICATIONS

Nagorny O. E.

The problem of sexual infections caused by *Herpes simplex*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* – their diagnostics, treatment and prevention is discussed. High prevalence of genital herpes, chlamydia and trichomoniasis in some oblasts of Ukraine is established. Emphasis is placed upon the fact that in an early phase of the epidemic it is necessary to influence the sensitive groups in the center of sexual networks, in a late phase it is better to direct efforts to population as a whole. It is found that genital herpes, chlamydia and trichomoniasis affect negatively the sexual and reproductive health in 35-60 % of patients. The narrowing of the uterus tubes aperture, spermatozoon's acrosome and head deformations are possible. It is found that the concentrations of *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *TGF-β* increase and the concentrations of *IL-10*, *IL-15* decrease in urine and blood. The treatment of patients by famciclovir, azithromycin, ornidazole and Kagocel is demonstrated to be effective and safe. The conception of preventive and organizational actions for the prophylaxis of sexually transmitted infections has been offered.

Актуальність теми. Захворювання, що передаються статевим шляхом, – національна проблема України. За даними МОЗ, щорічно реєструється до 400 тис. нових випадків. Офіційна статистика відображає від 30 до 40 % реальної кількості випадків ПСШ (інфекції, що передаються статевим шляхом). Це пов'язано зі збільшенням прихованих форм і тим, що окремі групи населення не одержують належної дерматовенерологічної допомоги [12, 14, 17]. Трихомонадна

інвазія є найбільш розповсюдженою – 94294 випадки (206 на 100 тис. населення) зареєстровано в 2010 р. При змішаній інфекції трихомонади є резервуаром збереження патогенних мікроорганізмів і є причиною рецидиву супутнього захворювання [11, 19, 20]. У 2009 р. було виявлено 11962 хворих на генітальний герпес (26,4 на 100 тис. населення). Генітальний герпес є актуальним у зв'язку з його ускладненнями: ураження центральної нервової системи, авто-

імунні розлади, онкологічні захворювання [13]. В останні роки встановлено сприяння генітального герпесу зараженню вірусом імунодефіциту людини [18]. Серед найбільш актуальних інфекцій, що передаються статевим шляхом, – хламідійна інфекція. Проблема хламідіозів зумовлена персистентним перебігом, безплідністю, ураженням опорно-рухового апарату і серцево-судинної системи [15, 16, 23]; захворюваність в Україні становить 79,2 на 100 тис. населення.

ПСШ у популяції розподілені нерівномірно; чітко виділяються:

- групи ризику;
- проміжні групи;
- основна популяція.

Встановлено, що звичайна захворюваність на певній території або в даній групі не може дати такої інформації, як аналіз сексуальних мереж [4, 5]; тому важливо вивчати сексуальні мережі, щоб глибше зрозуміти епідеміологію ПСШ і спрямовано організувати роботу дерматовенерологічної служби.

Існує зв'язок уrogenітальної інфекції з безплідністю [9, 12, 14]. Часто безплідність не має морфофункціонального вираження на рівні світлової мікроскопії; отже, необхідні більш інформативні дослідження на ультраструктурному рівні [2]. Тому актуальним є вивчення ультраструктурних порушень у хворих з маркерами *Herpes simplex*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*.

Мало відомо про сексуальність людей похилого віку. Статеві стосунки і повноцінне соціальне життя є основним чинником здоров'я і довголіття. Між тим, вивчення сексуальної поведінки і статевих проблем у чоловіків і жінок після 60 років може виявити тенденції поширення ПСШ, визначити пріоритети надання сексологічної і венерологічної допомоги цій групі населення [1, 6, 7].

Особливістю уrogenітальної інфекції є розвиток імунних зрушень в організмі, що впливають на перебіг хвороби та її лікування [3, 7, 8, 21]. Взаємодіючи між собою, збудники здатні спричинити дисрегуляцію імунної системи [10, 17, 22]. При використанні імуномодуляторів важливо оцінити доцільність їх застосування. Перспективним є використання індукторів інтерферону (ІФН), зокрема препарату Кагоцел. Підвищення ефективності терапії вимагає розробки нових методів лікування і профілактики ПСШ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом

планових науково-дослідних тем ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»:

- «Дослідити клініко-епідеміологічні, морфологічні аспекти трихомонадно-бактеріальної інфекції статевих шляхів та розробити систему лікувально-профілактичних заходів» (№ держреєстрації 0106U000961);

- «Дослідити медико-соціальні особливості та гендерні соматопсихічні порушення у хворих на найпоширеніші венеричні інфекції, розробити комплекс організаційно-профілактичних заходів» (№ держреєстрації 0109U002512);

- «Вивчити особливості етіології, патогенезу патологічних станів при змішаній уrogenітальній інфекції та розробити методи їх діагностики та лікування» (№ держреєстрації 0109U002514).

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування і профілактики статевих інфекцій, спричинених *Herpes simplex*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, на підставі нових даних про епідеміологію, клінічні прояви, морфопатогенез, імунні порушення і соціальні наслідки.

Задачі дослідження:

1. Вивчити наукові публікації, статистичні звіти, нормативні документи, медичні бази даних для визначення актуальності, наявності невирішених наукових і практичних питань проблеми діагностики, лікування і профілактики статевих інфекцій, спричинених *Herpes simplex*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*.

2. Визначити поширеність генітального герпесу, хламідіозу і трихомонозу серед різних статевих і вікових груп в Україні й окремих регіонах. З'ясувати закономірності поширення для кожної інфекції.

3. Вивчити патоморфоз клінічних проявів, виявити закономірності формування персистентної інфекції при герпесі, хламідіозі, трихомонозі.

4. Вивчити статеві соціальні мережі, пов'язані з поширенням герпетичної, хламідійної і трихомонадної інфекції, виявити особливості, характерні для кожної нозології.

5. Визначити медичні та соціальні наслідки інфекцій, спричинених *Herpes simplex*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, – виявити порушення репродуктивної і статевої функції в осіб дітородного віку.

6. Вивчити ПСШ і сексуальну поведінку в чоловіків і жінок старше 60 років; оцінити гендерні розбіжності; визначити пріоритети надання сексологічної і венерологічної допомоги да-

ній групі населення.

7. Вивчити морфологічні критерії порушення репродуктивної функції при герпесі, хламідіозі та трихоманозі: ушкодження сперматозоонів на ультраструктурному рівні – у чоловіків, а також ультраструктурні зміни маткових труб – у жінок.

8. Визначити характер порушень імунної системи, зокрема утворення ключових цитокінів у хворих зі змішаним інфікуванням генітальним герпесом, хламідіями і трихомонадами.

9. Розробити нові методи лікування хворих на генітальний герпес, хламідіоз, трихоманоз на підставі нових даних про ускладнення, морфопатогенез та імунні порушення. Вивчити доцільність включення індукторів інтерферонів у лікування статевих інфекцій у комплексі з етіотропною терапією.

10. Запропонувати стратегічну програму профілактичних і організаційних заходів для боротьби і попередження статевих інфекцій, спричинених *Herpes simplex*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, виходячи із закономірностей поширення інфекцій та їхніх соціальних наслідків.

Матеріал і методи дослідження. З 2004 по 2011 рр. було проведено дослідження всього у 495 хворих із генітальними інфекціями (герпес, хламідіоз, трихоманоз), серед них 293 (59,2 %) чоловіка і 202 (40,8 %) жінки; у 213 (43,0 %) обстежених інфекція була змішаною. Клініко-епідеміологічний і лабораторний аналіз, а також вивчення ефективності розробленого методу лікування було проведено для таких груп хворих:

- 173 хворих на генітальний герпес, серед яких 117 (67,6 %) чоловіків та 56 (32,4 %) жінок; їх середній вік становив $30,1 \pm 3,2$ року; тривалість захворювання коливалася від 3 тижнів до 14 років;

- 255 хворих з генітальною хламідійною інфекцією, серед яких 132 (51,8 %) чоловіка та 123 (48,2 %) жінки; їх середній вік становив $30,3 \pm 3,1$ року; тривалість захворювання коливалася від одного місяця до 6 років;

- 280 хворих на трихоманоз, серед яких 148 (52,9 %) чоловіків та 132 (47,1 %) жінки; середній вік жінок становив $26,4 \pm 2,3$ року, а чоловіків – $29,8 \pm 4,6$ року.

Усередині зазначених груп хворих поглиблене вивчення імунологічних показників і нових методів лікування проведено у 37 хворих, серед яких було 18 чоловіків і 19 жінок у віці від 19 до 39 років (середній вік становив $28 \pm 3,8$ року), одночасно інфікованих *Herpes simplex*, тип 2,

Chlamydia trachomatis, *Trichomonas vaginalis*.

Діагноз генітального герпесу ставився на підставі виявлення антигену вірусу простого герпесу 2 типу за допомогою ІФА з використанням тест-систем «Герпескритин» (Ніармедік плюс, РФ), а також за допомогою ПЛР (*in house*), з використанням праймерів, що специфічні для *Herpes simplex*, тип 2 – 5'-GTACAGACCTTCGGAGG-3' і 5'-CGCTTCATCATGGGC-3'. Серологічна діагностика герпесу проводилася за допомогою імуноферментного тест-набору *SERION ELISA classic* (Вюрцбург, ФРН).

Лабораторна діагностика хламідіозу проводилася за допомогою ІФА і ПЛР. Використовувалися діагностичні системи: «Хламоноскритин» (Ніармедік, РФ); «*Chlamydia DFA*», «*Chlamydia Microplate EIA*» (Санофі Діагностик Пастер, Франція). Матеріалом для дослідження служили зішкреби зі слизових оболонок сечостатевих органів, центрифугати першої порції ранкової сечі, сироватка крові (для дослідження *IgG* та *IgA* антитіл). Для ПЛР-діагностики використовували тест-систему «Амплі Сенс» (НДІ епідеміології МОЗ РФ, Москва).

Діагностика трихомоніазу проводилася за допомогою мікроскопії і культурального дослідження, виявлення антитіл за допомогою ІФА і ПЛР. Застосовувалося стандартне поживне середовище для виділення і культивування урогенітальних трихомонад СКДС (ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України») і тест «*IN Pouch*» (*Biomed Diagnostics, Inc.*, США). Використано діагностичні тест-системи для ПЛР, розроблені фірмою «ЛІАГІС» і ЗАТ «ВСМ» (Москва), і тест-системи для ІФА (фірма «Вектор-Бест», Новосибірськ).

Для оцінки загальної поширеності венеричних інфекцій були використані дані статистичних звітів МОЗ України і результати локальних епідемічних спостережень.

