

Урогенітальна хламідійна інфекція. Сучасні аспекти проблеми. Клінічна лекція

Дюдюк А. Д.[†], Свирид С. Г.[‡], Горбунцов В. В.[†], Нагорний О. Є.^{*},
Поліон Н. М.[†], Дюдюк С. А.

[†]ДУ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

[‡]Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

^{*}ДУ «Інститут урології» Національної академії медичних наук України

В лекції методично та послідовно розібрано сучасні дані про урогенітальну хламідійну інфекцію, її етіологію, епідеміологію та патогенез. Докладно розглянуто клінічну картину урогенітального хламідіозу у чоловіків, жінок та дітей. Наведено дані про сучасні методи діагностики хламідіозу, детально розібрано методики, що застосовуються у клінічній практиці. Розглянуто та проаналізовано сучасні методи та методики лікування: лікування неускладнених форм урогенітального хламідіозу; лікування вагітних, інфікованих *S. trachomatis*; лікування ускладнених форм урогенітального хламідіозу у жінок, чоловіків та дітей. Окремо розглянуто питання контролю вилікованості, можливі причини неефективності антибактеріального лікування, антибіотикорезистентність *S. trachomatis* та її можливі механізми, чутливість *S. trachomatis* до антибактеріальних лікарських засобів, шляхи та методи профілактики хламідійної інфекції.

Ключові слова: урогенітальна хламідійна інфекція, етіологія, епідеміологія, патогенез, клінічні прояви, лікування, профілактика.

Оглавление

1 Урогенітальна хламідійна інфекція: етіологія, епідеміологія, патогенез.....	88	2.5.2 Лікування вагітних, інфікованих <i>S. trachomatis</i>	107
1.1 Етіологія.....	89	2.5.3 Лікування ускладнених форм урогенітального хламідіозу у жінок.....	108
1.2 Епідеміологія.....	92	2.5.4 Лікування ускладнених форм урогенітального хламідіозу у чоловіків...	109
1.3 Патогенез.....	92	2.5.5 Лікування хламідійної інфекції у дітей.....	109
2 Захворювання урогенітального тракту, що спричиняються хламідіями.....	94	2.6 Контроль вилікованості.....	109
2.1 Клінічна картина урогенітального хламідіозу у чоловіків.....	94	2.7 Можливі причини неефективності антибактеріального лікування.....	110
2.2 Клінічна картина урогенітального хламідіозу у жінок.....	96	2.8 Антибіотикорезистентність <i>S. trachomatis</i> та її можливі механізми.....	110
2.3 Клінічна картина хламідіозу у дітей.....	102	2.9 Чутливість <i>S. trachomatis</i> до антибактеріальних лікарських засобів.....	112
2.4 Діагностика хламідіозу.....	102	2.10 Профілактика хламідійної інфекції.....	112
2.5 Лікування.....	105		
2.5.1 Лікування неускладнених форм урогенітального хламідіозу.....	106		

1 Урогенітальна хламідійна інфекція: етіологія, епідеміологія, патогенез

Серед інфекційних захворювань, що передаються статевим шляхом, урогенітальна хламідійна інфекція визнана у наш час одною з найбільш актуальних проблем, з якою найчастіше зустрічаються лікарі практичної охорони здоров'я.

Поширеність урогенітального хламідіозу (УХ) коливається в значних межах серед різних вікових груп населення в різних регіонах світу, проте всюди це захворювання зустрічається

значно частіше, ніж інші ППСШ. Такому значному поширенню цього захворювання сприяють зміни сексуальної поведінки людей, що спостерігаються в останні десятиліття: ранній початок статевого життя, часта зміна партнерів, застосування оральних контрацептивів, що знижують побоювання щодо виникнення вагітності, висока мобільність населення і численні контакти.

У світі відзначається постійне зростання за-

хворюваності на УХ, особливо серед молодих людей, які щойно вступили в період статевої активності. Важливим є те, що це захворювання може мати несприятливий вплив на їх здоров'я, а також здоров'я їх потомства.