Для вивчення сексуальних мереж за розробленою нами анкетною було проінтерв'ювано 236 пацієнтів, жителів м. Харкова й області, із хламідіозом та/або трихоманозом, що назвали в цілому 368 статевих партнерів, з них 139 були названі двома і більше хворими. Враховувалися їхні статеві зв'язки за період до одного року. Разом пацієнти (236) та їхні партнери (229) склали 465 окремих індивідуумів. Аналіз сексуальних мереж проводився за допомогою пакету комп'ютерних програм *SAS (Programs for Analyzing Networks, J. Moody, Chapel Hill, North Carolina)*. Графічне представлення здійснюва-

ли шляхом експорту даних у програму *PAJEK* (*Program for Large Network Analysis, V. Batagelj and A. Mrvar, Ljubljana, Slovenia*). Багатофакторний аналіз проводився в програмі *SAS*, версія 9.1 (*SAS Institute, Cary, North Carolina*).

Сексологічні дослідження проведено у 302 пацієнтів від 61 і до 85 років (155 жінок і 143 чоловіка) з різними скаргами з боку урогенітальної сфери. Були використані як суб'єктивні, так і об'єктивні критерії статевої дисфункції. Оцінено загальний стан здоров'я пацієнтів за п'ятибальною шкалою. Також враховано об'єктивні дані суміжних спеціалістів.

Було вивчено ультраструктурну морфологію маткових труб у 19 жінок із змішаною герпесно-хламідійно-трихомонадною інфекцією, взятих при оперативних втручаннях. Зразки поміщали в ізотонічний розчин хлориду натрію при $+4^{\circ}\text{C}$ і доставляли в лабораторію протягом 4 годин. Перед фіксацією тканини відмивали фосфатним буфером (ФБ) ($\text{pH } 7,3-7,4$) протягом 2 годин і в 2-відсотковому розчині глутарового альдегіду, приготовленому на ФБ. По закінченні фіксації зразки двічі промивали ФБ для видалення глутарового альдегіду. Постфіксацію проводили в 1-відсотковому розчині чотириокису осмію (OsO_4), приготовленому на ФБ. Тривалість фіксації – 1 година при температурі $+4^{\circ}\text{C}$. Далі тричі промивали ФБ для видалення OsO_4 . Дегідратацію зразків здійснювали в етанолі зростаючої концентрації: 30° , 50° – по 10 хвилин, 70° – 30 хвилин ($+4^{\circ}\text{C}$), далі в 80° , 96° і тричі в абсолютному спирті – по 10 хвилин при кімнатній температурі. Потім зразки тричі поміщалися в абсолютний ацетон. Далі просочували в суміші абсолютного ацетону і епоксидних смол (епон-аралдит) у таких співвідношеннях:

- ацетон : смола – 3:1 (60 хвилин);
- ацетон : смола – 1 \ : 1 (6 годин);
- ацетон : смола – 1:3 (1–2 години);
- стандартна суміш смол для заливання (2–3 години).

Після просочення залишали на 6–12 годин при кімнатній температурі. Полімеризацію блоків здійснювали при 56°C протягом 48 годин.

Також для ультраструктурного дослідження еякуляту було залучено 19 чоловіків, що перебувають у безплідному шлюбі неясного генезу від 3 до 11 років (у середньому $5,3 \pm 0,8$ року). Контрольна група складалася з 9 штатних донорів сперми віком 21–28 років (середній вік становив $24,7 \pm 1,2$ року). При визначенні запліднюючої здатності еякуляту використовували

рекомендації ВООЗ (*World Health Organization, 1999*). Для просвітчастої електронної мікроскопії ультратонкі зрізи, отримані на мікротомі УМТП-7, контрастували за Рейнольдсом і вивчали за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К з *CAI-01A* на основі *CCD* камери *DX 2N* і пакету програм *KAPPA* (ФРГ), при прискорюючій напрузі 75 кВ. Для скануючої електронної мікроскопії тканини зберігали в 96-відсотковому етанолі до остаточного просушування. Потім покривали колоїдним золотом за допомогою розпилювача *Pirani 10* (*BOC Edwards, Crawley, UK*) і досліджували в растровому електронному мікроскопі ПЕМ-103-01 (НПП Укрросприлад) при прискорюючій напрузі 20–30 кВ. Для кількісної оцінки структурно-функціональних характеристик сперми було застосовано математичну формулу із 16 змінних, що характеризують відсоток змін сперматозоонів та їхніх органел.

Активність ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-18, ІФН- γ і трансформуючий фактор росту – β (ТФР- β) у культурі мононуклеарних клітин *in vitro*, а також у сироватці крові та сечі в 37 хворих визначали за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи тест-системи „*Diaclone*” (Франція) і *TRG* (США). Лімфоцитарно-мононуклеарні клітини поміщали в культуральне середовище *RPMI-1640*, що містило 10 % ембріональної телячої сироватки, 40 мкг/мл гентаміцину, 5×10^{-5} М 2-меркаптоетанолу і 3 % *L*-глутаміну. Клітинну суспензію в концентрації $1,5 \times 10^6$ кл./мл інкубували 24 години в CO_2 -інкубаторі при температурі 37°C без стимулюючого агента, а також із стимуляцією фітогемаглютиніном, у концентрації 10 мкг/мл. Результати обробляли за допомогою аналізатора „*Stat Fax-303 Plus*”. Межі нормальних значень були отримані на підставі результатів обстеження 26 практично здорових осіб (кадрові донори) – 17 чоловіків і 9 жінок.

Статистичну обробку проведено з використанням *SPSS-PC*, 11 версія і стандартного пакету *Statistica for Windows*, версія 5.1 (*StatSoft, США*). Формування груп у клінічних дослідженнях здійснювалося на підставі рандомізації за допомогою генератора випадкових чисел. Достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати власних досліджень та їх обговорення. Епідеміологічний аналіз генітальної герпесвірусної, хламідійної і трихомонадної інфекції показав, що захворюваність у ряді областей і в цілому в Україні продовжує залишатися високою.

Трихомоноз – найбільш розповсюджена ПСШ: близько 206 хворих на 100 тис. населення зареєстровано в 2010 р. Протягом останніх 10 років рівень захворюваності на трихомоноз незначно знизився. У 1999–2001 рр. відзначався підйом захворюваності (максимум був у 2000 р. – 330,8 на 100 тис. населення); це пояснюється поліпшенням діагностики.

Захворюваність на генітальний герпес у 2009 р. становила 26,0 (рис. 1). В останні роки вперше виявлені випадки не підлягали обов'язковій реєстрації, що відновилося в 2009 р.

За останнє десятиліття кількість зареєстро-

ваних випадків уrogenітального хламідіозу збільшувалася (рис. 2). У 1997 р. захворюваність по Україні склала 31,7 на 100 тис. населення, далі відзначалося стабільне зростання, і в 2010 р. інтенсивний показник становив 68. У ряді областей захворюваність значно перевищувала таку в цілому по країні:

- у Херсонській обл. – 90,9, 275,5 і 481,7;
- у Київській обл. – 101,2, 110,4 і 181,2;
- у Харківській обл. – 84,8, 131,7 і 265,6.

Спостерігалася загальна тенденція до зниження хламідіозу і трихомонозу. За 2003–2009 рр. частота генітального герпесу збільшилася в 1,6 разу

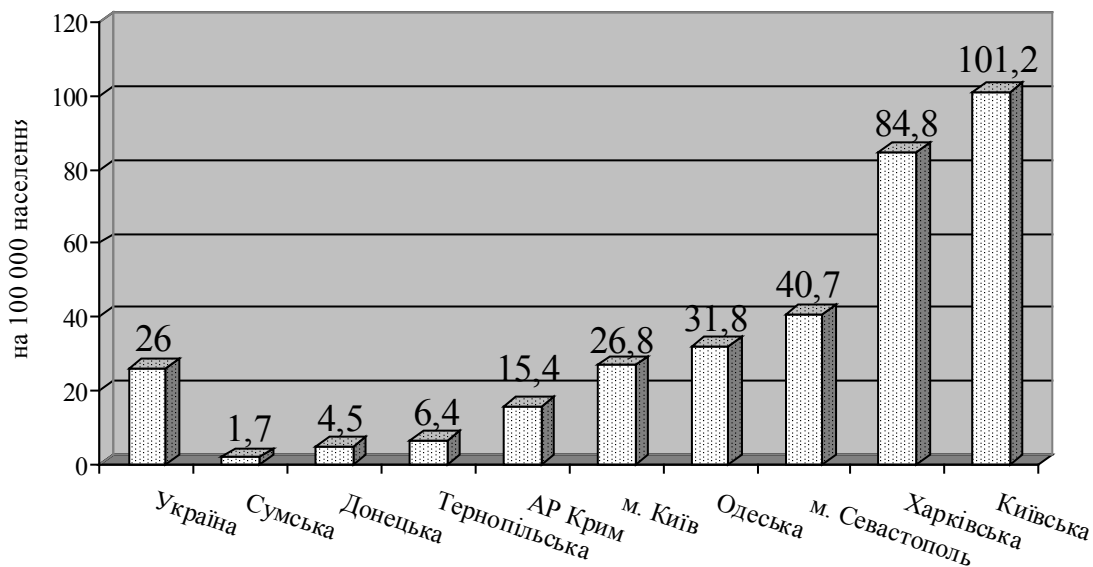


Рисунок 1 – Захворюваність на генітальний герпес в Україні та у ряді областей у 2009 р.