Медико-соціальне значення хламідійної інфекції обумовлено як високим рівнем захворюваності і часто виникаючими ускладненнями, так і впливом на демографічні показники (хламідійна інфекція – найчастіша причина чоловічого і жіночого безпліддя).

Повільний розвиток симптомів захворювання, часто – повна відсутність виражених симптомів призводять до пізнього звернення до лікаря або до випадкового встановлення діагнозу під час оглядів, особливо під час вагітності. Наслідки УХ у вигляді хронічних запальних захворювань придатків матки, трубного безпліддя, ектопічної вагітності у жінок; розвитку простатиту, епідидиміту, синдрому Рейтера у чоловіків представляють собою істотну частину урогенітальних і системних захворювань, що відбивається на репродуктивній функції як жінок, так і чоловіків.

1.1 Етіологія. Ураження урогенітального тракту спричиняють *Chlamydia trachomatis*, представники порядку *Chlamydiales*, що включає 4 сімейства, 5 родів і 12 видів.

Вперше хламідійні внутрішньоклітинні включення описали L. Halberstaedter та S. Prowazek у 1907 р.; дослідники знайшли їх в уражених трахомою клітинах ока. Мікроорганізм був названий *Chlamydozoa*. Два роки по тому такі ж включення були виявлені в епітелії кон'юнктиви у новонароджених дітей з кон'юнктивітами. Мікроорганізм було виділено у 1955 р. при культивуванні клінічного матеріалу в курячих ембріонах. До 60-х років 20 століття хламідії відносили до вірусів через невеликі розміри і нездатність до росту на штучних поживних середовищах. І тільки у 1966 р. за сукупністю морфологічних, цитологічних і метаболічних ознак хламідії вирішили віднести до бактерій.

Донедавна всі хламідії об'єднували в один порядок *Chlamydiales*, що складається з одного сімейства *Chlamydiaceae*. Сімейство *Chlamydiaceae* включало єдиний рід *Chlamydia*, до якого відносили 4 види:

- *C. trachomatis*;
- *C. pneumoniae*;
- *C. psittaci*;
- *C. pecorum*.

У міру опису нових видів мікроорганізмів

з характерним для хламідій циклом розвитку, а також появи нових даних філогенетичного аналізу і досліджень генома хламідій назрівала необхідність перегляду їх класифікації.

Сучасна класифікація мікроорганізмів припускає використання чітких критеріїв геносистематики для опису таксономічних груп різного рівня: наявність 95 % гомології нуклеотидної послідовності генів 16S і 23S рРНК для всіх представників роду, 90 % – сімейства і 80 % – порядку та / або класу.

На підставі філогенетичного аналізу генів 16S і 23S рРНК, підтвердженого даними про генетичні і фенотипічні ознаки, K. D. Everett *et al.* запропонували нове визначення порядку *Chlamydiales*. Згідно з цим визначенням, порядок *Chlamydiales* включає облигатні внутрішньоклітинні бактерії, що мають схожий з хламідійним цикл розвитку та рівень гомології нуклеотидної послідовності генів 16S і 23S рРНК, що перевищує 80 %.

Сімейство *Chlamydiaceae* розділене на два роди: *Chlamydia* та *Chlamydophila*.

Рід *Chlamydia* об'єднав існуючий вид *Chlamydia trachomatis* і нові види *Chlamydia suis* та *Chlamydia muridarum*.

У новий рід *Chlamydophila* увійшли відомі види *Chlamydia pecorum*, *Chlamydia pneumoniae* і *Chlamydia psittaci*, перейменовані, відповідно, у:

- *Chlamydophila pecorum*;
- *Chlamydophila pneumoniae*;
- *Chlamydophila psittaci*.

До них приєднали три нових види, які раніше розцінювали як штами, що входять до складу виду *Chlamydia psittaci*:

- *Chlamydophila abonus*;
- *Chlamydophila caviae*;
- *Chlamydophila felis*.