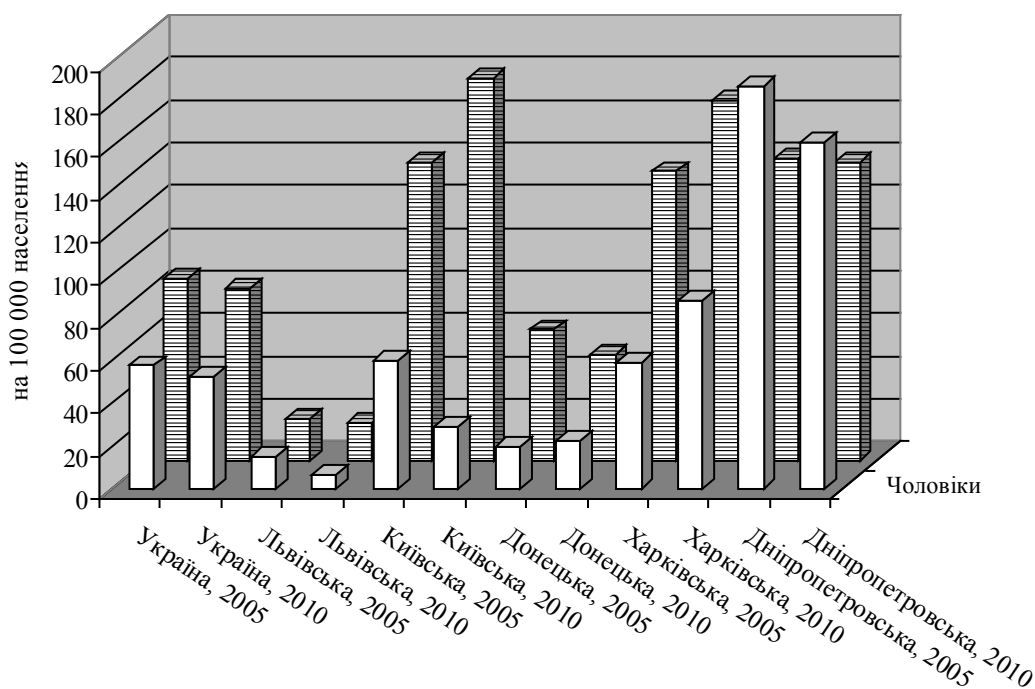


Рисунок 2 – Розходження в захворюваності на уrogenітальний хламідіоз у 2005 і 2010 рр. у різних регіонах України залежно від статі.

(серед чоловіків – на 36,7 %, а серед жінок – на 15,4 %).

Визначено нову тенденцію до зниження захворюваності на хламідіоз і трихомоноз, але темпи цього зниження незначні. Захворюваність на генітальний герпес продовжує збільшуватися серед усіх соціальних груп і в усіх регіонах. У ряді областей серед молоді 15–19 років поширеність герпесу, хламідіозу і трихомонозу за останні п'ять років збільшувалася швидше:

- у Львівській обл. поширеність хламідіозу серед дівчат збільшилася в 2,1 разу, трихомонозу серед юнаків – у 1,2 разу;

- у Харківській обл. захворюваність на хламідіоз серед юнаків зросла у 1,7 разу, серед дівчат – у 1,6 разу.

Відзначено збільшення захворюваності в осіб більш старшого віку – 40–59 років; поширеність:

- хламідіозу в Київській обл. серед жінок підвищилася у 1,4 разу, у Дніпропетровській обл. – у 1,3 разу;

- трихомонозу у Дніпропетровській і Київській обл. серед чоловіків підвищилася у 1,4 разу.

Статистика герпесвірусної, хламідійної і трихомонадної інфекції не цілком відображає їхню поширеність. У ряді місць спостерігалася гіпо- або гіпердіагностика. Про це свідчить край нерівномірний розподіл захворюваності по регіонах, наприклад:

- герпес:

1) Житомирська обл. – 0,7;

2) Херсонська обл. – 90,9;

- хламідіоз:

1) Львівська обл. – 12,7;

2) м. Севастополь – 182,3;

- трихомоноз:

1) Донецька обл. – 86,9;

2) Хмельницька обл. – 347,0.

Показники частоти генітальних інфекцій залежать від соціальних факторів в окремих місцевостях, а також від статевої поведінки окремих вікових груп. Необхідним є підхід до епідеміології ПСШ із позицій малих соціальних груп окремого віку і статі, що мешкають на

окремих територіях, оскільки аналіз загальних даних захворюваності не виявляє прихованих тенденцій і не дозволяє розробити ефективні програми лікувально-профілактичної роботи.

У результаті клінічних досліджень установлено, що генітальний герпес, хламідіоз і трихомоноз піддалися певному клінічному патоморфозу. Збільшилася частота атипичних і малосимптомних форм. У 27,1±4,0 % рецидиви герпесу не супроводжувалися характерною везикуло-ерозивною висипкою (табл. 1). Ці дані дозволили розробити клінічні та лабораторні критерії діагнозу різних форм герпесу, хламідіозу і трихомонозу.

Установлено клінічні критерії атипового генітального герпесу:

- виділення (88,7 ± 3,3 %);

- болі й сенестопатії (94,1 ± 2,4 %);

- уретрит (цервіцит) без етіологічного агента (34,8 ± 4,1 %);

- тазовий гангліоневрит (24,6 ± 4,6 %).

При підтвердженні діагнозу хламідіозу найбільш чутливим є метод ПЛР (94,9 ± 1,4 %). Визначення сироваткових *IgG* антитіл може служити допоміжним методом (80,4 ± 2,5 %). Пряма імунофлуоресценція антигену була чутливою у 74,5 ± 2,7 %, при ускладненій формі – у 86,4 ± 3,8 %. Метод культури клітин дозволив виявити безсимптомний хламідіоз у 89,6 ± 4,4 % зі специфічністю 100 %.

При підтвердженні діагнозу трихомонозу найбільш оптимальним є культуральний метод (чутливість – 93,6 ± 1,5 %, специфічність – 100 %). Пряма мікроскопія *Trichomonas vaginalis* мала чутливість 68,5 ± 3,6 % при неускладненій формі.

Для одержання епідеміологічних даних було застосовано аналіз сексуальних мереж – різновиду соціальних мереж, де окремі люди зв'язані між собою статевими зв'язками. При аналізі зв'язків 465 осіб (205 жінок і 260 чоловіків) було показано, що сексуальні мережі мають різну структуру, що впливає на характер поширення ПСШ (рис. 3).

На підставі отриманих даних визначено значення розмірів і структури сексуальних мереж як індикатора фази епідемічного процесу при

Таблиця 1 – Лабораторні маркери герпетичної інфекції при різних клінічних формах генітального герпесу

Клініка	Кількість	ПЦР +		<i>IgG</i> +		<i>IgM</i> +		<i>IgA</i> +	
		Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%
Типова висипка (первинна)	23	23	100,0	11	47,8±10,4	19	82,6±7,9	22	95,7±4,3
Типова висипка (рецидив)	89	87	97,8±1,6	88	98,9±1,1	13	14,6±3,7	49	55,1±5,3
Атипичні симптоми (свербіж, біль, виділення, гіперемія)	33	28	84,8±6,2	31	93,9±4,2	7	21,2±7,1	24	72,7±7,8
Ремісія	28	6	21,4±7,8	26	92,9±4,9	2	7,1±4,9	13	46,4±9,4
УСЬОГО	173	144	83,2±2,8	156	90,2±2,3	41	23,7±3,2	108	62,4±3,7

поширенні ПСШ на даній території. Також оцінено зв'язки між положенням у мережі та ризиком інфікування ПСШ. Ці висновки мають практичне значення, оскільки дозволяють планувати цільові, чітко спрямовані лікувально-діагностичні і профілактичні заходи.

Було показано, що високий показник захворюваності сам по собі не відбиває внутрішніх

тенденцій – або до подальшого зростання, або до стабілізації чи спаду. Аналіз сексуальних мереж дозволить оцінити епідемічну фазу і заздалегідь спланувати відповідні ресурси. Так, при високій захворюваності в даний момент низька інтенсивність подальшого поширення ПСШ асоціюється з фрагментованими дендритними мережами, що не мають циклічних структур, а

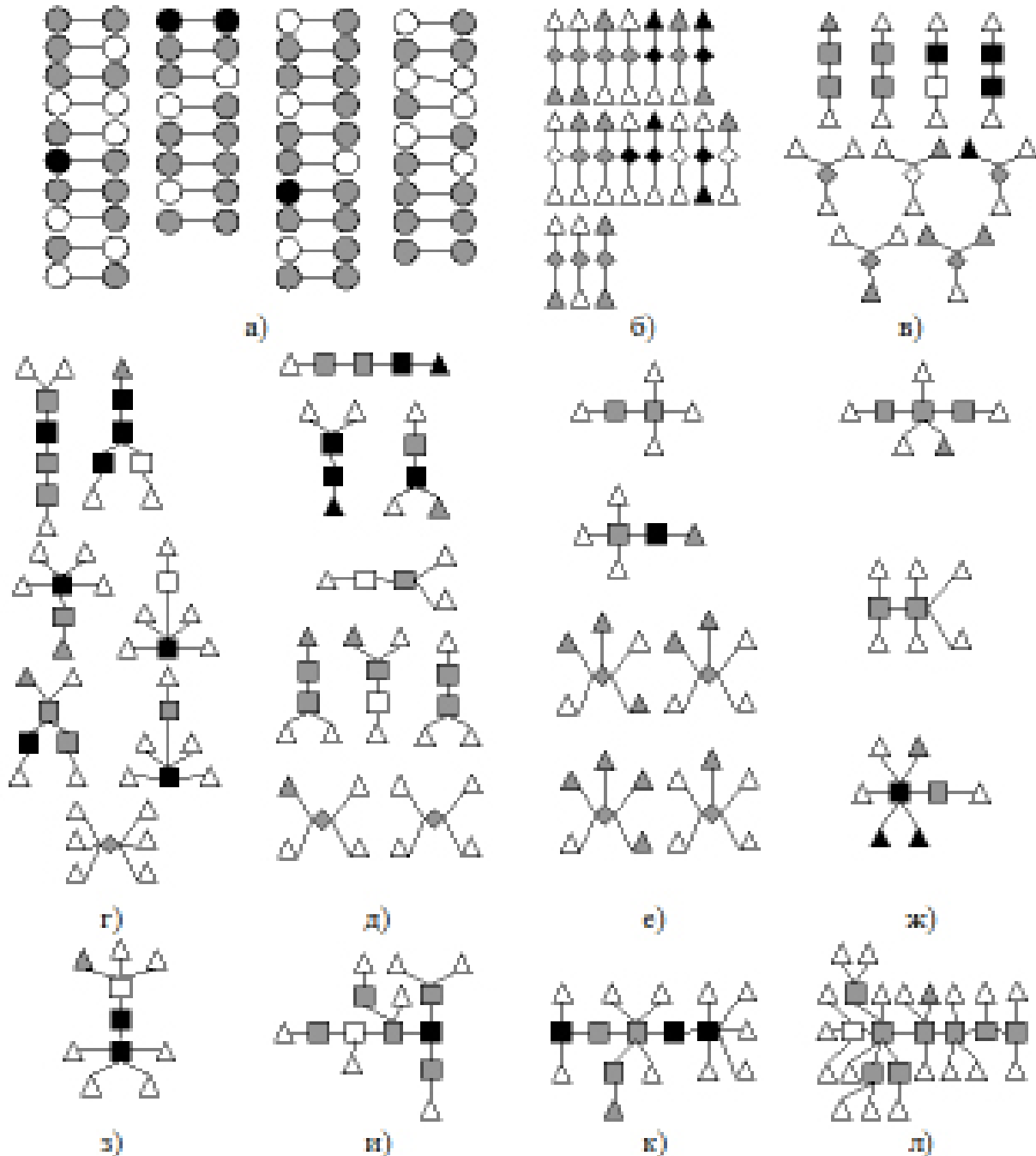


Рисунок 3. Структура сексуальних мереж, що нараховують від 2 до 24 членів, у яких були 387 (83,2%) осіб із 465 обстежених (а-л). Сірим кольором виділено особи, хворі на хламідіоз, чорним кольором виділено індивідууми, що інфіковані *C. trachomatis* і *T. vaginalis* одночасно. Біле тло означає відсутність інфекції або пацієнт не обстежений (статус невідомий)

висока інтенсивність поширення – з мережами великої щільності і великою кількістю циклічних мікроструктур. У фазі зростання мають переважати розгалужені мережі з великою кількістю статевих партнерів, у фазі стабілізації – великі циклічні структури, що підтримують захворюваність на ендемічному рівні, а у фазі спаду – лінійні структури, що обриваються. У ранній фазі епі-

демії необхідно впливати, насамперед, на індивідууми в центрі мереж (патронажна робота, соціальна підтримка, консультування), що означає швидкий вплив на уразливі популяційні групи, у пізній ендемічній фазі – ефективніше впливати на популяцію в цілому (інформаційні й освітні програми, скринінг) (табл. 2).