На підставі вираженої гомології генів рРНК і подібності циклів розвитку раніше не класифіковані мікроорганізми увійшли в три нових сімейства у складі порядку *Chlamydiales*:

- *Parachlamydiaceae*;
- *Simkaniaceae*;
- *Waddli-ACEAN*.

Кожне з цих сімейств складається з єдиного роду з єдиним видом.

Відповідно до нової класифікації, *C. trachomatis* – облигатний паразит людини, відповідальний за широкий спектр захворювань:

- трахому;
- урогенітальні інфекції;
- деякі форми артрити;

- кон'юнктивіт і пневмонію новонароджених.

Структура клітинної стінки хламідій подібна за будовою до будови інших грамнегативних мікроорганізмів.

Усі хламідії подібні за морфологічними ознаками, мають спільний родоспецифічний антиген, представлений ліпополісахаридом (ЛПС) зовнішньої мембрани клітинної стінки (реактивна половина якого, – 2-кето-3-дезоксіоктенава кислота, – використовується для виявлення хламідій імунофлуоресцентним методом) і різні видо-, підвидо- і типоспецифічні антигени, які мають білкову природу і характеризуються термолабільністю.

Елементарні тільця хламідій оточені ригідною малопроникною клітинною стінкою, відокремленою від плазматичної мембрани електронно-прозорою периплазмою.

Клітинна стінка хламідій має характерну для грамнегативних бактерій двошарову будову: вона складається з білків, фосфоліпідів і ліпополісахаридів. На відміну від інших прокариотів, клітинна стінка хламідій не містить пептидоглікану в кількості, достатній для підтримки її ригідності. Білкові компоненти зовнішньої мембрани хламідій – збагачені цистеїном білки *Omp1*, *Omp2* і *Omp3* (*Omp* – Outer membrane protein, – білки зовнішньої мембрани). Ригідність клітинної стінки хламідій обумовлена наявністю множинних дисульфідних поперечних зв'язків між цими білками.

Приблизно 60 % загальної маси мембранних білків складає головний білок зовнішньої мембрани *Omp1* (або *МOMP* – Major Outer Membrane Protein, – головний білок зовнішньої мембрани). Молекулярна вага *МOMP* варіює в залежності від серотипу від 38 до 42 кДа.

Білок *МOMP* – домінуючий антиген *S. trachomatis*, що визначає її серотип. Цей білок містить 4 варіабельних домени (*VD* – variable domain), розташовані приблизно на рівній відстані один від одного. Імуногенні властивості варіабельних доменів обумовлені їх поверхневим розташуванням. У варіабельних доменах описані ділянки, ідентифіковані як антигенні детермінанти:

- видоспецифічні епітопи описані в домені *VD4*;

- сероварспецифічні – у доменах *VD1* і *VD2*.

Хламідії одного і того ж уrogenітального серовару можуть містити більше одного сероварспецифічного епітопу.

Донедавна хламідії типували, використо-

вуючи моноклональні антитіла. За допомогою цієї техніки було ідентифіковано 18 сероварів *S. trachomatis* і показано їх зв'язок з клінічними проявами інфекції; наприклад:

- серотипи *L1*, *L2*, *L2a* та *L3* виявляють у лімфатичній тканині; вони є інфекційними агентами венеричної лімфогранулеми;

- серотипи *A*, *B*, *Ba* та *C*, вражаючи кон'юнктиву, спричиняють фолікулярні кон'юнктивіти, які можуть призвести до рубців, що залишаються після усунення активної трахоми;

- серотипи *D-K* – збудники уrogenітальних інфекцій, що передаються статевим шляхом:

1) цервіцитів, ендометритів / сальпінгітів – у жінок;

2) уретритів – як у чоловіків, так і у жінок.

Таким чином, серотипи або серовари хламідій прийнято розділяти на:

- лімфогранулемні;

- трахомні;

- уrogenітальні;

проте нещодавно опубліковані роботи, автори яких виявили трахомні серовари *C* та *Ba* в уrogenітальному тракті.

Кілька років тому в якості альтернативного методу типування хламідій було запропоновано використовувати аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів ДНК. Такий метод назвали генотипуванням, а серотипи – генотипами; цей метод дозволяє виявляти нові підтипи вже відомих серотипів. У даний час робляться спроби оцінити зв'язок генотипів хламідій з клінічною симптоматикою, ступенем тяжкості інфекцій верхнього та нижнього відділів уrogenітального тракту; наприклад:

- серотип *F* часто пов'язують з ураженням верхніх відділів генітального тракту з вираженою клінічною симптоматикою;

серотип *E* частіше асоційований з безсимптомною або слабо вираженою інфекцією.

Треба все ж зазначити на необхідність подальшої роботи з вивчення вірулентності різних генотипів хламідій в молекулярному, імунологічному та географічному аспектах, оскільки це допоможе удосконалити лікування хламідіозів. Виявлення генотипів більш вірулентних і здатних спричинити серйозні інфекції верхніх відділів генітального тракту може бути прогностичним індикатором ускладнень.

Життєвий цикл хламідій вивчено досить добре; він складається з зміни двох форм розвитку збудника:

- метаболічно неактивних позаклітинних

елементарних тілець (ЕТ);

- метаболічно активних неінфекційних ретикулярних тілець (РТ).

ЕТ адаптовані до позаклітинного існування. Вони є носіями видових ознак хламідій і одночасно – високо-інфекційною формою збудника. Елементарні тільца мають сферичну форму діаметром 200-300 нм з електронічним нуклеотидом і протопластом, що забезпечує їх стійкість до факторів зовнішнього середовища. Характерна особливість незмінених ЕТ є їх здатність стимулювати власний ендоцитоз чутливими клітинами, а також інгібувати злиття лізосом з вакуолюю (що містить хламідії), не утворюючи ендосоми.

РТ – форма внутрішньоклітинного існування збудника, розміром від 400 до 1000 нм, забезпечує репродукцію мікроорганізму шляхом бінарного поділу.

Перехідні форми, які виявляються в циклі розвитку, визначаються як проміжні тільца (ПТ).

Розрізняють також персистентні форми, які є відхиленням від нормального циклу розвитку, що визначає тривалу взаємодію з клітиною-господарем. У цих форм відзначається зменшення синтезу всіх основних структурних компонентів, що додають особливу міцність клітинній стінці (*МОР*, ЛПС). На цьому тлі йде безперервний синтез білка теплового шоку. Наявність цього білка відіграє провідну роль у розвитку імунопатологічних процесів і підтримці постійної запальної реакції. Так, зокрема, білок теплового шоку (БТШ), маючи антигенну схожість з таким білком людини, призводить до запуску аутоімунної перехресної відповіді.

Інфекційні ЕТ взаємодіють з рецепторами до гепарин-сульфатів на поверхні епітеліальних клітин господаря і, стимулюючи ендоцитоз, проникають у ці клітини з утворенням фагосоми. У мембрану фагосоми вбудовуються білки, які секретуються мікроорганізмом (*IncA, IncD, IncE, IncF, IncG*), що перешкоджає злиттю фагосом з лізосомами. Протягом першої фази, що триває від 7 до 10 годин після інфікування, ЕТ проникають в цитоплазму клітини недалеко від апарату Гольджі і починають формувати дрібні цитоплазматичні включення. Протягом 2-8 годин ЕТ перетворюються в РТ: послаблюються дисульфідні зв'язки між *МОР* та іншими зовнішніми білками мембрани, що приводить до підвищення проникності мембрани, збільшенню постачання поживних речовин і зростанню метаболічної активності. Крім зміни клітинної