Показано, що генітальний герпес, хламіді-

Таблиця 2 – Ризик інфікування хламідіями і/або трихомонадами залежно від положення індивідуума в сексуальній мережі

№№ поз.	Позиція в мережі	Ступінь*	Центральність*	Розмір*	Діаметр*	Форма зображення на рис. 3	Кількість		Ризик інфікування хламідіозом і/або трихомонозом – OR (довірчий інтервал 95 %)†
							n	%	
1	Член діади	1	0	2	1	Коло	74	15,9	1,0
2	Периферичний член мережі розміром 3 і більше	1	≥1	≥3	≥2	Трикутник	114	24,5	4,7 (1,9 - 14,1)
3	Центр зіркоподібного компонента	≥2	0	≥3	2	Ромб	85	18,3	7,3 (2,2 - 21,6)
4	Всередині складного розгалуження	≥2	≥1	≥4	≥3	Квадрат	192	41,3	6,7 (2,8 - 18,9)

ПРИМІТКИ: * Ступінь – кількість партнерів у кожного індивідуума;

центральність – положення в мережі стосовно партнерів або кількість партнерів у безпосередніх партнерів;

розмір – кількість індивідуумів у мережі;

діаметр – максимальна кількість кроків між будь-якими двома членами мережі.

† Ступінь ризику (OR – odd ratio), що розрахована за допомогою кластерного регресійного аналізу.

оз і трихомоноз викликають порушення статевої і репродуктивної функції у 35-60 % хворих. Частота і характер окремих розладів при різних інфекціях розрізняються, що має прогностичне значення для профілактики ускладнень. Так, безплідність (трубно-перитонеальна) найчастіше спостерігалася при хламідіозі – до чверті пацієнтів, а при герпесі та трихомонозі мала місце ендокринна й імунологічна безплідність приблизно у кожній десятій хворій. З іншого боку, патологія вагітності і плоду частіше зустрічалася при герпесі і трихомонозі, ніж при хламідіозі. При аналізі статевих розладів у жінок встановлено переважання диспареунії і зниження лібідо при герпесі та порушення оргазму при хламідіозі. Для трихомонозу статеві розлади менш характерні. У чоловіків при хламідіозі та трихомонозі більш характерною є гіпокінезія, тоді як для герпесу – тератоспермія, хоча загальний відсоток хворих зі змінами сперми був приблизно однаковий (рис. 4, 5).

Захворюваність на ІПСШ серед населення України віком старше 60 років перевищує європейський рівень у 3–10 разів (рис. 6). Виявлено, що чоловіки значно активніші в сексуальному плані. Оскільки секс у літньому віці не зникає,

то постає питання сексуально трансмісивних інфекцій, особливо для самотніх людей, які не мають постійного партнера (а таких близько 20 % чоловіків і 5 % жінок після 60 років). Сифіліс (у 2003 р. – 5,8, у 2008 р. – 4,3) і гонорея (у 2003 р. – 2,2, у 2008 р. – 1,6) повільно знижувалися; трихомоноз (у 2003 р. – 30,3, у 2008 р. – 35,4) постійно знаходився на високому рівні, а хламідіоз (у 2003 р. – 3,1, у 2008 р. – 5,2) і мікоплазмоз (у 2003 р. – 2,0, у 2008 р. – 4,5) істотно зростали. Мали місце значні гендерні розбіжності. Сифіліс у три рази частіше реєструвався серед чоловіків (8,2 і 2,9), а трихомоноз – серед жінок (42,1 і 12,3); 55% чоловіків і 70% жінок у віці 61–85 років, що зверталися до дерматовенеролога, мали лабораторні маркери статевих інфекцій. Найчастіше спостерігався трихомоноз (14,7±2,9 % у чоловіків і 21,7±3,3 % у жінок) і вірусні інфекції – *Herpes simplex virus* 2-го типу (від 11 % до 18 %).

Більше половини чоловіків і жінок мали статеві проблеми. Кожен восьмий чоловік (12 %) і кожна двадцята жінка (5 %) приймали препарати, що впливають на сексуальність. Після появи на ринку інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу

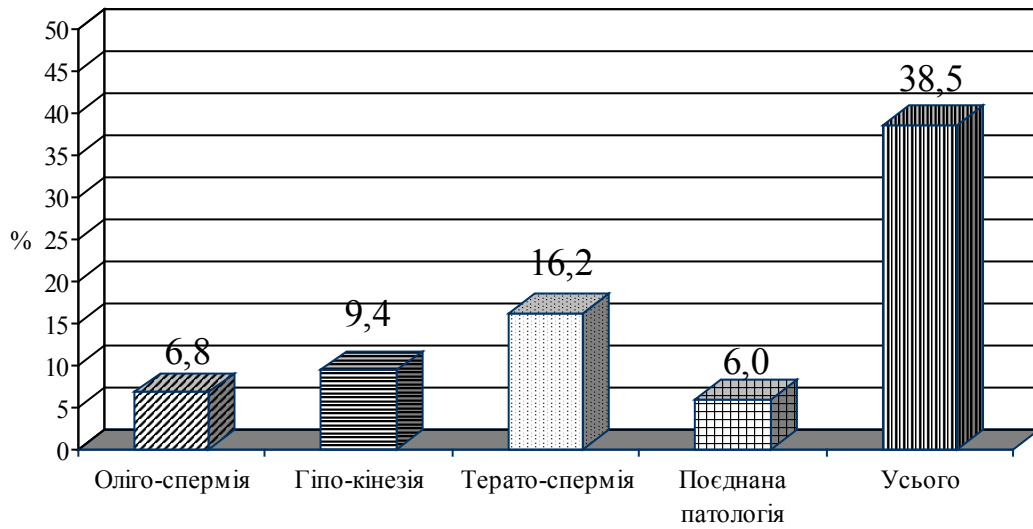


Рисунок 4. Патологія спермограми у 117 чоловіків із генітальним герпесом.

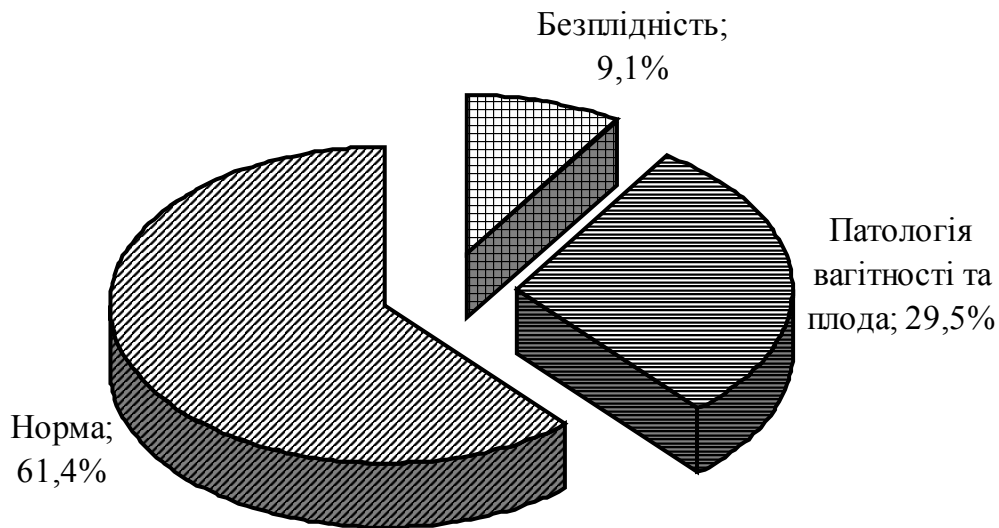


Рисунок 5. Частота безплідності та патології вагітності у 132 жінок з урогенітальним трихоманозом.

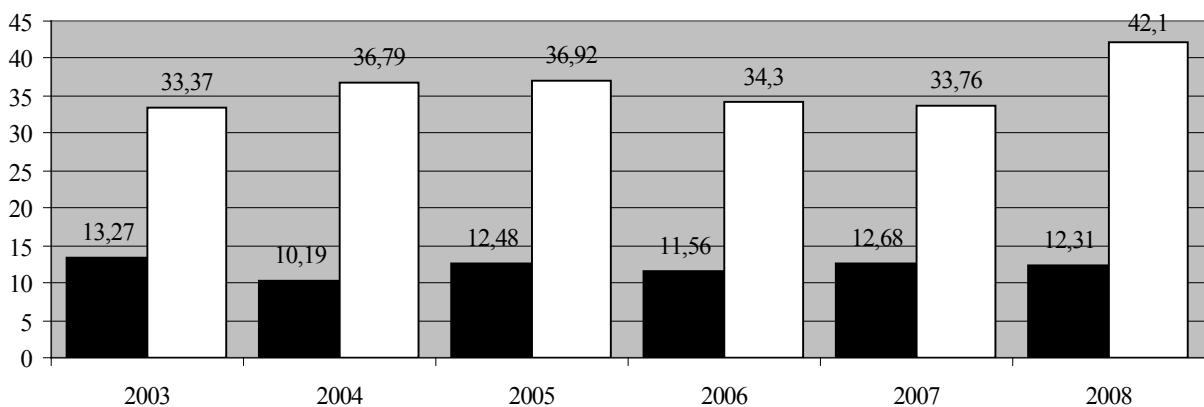


Рисунок 6. Реєстрація трихоманозу серед чоловіків (■) і жінок (□) старших 60 років в Україні (на 100 тис. населення).

(силденафіл і його аналоги) ситуація зі статевою функцією чоловіків, а в реципрокному плані й жінок, почала змінюватися. Це дозволило легко коригувати певну частину еректильних дисфункцій судинного генезу. Масове застосування препаратів цієї групи виявило нові негативні тенденції в поширенні ІПСШ серед літніх чоловіків та їхніх статевих партнерів (табл. 3, 4); таким пацієнтам необхідна сексологічна і дерматовенерологічна допомога. При загальному обстеженні необхідно активно розпитувати пацієнтів і проводити відповідні клінічні та лабораторні дослідження. У цілому лікарі загальної практики не звертають достатньої уваги на статеві аспекти життя людей похилого віку.

Статеві розлади людей похилого віку значніше корелюють зі станом здоров'я, ніж із віком;

Таблиця 3 – ІПСШ у 302 респондентів віком 61–85 років

Маркери інфекцій (% ± статистична похибка)	Чоловіки (n = 143)	Жінки (n = 155)
Сифіліс	2,1±1,2	1,4±0,9
Гонорея	1,3±0,9	0,7±0,7
Трихомоноз	14,7±2,9	21,7±3,3
Хламідіоз	8,4±2,2	8,4±2,2
Бактеріальний вагіноз	–	23,1±3,4
Мікоплазмоз*	13,3±2,7	–
Генітальний герпес	10,5±2,5	13,3±2,7
Вірус папіломи людини	17,5±3,1	14,7±2,8
Одна інфекція	54,5±4,2	69,2±3,7
Дві інфекції	8,4±2,2	7,7±2,1
Три інфекції	4,9±1,7	6,3±2,0

ПРИМІТКА. * – *U. urealyticum* і *M. hominis* у жінок не враховували.

це більш властиве чоловікам, ніж жінкам. Особливого значення набувають хвороби цивілізації – діабет та ішемічна хвороба серця.

З метою встановлення морфологічних основ порушення репродуктивної функції було вивчено морфологію маткових труб у 19 жінок зі змішаною хламідійно-трихомонадно-бактеріальною інфекцією. Ультраструктурні зміни в стінці ампулярного відділу маткових труб при хламідіозі нагадують картину сальпінгіту і виявляються різними видами хронічного запалення з різним ступенем вираженості альтеративного, ексудативного і проліферативного компонентів. Результатом хламідійного сальпінгіту є розвиток некробіотичних і склеротичних змін, що призводить до звуження просвіту труби аж до облітерації, формування гідросальпінксу, дивертикульозу, сальпінгофіброзу і трубно-яєчникових кіст.

За допомогою електронної мікроскопії обстежено 19 чоловіків з маркерами вивчених інфекцій, що перебувають у безплідному шлюбі неясного генезу від трьох до 11 років. Показано зростання кількості патологічних форм сперматозонів, що виявляються тільки на ультраструктурному рівні. Це змушує переглянути методологію ведення безплідних пар з акцентом на маркери вивчених інфекцій – хламідіозу, трихомонозу і герпесу – і всебічне обстеження і лікування, що сприятиме поліпшенню ситуації з репродуктивним і сексуальним здоров'ям нації.

Для того, щоб зрозуміти, чому хламідіоз, трихомоноз, герпес в одних інфікованих спри-

Таблиця 4 – Статева поведінка у 302 респондентів віком 61–85 років, розподілених за станом здоров'я

Показник	4–5 балів (добре)		3 бали (задовільно)		1–2 бали (погано)	
	Чоловіки n = 36	Жінки n = 43	Чоловіки n = 46	Жінки n = 49	Чоловіки n = 64	Жінки n = 64
Сексуальна активність (% ± статистична похибка)						
В останні 12 місяців	80,6±6,6	51,2±7,3	65,2±7,0	42,9±7,1	46,9±6,2	26,6±5,5
2–3 рази на місяць (або частіше)	72,2±7,5	65,1±5,3	60,9±7,2	61,2±7,0	46,9±6,2	56,3±6,2
Сексуальна поведінка (% ± статистична похибка)						
Вагінальний статевий акт (переважно)	88,9±5,2	86,0±7,5	80,4±5,9	85,7±5,0	87,5±4,1	76,6±5,3
Оральний секс в останні 12 місяців	55,6±8,3	58,1±7,1	50,0±7,4	42,9±7,1	46,9±6,2	34,4±5,9
Мастурбація в останні 12 місяців	52,8±8,3	32,6±7,4	54,3±7,3	22,4±6,0	45,3±6,2	14,1±4,4
Сексуальні проблеми (% ± статистична похибка)						
Відсутність інтересу до сексу	22,2±6,9	37,2±7,4	32,6±6,9	44,9±7,1	35,9±6,0	57,8±6,2
Складності з ерекцією	30,6±7,7		41,3±7,3		50,0±6,3	
Складності з lubricацією		37,2±7,4		32,7±6,7		53,1±6,2
Прискорена еякуляція	27,8±7,5		26,1±6,5		29,7±5,7	
Неможливість досягти оргазму	16,7±6,2	30,2±7,0	21,7±6,1	34,7±6,8	28,1±5,6	42,2±6,2
Біль під час статевого акту	2,8±2,7	16,3±5,6	2,2±2,2	14,3±5,0	4,7±2,6	28,1±5,6
Немає відчуття задоволення	2,8±2,7	18,6±5,9	4,3±3,0	24,5±6,1	9,4±3,6	37,5±6,1
Відмова від сексу через проблеми	19,4±6,6	30,2±7,0	23,9±6,3	28,6±6,5	43,8±6,2	42,2±6,2

чиняють тяжкі запально-дегенеративні зміни з порушенням функцій уражених органів, а в інших перебігають практично без будь-яких клінічних і морфологічних проявів, було вивчено імунопатогенез даних інфекцій. Проведено клініко-лабораторні дослідження в 37 хворих з лабораторними маркерами *Herpes simplex-II*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* (ГХТ) у віці від 19 до 39 років (основна група). Усі хворі мали суб'єктивні симптоми й об'єктивні ознаки зазначених інфекцій. Вивчалася активність ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-18, ІФН- γ і ТФР β у культурі мононуклеарних клітин *in vitro*, а також у сироватці крові та сечі у хворих при інфікуванні сечостатевої системи ГХТ. Встановлено, що у хворих на ГХТ мало місце підвищення спонтанної й індукованої продукції клітинами крові прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-8; при цьому резерв стимуляції був нижчим, ніж у здорових донорів, що свідчить про зниження компенсаторних можливостей моноцитарно-макрофагальної системи при множинному інфікуванні сечостатевої системи ГХТ (табл. 5, рис. 7).

Було характерним зниження компенсаторної можливості Т-хелперів 2 типу і Т-регуляторних клітин за рівнем продукції протизапального цитокіну ІЛ-10. Підвищення продукції ТФР β при інфікуванні герпесом, хламідіозом і трихомонозом є несприятливою ознакою, оскільки цей цитокін може пригнічувати імунну відповідь і сприяти проліферації сполучної тканини і фіброзу тканин у ділянці ураження (простата, придатки матки), що може призвести до безплідності і порушення статевої функції. Високу актив-

ність прозапальних (ІЛ-1, -6, -8, ІФН- γ) і протизапальних цитокінів (ІЛ-10, -15, -18, ТФР β) можна використовувати як додаткову ознаку для діагностики і прогнозу перебігу множинних урогенітальних інфекцій.

Отримані клінічні, епідеміологічні та лабораторні дані було використано для розробки нових

Таблиця 5 – Рівень спонтанної та індукованої продукції деяких цитокінів (нг/л) імункомпетентними клітинами крові в пацієнтів, інфікованих *Herpes simplex-II*, *Chlamydia trachomatis* та *Trichomonas vaginalis*, і практично здорових осіб

Цитокін	Продукція	Показник (нг/л)	
		Основна група (n = 37)	Донори (n = 26)
ІЛ-1	Спонтанна	49,2±2,4*	14,3±1,5
	Індукована	83,5±2,7*	20,6±2,3
ІЛ-6	Спонтанна	20,4±1,3	15,2±1,2
	Індукована	37,2±3,7	32,0±1,4
ІЛ-8	Спонтанна	42,7±2,5*	9,9±0,9
	Індукована	55,0±3,5*	15,2±0,8
ІЛ-10	Спонтанна	64,0±1,9*	21,3±2,7
	Індукована	105,9±3,9*	36,3±3,5
ІЛ-15	Спонтанна	19,6±1,4*	63,1±2,8
	Індукована	30,6±2,1*	85,7±4,6
ІЛ-18	Спонтанна	16,3±1,5	32,6±1,2
	Індукована	20,6±2,3	37,2±1,5
ІФН- γ	Спонтанна	21,7±4,2	23,3±2,5
	Індукована	38,5±3,0	66,7±5,8
ТФР β	Спонтанна	33,4±4,8*	22,3±1,8
	Індукована	54,8±7,4*	31,1±2,5

ПРИМІТКА. * – відмінності від донорів достовірні ($p < 0,05$).

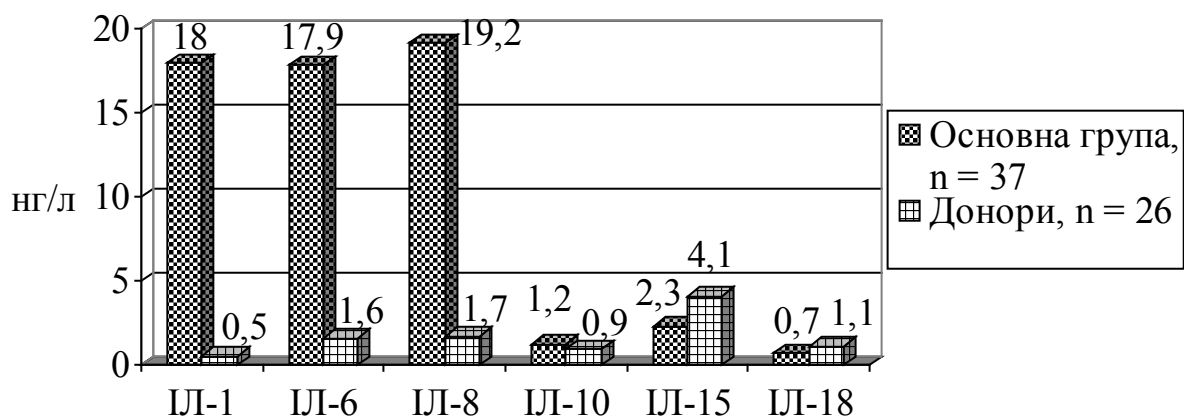


Рисунок 7. Рівень деяких цитокінів (нг/л) у сечі пацієнтів, інфікованих *Herpes simplex-II*, *Chlamydia trachomatis* і *Trichomonas vaginalis*, і практично здорових осіб.