поверхні, відбувається деконденсація хроматину хламідій, необхідна для активації транскрипції і трансляції. Через 2 години після проникнення в клітину починається експресія деяких генів (*recA, rpoB, rpoD, groEL* та ін.). При забарвленні акридиновим помаранчевим, ЕТ забарвлюються у червоний колір, що вказує на присутність в них РНК. Синтез хламідійних антигенів починається тоді, коли пригнічується синтез ДНК клітини-хазяїна. Протягом другої фази (14-22 годин) спостерігаються в основному великі РТ. Хламідійні РНК і білки синтезуються в цей період безперервно. Синтез хламідійної ДНК, як показує зеленувато-помаранчеве світіння при фарбуванні акридиновим помаранчевим, починається через 14 годин. Приблизно через 18 годин після інфікування клітини хламідіями починається диференціація РТ в ЕТ: відбувається реконденсація хламідійної хромосоми і експресія гістоноподобного білка *Hc1*, а також деяких білків зовнішньої мембрани (наприклад, *Omp3*). В оболонці з'являються багаті на цистеїн білки, що забезпечують її жорсткість за рахунок дисульфідних зв'язків. Після 20-22 годин утворені ЕТ здатні до зараження нових клітин господаря. Протягом третьої фази (після 24-30 годин) у цитоплазматичних включеннях присутні в основному ЕТ. Синтез РНК і білків у цей час виражений в меншій мірі. Цитоплазматичні включення забарвлюються в зелений колір, що вказує на присутність ДНК. Життєвий цикл хламідій завершується лізисом клітини або екзоцитозом; повний цикл розвитку *in vitro* займає 48-72 години залежно від штаму і умов культивування. Нові ЕТ вивільняються у міжклітинний простір і інфікують нові клітини господаря.

Поза клітинами господаря метаболічна активність хламідій незначна. Причина полягає в тому, що вони не здатні продукувати власну АТФ і залежать від енергії клітини господаря, за що їх називають «енергетичними паразитами».

Сучасні дослідження змінили стандартний погляд на цикл розвитку хламідій. Зараз точно відомо, що в деяких умовах інфекція, що викликається *C. trachomatis*, розвивається шляхом персистенції. У цьому випадку нормальний цикл порушений. Персистенцію можна спостерігати при деяких захворюваннях *in vivo* і на різних моделях *in vitro*. Були проведені дослідження впливів різних факторів, таких як пеніцилін і γ -ІФН, на розвиток *C. trachomatis* в культурі клітин. Було показано, що при попередній обробці клітин γ -ІФН хламідійні вклю-

чення розвиваються в аберантні морфологічні форми. Подібні зміни хламідійних включень спостерігаються і в разі персистуючої інфекції на культурі людських моноцитів. Реакція гібридизації на матеріалах синовіальної тканини показала, що позаклітинні форми мікроорганізму практично відсутні; при цьому мікроорганізми демонстрували незвичайні транскрипційні характеристики і знижене утворення нових ЕТ. Для дослідження причин зниженого утворення ЕТ була проаналізована експресія генів хламідій, що кодують білки, необхідні для реплікації ДНК і ділення клітин. При аналізі синовіальної тканини у пацієнтів з реактивним артритом і культури моноцитів пацієнтів з персистуючою хламідійною інфекцією виявили, що в обох випадках була однаково пригнічена експресія гена *Omp1*, кодуючого головний білок зовнішньої мембрани *C. trachomatis*.

На всіх моделях *in vitro* та *in vivo* спостерігалася відсутність транскриптів *ftsK* та *ftsW*, необхідних для клітинного ділення. Була активована транскрипція високоімунного БТШ масою 57 кДа, що відноситься до сімейства 60 кДа-БТШ. БТШ дуже консервативні в еволюції: білки людини і *C. trachomatis*, що належать до одного сімейства 60 кДа-білків, виявляють 48 % гомології амінокислотних послідовностей. Синтез БТШ зростає в різних стресових ситуаціях, таких як вплив хімічних агентів, підвищення температури або інфекційний процес.

Таким чином, гени, необхідні для реплікації хламідійної ДНК, експресуються під час персистенції, у той час як транскрипція генів, продукти яких беруть участь у цитокінезі, значно пригнічена.