методів лікування і вивчення їх ефективності.

При рецидивуючому генітальному герпесі рекомендовано призначати фамцикловір одночасно з Кагоцелом:

- фамцикловір (фамвір) – 500 мг два рази на добу протягом 10 днів;

- Кагоцел – по 2 табл. 3 рази на день протягом 5 днів (усього на курс – 30 табл., тривалість курсу – 5 днів).

Рекомендовано починати лікування не пізніше четвертого дня від початку загострення захворювання. У профілактичних цілях безпо-

середньо після контакту з інфікованою особою і для запобігання рецидивів рекомендовано призначати фамцикловір по 250 мг 1 раз на день протягом 2–4 тижнів. Оцінка розробленого методу лікування проводилася при вивченні 173 випадків генітального герпесу. Ефективність терапії становила 96,6 %, а частота рецидивів при застосуванні цієї методики зменшилася в 2,4 разу при моніторингу протягом року. Переносимість терапії була доброю, побічні прояви реєструвалися у вигляді запаморочення, головного болю або нудоти у 3,4 % пацієнтів (табл. 6).

Таблиця 6 – Показники інтерферонового статусу у 87 хворих на генітальний герпес на тлі лікування фамцикловіром і Кагоцелом

Кількість інтерферону $M \pm m, \log, (\text{титр})$	До лікування	48 годин після початку лікування	Розв'язання рецидиву
ІФН- α ($10 \times M \pm m, \log, \text{e}$)	2,0 \pm 0,18	4,2 \pm 0,26	4,4 \pm 0,24**
ІФН- γ	4,7 \pm 0,27	5,9 \pm 0,28	6,5 \pm 0,20*
Сироватковий ІФН	3,3 \pm 0,28	2,2 \pm 0,30	2,0 \pm 0,25*
Спонтанний ІФН	1,7 \pm 0,72	0	0
Індукований ІФН	3,1 \pm 0,42	2,9 \pm 0,44	2,8 \pm 0,33

ПРИМІТКА. Достовірність відмінностей: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Лікування хламідійної інфекції проводилося 255 хворим. Пацієнтам основної групи (177 осіб) призначали:

азитроміцин (Сумамед) – у 1-й день 1000 мг одноразово, потім по 500 мг один раз на дві доби до курсової дози 3 г;

Кагоцел – по 2 табл. 3 рази на добу протягом 5 діб (усього на курс – 30 табл., тривалість курсу – 5 діб).

Група порівняння (78 осіб) одержувала доксициклін – по 0,2–0,3 г/доб. на тлі традиційної патогенетичної терапії відповідно до чинних протоколів лікування. Доцільність включення Кагоцелу в комплексне лікування хронічної урогенітальної хламідійної інфекції вивчено на підставі оцінки інтерферонового статусу у 69 хворих на хронічний хламідіоз:

- до лікування рівень ІФН- γ у моноцитах периферичної крові:

1) в основній групі (36 пацієнтів) був

нижчим за рівень контрольної групи (25 здорових осіб) в 1,7 разу;

2) у групі порівняння (33 хворих) був схожим із показником основної групи (нижчий за рівень контрольної групи в 1,6 разу);

- після лікування рівень ІФН- γ :

1) в основній групі (до комплексу лікування додано Кагоцел) був подібним до рівня контрольної групи – відмінність менше 10 %;

2) у групі порівняння підвищився незначно – на 9 %, залишившись на низьких значеннях як і до лікування.

Таким чином, включення індуктора інтерферону Кагоцелу в лікувальний комплекс при хронічній хламідійній інфекції обґрунтовано не тільки з огляду на клініко-мікробіологічний ефект лікування, але й нормалізацію інтерферонового статусу (табл. 7). Результати клінічних випробувань показали добру переносимість азитроміцину в комплексі з Кагоцелом і достатньо

Таблиця 7 – Клінічний і мікробіологічний ефект лікування хворих на хламідіоз азитроміцином у поєднанні з Кагоцелом

Групи дослідження	Усього n (%)	Розв'язання симптомів n (%)	Хламідій не виявлено n (%)
Основна група (азитроміцин + Кагоцел)	177 (100 %)	171 (96,6 \pm 1,4 %)	175 (98,9 \pm 0,8 %)
Група порівняння (доксициклін + традиційна терапія)	78 (100 %)	69 (88,5 \pm 3,6 %)	71 (91,0 \pm 3,2 %)
t -критерій (p)		$t = 2,36$ ($p = 0,002$)	$t = 2,94$ ($p = 0,0004$)

високу ефективність (клінічний ефект – 96,6 %, мікробіологічний ефект – 98,9 %) при лікуванні хронічної хламідійної інфекції.

При розробці методу лікування трихомонозу було проаналізовано дані обстежень 280 хворих на трихомоноз (148 чоловіків і 132 жінки). Хворим основної групи (187 пацієнтів) призначали:

- орнідазол – по 500 мг два рази на добу протягом 10 днів;

- Кагоцел – по 2 табл. 3 рази на добу протягом 5 діб (усього на курс – 30 табл., тривалість курсу – 5 діб).

Групі порівняння (93 пацієнти) призначався метронідазол на тлі традиційної терапії. Оскільки попередні дослідження показали наявність імунних порушень при хронічному трихомонозі, тому було вивчено доцільність включення Кагоцелу в комплексне лікування хронічної трихомонадної інвазії на підставі оцінки інтерферонового статусу. У дослідження було включено 47 хворих на трихомоноз; при цьому було

встановлено, що рівень ІФН-γ у моноцитах периферичної крові:

- до лікування був нижчим за рівень контрольної групи (25 здорових осіб):

1) в основній групі (26 пацієнтів) – в 1,7 разу;

2) у групі порівняння (21 пацієнт) – в 1,3 разу;

- після лікування рівень ІФН-γ підвищився:

1) в основній групі (до комплексу лікування додано Кагоцел) – в півтора рази.

2) у групі порівняння – менш ніж на 16 %.

Таким чином, включення індуктора інтерферону Кагоцелу в лікувальний комплекс при хронічній трихомонадній інвазії обґрунтовано на підставі клініко-мікробіологічного ефекту лікування і нормалізації інтерферонового статусу (табл. 8). Результати показали добру переносимість орнідазолу в комплексі з Кагоцелом і високу ефективність при лікуванні хронічних резистентних форм трихомонозу.

Таблиця 8 – Клінічний і мікробіологічний ефект лікування хворих на трихомоноз орнідазолом у поєднанні з Кагоцелом

Групи дослідження	Усього n (%)	Розв'язання симптомів n (%)	Трихомонад не виявлено n (%)
Основна група (орнідазол + Кагоцел)	187 (100 %)	173 (92,5 ± 1,9 %)	179 (95,7 ± 1,5 %)
Група порівняння (метронідазол + традиційна терапія)	93 (100 %)	77 (82,8 ± 3,9 %)	79 (84,9 ± 3,7 %)
t-критерій (p)		t = 2,37 (p = 0,018)	t = 3,00 (p = 0,002)

Було також проведено клініко-лабораторні дослідження у 37 хворих із клінічними ознаками і лабораторними маркерами змішаної інфекції (ГХТ) у віці від 19 до 39 років. Додавання препарату Кагоцел до культури мононуклеарних клітин приводило до достовірного збільшення синтезу цитокінів (ІЛ-12, ІЛ-15, ІЛ-18) у хворих при одночасному інфікуванні сечостатевої системи *Herpes simplex-II*, *Chlamydia trachomatis* і *Trichomonas vaginalis*, що може бути використано в клінічній практиці для одержання позитивного імунорегуляторного ефекту. Ці дані свідчать не тільки про інтерфероніндукуючі властивості Кагоцелу, але й про його здатність підвищувати продукцію цитокінів, синтез яких був порушений у пацієнтів у результаті змішаного інфікування збудниками вірусної, бактеріальної і паразитарної природи. Було також вивчено ефективність і безпечність комплексної методики лікування хворих із ГХТ-інфекцією із застосуванням етіотропного лікування і препарату Кагоцел. Усім хворим (n = 37) було призначено терапію за схемою:

- фамцикловір (фамвір) – по 500 мг два рази на добу протягом 10 діб;

- азитроміцин (сумамед) – у 1-й день по 1000 мг одноразово, потім по 500 мг один раз на дві доби у курсовій дозі 3 г;

- орнідазол (тиберал) – по 500 мг двічі на добу протягом 10 днів;

- Кагоцел призначали по 2 табл. 3 рази на добу протягом 5 діб (усього на курс – 30 табл., тривалість курсу – 5 діб).

При вивченні впливу комбінованого лікування (фамцикловір, азитроміцин, орнідазол, Кагоцел) на продукцію ІЛ-12, ІЛ-15, ІЛ-18 у хворих із ГХТ-інфекцією *in vitro* порівнювалися величини спонтанної продукції цитокінів до і після лікування (табл. 9).

Таблиця 9 – Показники спонтанної продукції цитокінів клітинами лімфоцитарного ряду *in vitro* у хворих із ГХТ-інфекцією до і після лікування

Цитокіни	До лікування (n = 37), нг/л	Після лікування (n = 37), нг/л
ІЛ-12	9,4±0,9	19,8±1,8*
ІЛ-15	19,6±1,4	32,3±2,6*
ІЛ-18	16,3±1,5	34,9±2,3*

ПРИМІТКА. * – достовірна відмінність (p < 0,05).

Так, рівень спонтанної продукції цитокінів мононуклеарними клітинами периферичної крові *in vitro* у хворих із ГХТ-інфекцією після проведеної комбінованої терапії з використанням препаратів фамцикловір, азитроміцин, орнідазол і Кагоцел збільшився:

- для ІЛ-12 – у 2,1 разу;
- для ІЛ-15 – у 1,7 разу;
- для ІЛ-18 – у 2,1 разу.

Таким чином, запропонована схема лікування хворих із часто рецидивуючою змішаною ГХТ-інфекцією частково нормалізує цитокіновий статус хворих.