Усі умови переходу хламідій в персистуючі форми ще до кінця не вивчені. Екстраполяція в клініку експериментальних даних по пригніченню транскрипції деяких генів, що беруть участь у розмноженні та розвитку персистуючих форм хламідій, можлива тільки після проведення додаткових досліджень.

1.2 Епідеміологія. Джерело інфекції при УХ – людина, яка хворіє на гостру або хронічну форму захворювання з маніфестним або безсимптомним перебігом процесу. Основні шляхи передачі інфекції – статевий, контактно-побутовий (рідко), вертикальний. З огляду на спорідненість шляхів передачі ПСШ, хламідії часто зустрічаються в асоціації з іншими мікроорганізмами, такими як гонококи, трихомонади,

мікоплазми, уреоплазми та ін.

Урогенітальний хламідіоз – поширене захворювання. Щорічно в світі реєструється близько 95 млн. нових випадків.

1.3 Патогенез. Хламідії мають виражений тропізм до циліндричного епітелію, що вистилає слизову оболонку уретри, каналу шийки матки, прямої кишки, кон'юнктиви очей і зону носоглотки. Здатність до інфікування мають тільки ЕТ хламідій, але не РТ. У дослідах з вирощування хламідій на культурі клітин було встановлено, що сприйнятливі до інфікування тільки ті клітини, мембрана яких внаслідок впливу певних факторів (обробка циклогексамідом, ультрафіолетове опромінення та ін.) втратила механізми, що перешкоджають адгезії і проникненню ЕТ.

Адгезія ЕТ на мембрані клітини-господаря і проникнення їх усередину – перший етап взаємодії хламідій з клітиною. Проникаючи в клітину, хламідії вимикають її найважливіший захисний механізм, перешкоджаючи злиттю лізосоми з фагоцитарною вакуоллю. Проникають ЕТ в клітину шляхом піноцитозу (фагоцитозу), захищаючись від деструкції фагосомною мембраною. У клітині може одночасно перебувати кілька ЕТ, тобто в цитоплазмі клітин може виявитися деяка кількість мікроколоній хламідій. Перебуваючи в ендоплазматичній вакуолі (ендосомі), ЕТ послідовно, через стадію проміжних телець, трансформуються в РТ, які в свою чергу піддаються бінарному поділу. По завершенні періоду зростання і поділу, РТ піддаються зворотній трансформації в ЕТ. Новоутворені ЕТ виходять з клітини, руйнуючи її, і інфікують нові клітини.

Повний внутрішньоклітинний цикл розвитку при дослідженні *in vivo* триває 48-72 години; тривалість його залежить від низки чинників, зокрема, від штаму хламідій, природи клітин-господарів і умов середовища. Поза організмом хламідії втрачають інфекційні властивості через 24-36 годин при кімнатній температурі, гинуть від ультрафіолетового випромінювання, кип'ятіння, дії дезінфектантів. У той же час встановлено можливість збереження інфекційності зараженого матеріалу (бавовняна тканина) до двох діб при температурі 18-19°C.

Вивчення імунної відповіді при цій інфекції показало, що багато ускладнень поєднуються з вираженими порушеннями імунорегуляції. Імунна відповідь при хламідіозі різноманітна і характеризується продукцією:

- секретуємих *Ig* класів *A*, *M*, *G*;
 - медіаторів запалення (цитокінів), таких як ІФН, ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, фактора некрозу пухлин (ФНП) і цілого ряду інших.

Крім гіперімунноглобулінемії в патогенезі хламідійної інфекції важлива роль належить поліклональній активації *B*-лімфоцитів і реакції ГСТ; при цьому хламідії поглинаються периферичними фагоцитами. Моноцити осідають довгостроково в тканинах, перетворюючись на тканинні макрофаги; а ті, в яких знаходяться хламідії, стають антигенним стимулятором.

Тип розвитку захворювання залежить від стану імунітету людини, масивності інфікування, патогенності і вірулентності інфекційного агента і багатьох інших причин. Ускладнення УХ найчастіше поєднуються з вираженими порушеннями імунорегуляції, зокрема, зі зниженням концентрації *T*-лімфоцитів, *T*-хелперів, зниженням ІФН-статусу хворого.

Дослідженнями останніх років встановлено, що присутність хламідій супроводжується порушенням функціональної активності універсальних систем регуляції (імунної, антиоксидантної, ендогенної опіатної, циклічних нуклеотидів, простагландинів, лейкотрієнів), що в кінцевому підсумку веде до хронізації процесу і цілого ряду серйозних ускладнень. Поряд з гострою інфекцією можливий розвиток хронічного процесу.

Особливу увагу фахівців в останні роки було приділено вивченню такого явища, як персистенція хламідій. У персистентних форм змінена не тільки морфологія, але й експресія основних хламідійних антигенів: відзначається зменшення синтезу всіх основних клітинних компонентів, що додають особливу міцність клітинній стінці (*МOMP*, білок клітинної стінки масою 60 кД і ЛПС). На цьому тлі йде безперервний синтез БТШ з молекулярною масою 60 кД. Цей білок відіграє важливу роль в імунопатогенезі персистуючої інфекції та підтриманні постійної запальної реакції.

Присутність БТШ веде до:

- антигенного переваження організму і запуску вторинної гуморальної відповіді з гіперпродукцією *IgG* та *IgA*;
- активації реакції ГСТ, інфільтрації слизових оболонок лімфоцитами і моноцитами;
- стимуляції запуску аутоімунної перехресної відповіді (бо БТШ є подобою білків еукаріот);
- ефекту теплового шоку у клітинно-господаря, стимуляції розвитку стрес-реакції у мікроорганізму, прояв якої – зупинка клітинного циклу на стадії РТ.

Активовані макрофаги також продукують ФНП- α , який опосередковано, через ІЛ-1, активує проліферацію основних клітин сполучної тканини, сприяючи фіброутворенню, а також підвищує адгезивну здатність лімфоцитів по відношенню до ендотелію судин і реактивує макрофаги.

Таким чином, основний механізм, що перешкоджає редиференціації РТ в ЕТ – дія особливого спектра цитокінів, яка призводить до дефіциту компонентів і / або до блокади синтезу білків зовнішньої мембрани ЕТ хламідій під впливом факторів, що сприяють формуванню персистентних форм.

Персистенція бактерій, як відомо, зумовлена їх здатністю адаптуватися до мінливих умов навколишнього середовища. Такого роду фенотипові зміни будь-якої ознаки або декількох ознак мікроорганізму називають *модифікаціями*, які, на відміну від мутацій, хоча і контролюються геномом, спадково не закріплюються. По суті, модифікації виникають, як адаптивні реакції окремих мікроорганізмів або всієї популяції в цілому у відповідь на стрес, і проявляються у зміні морфологічних, біохімічних, антигенних та інших ознак, що дозволяє мікроорганізмам виживати і підтримувати на належному рівні чисельність своєї популяції. Після усунення чинників, що викликали модифікацію, мікроорганізми повертаються до початкового фенотипу.

Біохімічна основа модифікації – контрольована регуляторними генами індукція або репресія відповідних структурних генів. Прикладом модифікації може служити здатність деяких мікроорганізмів утворювати під дією пеніциліну *L*-форми, позбавлені клітинної стінки (мішені дії деяких антибіотиків), а також структур, які розпізнаються захисними факторами макроорганізму. *L*-форми зберігають свою життєздатність і навіть здатність розмножуватися, а після припинення дії пеніциліну знову повертаються до вихідного стану.

Під терміном «персистенція хламідій» прийнято розуміти тривале існування хламідій всередині клітини-хазяїна в живому, але не культивованому вигляді. Персистенція хламідій – це відхилення їх життєвого циклу від нормального, яке може бути спричинене цілою низкою чинників, включаючи антибактеріальну терапію. На численних клітинних моделях було показано, що персистенцію хламідій можуть визивати:

- цитокіни (γ -ІФН);
- антибіотики (пеніцилін, хлортетрациклін, еритроміцин, сульфонаміди, рифампін, азитро-

міцин, ципрофлоксацин та ін.),

а також виснаження культури щодо деяких амінокислот (триптофану та ін.).