На підставі отриманих даних запропоновано системну концепцію і програму профілактичних і організаційних заходів для боротьби і попередження статевих інфекцій та їх медичних і соціальних наслідків (рис. 8). При цьому враховано рекомендації Глобальної стратегії профілактики ППСШ і боротьби з ними на

2006-2015 рр. (*World Health Organization, 2006*). У запропонованій концепції розглянуто методи забезпечення безпечної сексуальної поведінки, індивідуальної профілактики за допомогою бар'єрного захисту, доступної спеціалізованої допомоги, а також моніторинг і оцінка програм боротьби з трихомонозом, хламідіозом і генітальним герпесом. Запропоновано конкретні кроки з боку Міністерства охорони здоров'я й інших відомств по реалізації програми. Наголошено на необхідності соціальної політики держави, яка б ґрунтувалася на економічній рентабельності. Наведено докази на користь надання якісної допомоги хворим на ППСШ у межах першого і другого рівнів медико-санітарної допомоги, а також спеціалізованих служб (третій і четвертий рівень). Підкреслено необхідність співробітництва державних відомств, громадських організацій і приватних структур, що надають медичну допомогу.

		Загальна популяція			
		Особі з ППСШ (інфіковані)		Особі без ППСШ (неінфіковані)	
Клінічні прояви	Є симптоми	Інфіковані, є симптоми		Неінфіковані, є симптоми	
		Не звертаються за лікуванням	Звертаються за лікуванням		Не звертаються за лікуванням
		Потрібне лікування		Уникнути непотрібного лікування	
		Стандартизоване ведення хворих. Консультування, інформування про симптоми ППСШ/інфекцій репродуктивного тракту, мотивування до безпечної поведінки і звертання за медичною допомогою		Інформація для зміни поведінки і навчання з репродуктивного здоров'я і дотримання особистої гігієни	
		Профілактичне консультування щодо ППСШ		Профілактичне консультування щодо ППСШ	
		Немає симптомів	Інфіковані, але без симптомів		Неінфіковані, але без симптомів
	Не звертаються за медичною допомогою		Звертаються за медичною допомогою з причин, що не пов'язані з ППСШ		Не звертаються за медичною допомогою
	Потрібне лікування		Лікування не потрібне		
	Скринінг і супутнє обстеження. Використання експрес-діагностики ППСШ. Періодичне емпіричне лікування. Просвітницькі програми.		Інформація для зміни поведінки і навчання з репродуктивного здоров'я і дотримання особистої гігієни		
		Профілактичне консультування щодо ППСШ		Профілактичне консультування щодо ППСШ	

Рисунок 8. Концептуальна модель профілактики ППСШ, що здійснюється по п'яти галузях дії стратегії.

Висновки

У статті наведено теоретичне і практичне узагальнення і нове рішення наукової проблеми статевих інфекцій, спричинених *Herpes simplex*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, – їх діагностики, лікування і профілактики на підставі нових даних про епідеміологію, клінічні прояви, морфопатогенез, імунні зрушення, порушення сексуального здоров'я і соціальні наслідки даних інфекцій. У процесі проведення досліджень встановлено таке.

1. У зв'язку з високою захворюваністю на генітальний герпес, хламідіоз і трихомоноз, відсутністю повних даних про закономірності поширення, наявністю клінічних ускладнень і хронізації захворювань, невпізнання їхнього патогенезу, а також у зв'язку з втратою працездатності, економічними втратами і труднощами в організації спеціалізованої допомоги, проблема діагностики, лікування і профілактики статевих інфекцій, спричинених *Herpes simplex*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, є актуальною для науки і практики і має потребу в нових підходах до її вирішення.

2. В Україні має місце висока поширеність генітального герпесу, хламідіозу і трихомонозу. Для герпесу і хламідіозу характерний стійкий лінійний тренд росту або падіння залежно від регіону. Для трихомонозу характерна фаза насичення при високому рівні захворюваності. У ряді областей захворюваність значно перевищує таку в цілому по країні. Для герпесу, хламідіозу і трихомонозу є гендерні розходження – вони частіше зустрічаються у жінок дітородного віку. У ряді областей серед молоді 15-19 років поширеність цих інфекцій росте швидше. Відзначається також зростання захворюваності в осіб старшого віку – 40-59 років. Офіційна статистика герпесвірусної, хламідійної і трихомонадної інфекцій спотворюється як гіпо-, так і гіпердіагностикою. Необхідний підхід до епідеміології ППСШ із позицій малих соціальних груп певного віку і статі, що мешкають на поодиноких територіях, оскільки аналіз загальних даних захворюваності не виявляє прихованих тенденцій і не дозволяє розробити ефективні програми лікувально-профілактичної роботи.

3. Збільшилася частота атипичних форм генітального герпесу, хламідіозу і трихомонозу. Встановлено клінічні критерії атипичного генітального герпесу: виділення ($88,7 \pm 3,3$ %); болі та сенестопатії ($94,1 \pm 2,4$ %); уретрит (цервіцит) без етіологічного агента ($34,8 \pm 4,1$ %);

тазовий гангліоневрит ($24,6 \pm 4,6$ %). Діагноз «атиповий рецидив» ставиться на підставі анамнезу і лабораторних маркерів – виявлення ДНК вірусу і IgA та IgM антитіл. Хламідіоз може перебігати як в активній формі (гострій або хронічній), так і в латентній формі; можлива зміна цих форм у динаміці. Латентний хламідіоз виявлявся у $15,9 \pm 3,2$ % чоловіків і у $22,0 \pm 3,7$ % жінок. Для підтвердження діагнозу хламідіозу найбільш чутливим є метод ПЛР ($94,9 \pm 1,4$ %). Визначення сироваткових IgG антитіл може служити допоміжним методом ($80,4 \pm 2,5$ %). Пряма імунофлуоресценція антигену чутлива в $74,5 \pm 2,7$ %, при ускладненій формі – $86,4 \pm 3,8$ %. Метод культури клітин дозволяє виявити безсимптомний хламідіоз у $89,6 \pm 4,4$ % зі специфічністю 100 %. Трихомоноз у $21,6 \pm 3,4$ % чоловіків і $12,1 \pm 2,8$ % жінок перебігає безсимптомно, але може викликати тяжкі висхідні запальні процеси. Для підтвердження діагнозу трихомонозу найбільш оптимальним є культуральний метод (чутливість – $93,6 \pm 1,5$ %, специфічність – 100 %). Пряма мікроскопія *Trichomonas vaginalis* має чутливість $68,5 \pm 3,6$ % при неускладненій формі.

4. Аналіз сексуальних мереж дозволяє спланувати відповідні ресурси для боротьби з ППСШ у даному соціумі і на певній території. Позиція індивідуума в сексуальній мережі визначає ризик інфікування хламідіями і трихомонадами. Ті, хто знаходиться всередині мереж із двома і більше членами, у 5 разів більше піддані інфікуванню порівняно з членами діад. Індивідууми, які мають одного партнера, мають високий ризик бути інфікованими, якщо вони знаходяться на периферії великої мережі. Розмір і структура сексуальних мереж визначає фазу епідемічного процесу. У фазі росту переважають розгалужені мережі з великою кількістю партнерів, у фазі стабілізації – циклічні структури, що підтримують захворюваність на ендемічному рівні, а у фазі спаду – лінійні ланцюжки, що обриваються. При високій захворюваності припинення росту ППСШ асоціюється з фрагментованими дендритними мережами, що не мають циклічних структур, а продовження зростання – з мережами великої щільності і великою кількістю циклічних мікроструктур. При трихомонозі має місце ендемічне насичення при високій захворюваності без подальшого зростання, але і без тенденції до стабільного падіння. При хламідіозі збільшення реєстрації нових випадків не

цілком відповідає переважній структурі сексуальних мереж; тому статистичне зростання хламідіозу відбиває здебільшого поліпшення виявлення. У ранній фазі епідемії необхідно впливати на уразливі популяційні групи в центрі мереж (патронажна робота, соціальна підтримка, консультування), у пізній ендемічній фазі – ефективніше впливати на популяцію в цілому (інформаційні й освітні програми, скринінг).

5. *Herpes simplex*, тип 2, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* можуть спричинити порушення статевої та репродуктивної функції в 35–60 % хворих. Так, трубноперитонеальна безплідність жінок частіше спостерігалася при хламідіозі – $23,6 \pm 3,8$ %, а при герпесі та трихомонозі мала місце ендокринна й імунологічна безплідність – у $8,9 \pm 3,8$ % і $9,1 \pm 2,5$ % відповідно. Патологія вагітності і плоду частіше зустрічалася при герпесі ($33,9 \pm 6,3$ %) і трихомонозі ($29,5 \pm 4,0$ %), ніж при хламідіозі ($19,5 \pm 3,6$ %). При аналізі статевих розладів у жінок при герпесі переважали диспареунія ($37,5 \pm 6,6$ %) і зниження лібідо ($33,9 \pm 6,3$ %), а при хламідіозі – порушення оргазму ($26,0 \pm 4,0$ %). При трихомонозі статевої розлади в жінок зустрічалися рідше, ніж при герпесі і хламідіозі (диспареунія – $14,4 \pm 3,1$ %, зниження лібідо – $8,3 \pm 2,4$ %, порушення оргазму – $17,4 \pm 3,3$ %). Патологія еякуляту також відрізнялася залежно від етіології інфекції: для хламідіозу і трихомонозу була більш характерною гіпокінезія ($17,4 \pm 3,3$ % і $18,2 \pm 3,2$ % відповідно), тоді як для герпесу – тератоспермія ($16,2 \pm 3,4$ %), хоча загальний відсоток хворих зі змінами сперми був приблизно однаковим (при герпесі – $38,5 \pm 4,5$ %, при хламідіозі – $43,9 \pm 4,3$ %, при трихомонозі – $33,1 \pm 3,9$ %). Основні синдроми статевих розладів у чоловіків частіше мали місце при хламідіозі і герпесі порівняно з трихомонозом – у 1,5–2 рази. Для них були характерні різні види змін – якщо для герпесу характерні зниження лібідо ($23,9 \pm 3,9$ %) і порушення ерекції ($15,4 \pm 3,3$ %), то при хламідіозі переважала прискорена еякуляція ($31,8 \pm 4,1$ %).

6. Венеричні захворювання поширені серед населення України старше 60 років. Сифіліс і гонорея повільно знижуються, трихомоноз постійно знаходиться на високому рівні, а хламідіоз і мікоплазмоз зростають. Мають місце значні гендерні розбіжності. Сифіліс у три рази частіше реєструється серед чоловіків, а трихомоноз – серед жінок; 55 % чоловіків і 70 % жінок у віці

61–85 років, що зверталися до дерматовенеролога, мали лабораторні маркери статевих інфекцій. Найчастіше спостерігався трихомоноз ($14,7 \pm 2,9$ % у чоловіків і $21,7 \pm 3,3$ % у жінок) і вірусні інфекції – *Herpes simplex virus 2* типу (від 11 % до 18 %). Більше половини чоловіків і жінок мали статеві проблеми; з них велика частина відмовлялася від сексу не через недостатність функцій або бажання, а через загальний стан здоров'я. До 12 % чоловіків і 5 % жінок регулярно приймали препарати, що поліпшують сексуальні функції і загальний тонус організму, для того, щоб мати кращі статеві стосунки. Необхідні скринінг, діагностика, лікування і профілактика ПСШ і статевих розладів серед населення старше 60 років.

7. Ультраструктурні зміни маткових труб при хламідіозі виявляються хронічним неспецифічним запаленням з різним ступенем вираженості альтеративного, ексудативного і проліферативного компонентів. Результатом хламідійного сальпінгіту є розвиток некробіотичних і склеротичних змін, що призводить до звуження просвіту труби, формування гідросальпінксу, дивертикульозу, сальпінгофіброзу. Електронно-мікроскопічне вивчення сперми показало зростання кількості патологічних форм сперматозонів на ультроструктурному рівні. Мали місце деформації голівки, набрякання шийки і структурні зміни ядровмісного компонента – на тлі ділянок конденсованого хроматину виявлялися електронно-прозорі ділянки, що схильні до злиття. Ядро розташовувалося у великій цитоплазматичній краплі без чітких контурів, де виявлялися аномальні мітохондрії з розширеними кристами. Акросома не визначалася. Наявність зернисто-фібрилярної голівки, вакуолізація – світлі зони, позбавлені хроматину, збереження «резидуального тіла» (цитоплазматичної краплі) є морфологічними ознаками тератоспермії на ультроструктурному рівні.

8. При змішаному інфікуванні *Herpes simplex-II*, *Chlamydia trachomatis* і *Trichomonas vaginalis* активується утворення ряду прозапальних цитокінів, відзначається підвищення концентрації ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 у сечі. Активується утворення ІЛ-1 та ІЛ-8 клітинами периферичної крові. У 70 % хворих рівень ІЛ-1 у сироватці крові перевищував показники практично здорових осіб ($p < 0,05$); у той же час продукція ІЛ-15 була зниженою порівняно з контрольною групою, що свідчило про послаблення компенсаторних можливостей макрофагальної системи

і регуляторних Т-лімфоцитів. Рівень ІЛ-10 знижувався, але підвищувалася продукція ТФРβ, що є несприятливою ознакою, оскільки цей цитокін пригнічує імунну відповідь і сприяє фіброзу тканин.

9. Комплексний метод лікування хворих на герпес, хламідіоз, трихоманоз: фамцикловір – по 500 мг два рази на добу протягом 10 днів; азитроміцин – у 1-й день по 1000 мг одноразово, потім по 500 мг один раз на дві доби в курсовій дозі 3 г; орнідазол – по 500 мг два рази на добу протягом 10 днів; Кагоцел – по 2 табл. 3 рази на добу протягом 5 діб, – є ефективним і безпечним. У хворих на герпес поліпшення наставало в $96,5 \pm 2,0$ %, мало місце зменшення частоти рецидивів за наступних 12 місяців з $3,4 \pm 1,1$ до $1,9 \pm 0,6$, тривалість рецидивів скорочувалася з $8,3 \pm 1,2$ до $3,2 \pm 0,7$ дня ($p < 0,05$). Побічні реакції мали місце в $3,4 \pm 2,0$ %. Показники індукованих ІФН-α та ІФН-γ нормалізувалися в $88,5 \pm 3,4$ % хворих. У хворих на хламідіоз клінічний ефект спостерігався в $96,6 \pm 1,4$ %, мікробіологічний – у $98,9 \pm 0,8$ %; у групі порівняння, відповідно, – $88,5 \pm 3,6$ % і $91,0 \pm 3,2$ %. Після лікування в основній групі рівень ІФН-γ нормалізувався; у групі порівняння рівень ІФН-γ після лікування залишався на низьких значеннях, як і до лікування. Клінічний ефект спостерігався в $92,5 \pm 1,9$ % хворих на трихоманоз, мікробіологічний ефект досягався в $95,7 \pm 1,5$ %; у

групі порівняння, відповідно, – $82,8 \pm 3,9$ % і $84,9 \pm 3,7$ %. Після лікування в основній групі рівень ІФН-γ нормалізувався; у групі порівняння рівень ІФН-γ після лікування практично не змінювався. У хворих зі змішаною інфекцією рівень спонтанної продукції цитокінів мононуклеарними клітинами збільшувався для ІЛ-12 у 2,1 разу, для ІЛ-15 – у 1,7 разу, а для ІЛ-18 – у 2,1 разу, що свідчило про нормалізацію цитокінового статусу хворих.

10. Розроблено концепцію і програму профілактичних і організаційних заходів щодо боротьби і попередження генітального герпесу, хламідіозу і трихоманозу. У запропонованій програмі розглянуто методи забезпечення безпечної сексуальної поведінки, індивідуальної профілактики, доступної спеціалізованої допомоги, а також моніторинг і оцінку проведених заходів і досягнутих результатів. Запропоновано конкретні кроки з боку МОЗ та інших відомств щодо реалізації програми. Акцентовано підхід із позицій соціальної політики держави, що ґрунтується на економічній рентабельності. У програмі наведено алгоритми надання медико-санітарної допомоги хворим на ПСШ у рамках першого і другого рівнів, а також спеціалізованими службами (третьої і четвертої рівнів). Підкреслено необхідність співробітництва з громадськими організаціями і приватними структурами, що надають медичну допомогу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Addis I. B., Van Den Eeden S. K., Wassel-Fyr C. L., Vittinghoff E., Brown J. S., Thom D. H. Sexual activity and function in middle-aged and older women // *Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 107, No 4. – P. 755-764.
2. Baczynska A., Funch P., Fedder J., Knudsen H. J., Birkelund S., Christiansen G. Morphology of human Fallopian tubes after infection with *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis* - in vitro organ culture study // *Hum. Reprod.* - 2007. – Vol. 22, No 4. - P. 968-979.
3. Braun R. P., Payne L. G., Dong L. Characterization of the IFN-gamma T-cell responses to immediate early antigens in humans with genital herpes // *Virol. J.* - 2006. – Vol. 5, No 3. – P. 54.
4. Fichtenberg C. M., Muth S. Q., Brown B., Padian N. S., Glass T. A., Ellen J. M. Sexual network position and risk of sexually transmitted infections // *Sex. Transm. Infect.* - 2009. - Vol. 85, No 7. – P. 493-498.
5. Potterat J. J., Muth S. Q., Rothenberg R. B., Zimmerman-Rogers H., Green D. L., Taylor J. E., Bonney M. S., White H. A. Sexual network structure as an indicator of epidemic phase // *Sex. Transm. Infect.* - 2002. – Vol. 78. – Suppl. 1. – P. 152-158.
6. Schover L. R. Psychosocial issues associated with cancer in pregnancy // *Semin. Oncol.* - 2000. – Vol. 27, No 6. – P. 699-703.
7. Возианов А. Ф., Горпинченко И. И. Сексология и андрология : монография / ред.: А. Ф. Возианов, И. И. Горпинченко. – К. : Абрис, 1997. - 879 с.
8. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. – 3-е изд., доп. - К.: ООО «Полиграф плюс», 2006. - 482 с.
9. Дюдюн А. Д. Клінічні прояви та перебіг захво-

- рювань, що передаються статевим шляхом // Медичні перспективи. – Дніпропетровськ, 2000. – Т. 5, № 3. – С. 103-105.
10. Дюдюк А. Д. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения герпесвирусной инфекции / А. Д. Дюдюк и др. // Здоровье мужчины. - 2007. - № 1 (20). - С. 18-25.
 11. Калюжная Л. Д. Особенности лечения инфекций, передаваемых половым путем, на современном этапе / Л. Д. Калюжная, В. Е. Дзюбак, А. Е. Нагорный // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2002. – №3-4 (5). – С. 195-198.
 12. Лебедюк М. М. Хламідійна урогенітальна інфекція у жінок: епідеміологія і особливості клінічного перебігу на сучасному етапі обґрунтування необхідності комплексних підходів до діагностики та лікування // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2002. - № 3 (6).- С. 77-82.
 13. Лисяний Н. И., Орлов Ю. А., Кулик А. В., Лисяний А. Н., Потапова А. И. Диагностика вирус-ассоциированных опухолей головного мозга // Український нейрохірургічний журнал. - 2008. - № 1. - С 27-31.
 14. Літус О. І. Поліетіологічні чинники і поліпатогенетичні механізми розвитку хронічного інфекційного простатиту, комплексні методи діагностики та нові підходи до терапії захворювання / О. І. Літус, В. І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2003. - № 1. - С. 72-86.
 15. Мавров Г. И. Географическая концентрация инфекций, передающихся половым путем, – неравномерность распространения в условиях крупного города / Г. И. Мавров, А. А. Ярошенко // Дерматология та венерология. – 2008.–№ 1 (39). – С. 90-116.
 16. Мавров Г. И. Лечение генитального герпеса с применением новых лекарственных средств. Бесплодие супружеской пары // Тез. научн. прак. конф. МОЗ Украины. - Хмельницкий, 2005.- С. 12-13.
 17. Мавров Г. І. Контроль інфекцій, що передаються статевим шляхом, в епоху керованої охорони здоров'я / Г. І. Мавров, Г. П. Чинов // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2005. – № 2 (17). – С. 66-72.
 18. Мавров Г. І. Діагностика і лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, в маргінальних групах населення / Г. І. Мавров, О. Є. Нагорний // Сучасні проблеми дерматовенерологічної і косметологічної допомоги в умовах реформування охорони здоров'я: Збірник наукових праць. Додаток до «Вісника ХНУ ім. В. Н. Каразіна». Серія «Медицина». – Харків, 2009. – С. 224-230.
 19. Мавров И. И. Половые болезни. - Харьков: Факт, 2002. - С. 497-523.
 20. Никитенко И. Н. Лечение урогенитального трихомониаза высокими дозами метронидазола // Дерматология та венерология. - 2004. - № 2. - С. 89-93
 21. Пукаляк Р. М. Імунодефіцитні порушення (D84.8), асоційовані з часторецидивуючою HSV 1/2 інфекцією: основні механізми природженого імунного захисту // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. -2009. - № 1/2. - С. 59-62.
 22. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применение // Иммунология. - 2000. - № 5. - С. 4-7.
 23. Чайка А. В. Современный взгляд на патогенез хронического урогенитального хламидиоза у женщин / А. В. Чайка, А. Б. Матийцев, С. С. Фролов // Практична медицина. - 2009. - Т. 15, № 3. - С. 138-142.