In vitro персистенція хламідій проявляється:

- відсутністю вираженого росту;
- обмеженою метаболічною активністю;
- неспроможністю до репродукції і інфікування інших клітин.

При застосуванні ІФА для пошуку персистуючих хламідій спостерігаються аберантні, нетипові за розміром і морфологією внутрішньоклітинні включення, які, за даними електронної мікроскопії, характеризуються наявністю збільшених РТ і практично повною відсутністю ЕТ. Автори відзначають, що зміни в розвитку хламідій, індуковані перерахованими вище чинниками, оборотні: після видалення з інкубаційного середовища медіатора персистенції поновлюється поділ хламідій і продукція ЕТ, здатних інфікувати свіжий моношар.

Якою мірою персистенція хламідій, описана в експериментах *in vitro*, відображає ситуацію *in vivo*, на сьогоднішній день невідомо. Вочевидь, що клітинні моделі мають цілу низку обмежень і найсуттєвіше з них – відсутність чинників макроорганізму, у тому числі і імунних, які можуть бути задіяні у встановленні персистенції і подальшої реактивації хламідій.

За образним висловом G. L. Вугне, хламідії, мабуть, мають здатність при будь-якому негативному впливі вмикати «гальмо реплікації» і спо-

вільнювати, таким чином, клітинний поділ. Ця подія супроводжується змінами, які, можливо, мають відношення до патогенного потенціалу хламідій і дозволяють їм встановлювати довготривалу взаємодію з клітиною-господарем. Непрямими доказами персистенції хламідій *in vivo* може служити виявлення хламідійної ДНК в біопсійних матеріалах ендометрію і фаллопієвих труб, взятих у жінок з безпліддям; при цьому виділити хламідії в культурі клітин не вдалося.

При дослідженні на моделі полярно-орієнтованих клітин було показано, що хламідії не здатні самостійно проникати глибоко в місцеві тканини. Для хламідій *locus fixus* – виключно апікальна поверхня циліндричних епітеліальних клітин; при цьому новостворені форми виходять тільки з верхівки, не проникаючи навіть у базолатеральну частину клітин, не кажучи вже про проникнення через базальну мембрану.

За деякими даними, місце персистенції хламідій – не епітеліальний шар слизової, що постійно оновлюється, а субепітеліальні тканини, куди хламідії проникають всередині фагоцитів і продовжують персистувати в лімфоцитарних гермінативних центрах під впливом різноманітних факторів, що формують хибні кола. Дане припущення дозволило б пояснити тривалість персистенції і невдачі лабораторної діагностики, але для підтвердження цієї гіпотези необхідні подальші дослідження.

2 Захворювання уrogenітального тракту, що спричиняються хламідіями

2.1 Клінічна картина уrogenітального хламідіозу у чоловіків. У чоловіків хламідійна інфекція в переважній більшості випадків має малосимптомний перебіг. Найбільш поширена форма захворювання у чоловіків – уретрит. Гостра та підгостра форми уретриту зустрічаються рідко. Клінічно такі форми проявляються болючим і прискореним сечовипусканням, гіперемією губок зовнішнього отвору сечовипускного каналу і мізерними серозними або серозно-гнійними виділеннями з уретри. Частіше процес носить торпідний характер, проявляючи себе лише склеюванням губок уретри вранці. Нерідко запальний процес виявляється випадково, проявляючись збільшенням кількості лейкоцитів у мазках з уретри або ускладненнями зі сторони генітального тракту. Клінічно по аналогії з гонорейною інфекцією прийнято розрізняти три форми інфекції:

- свіжа (з давністю захворювання до двох місяців); може протікати гостро, підгостро і торпідно;

- хронічна (з давністю захворювання більше двох місяців або з невстановленою тривалістю захворювання); протікає торпідно із загостреннями по типу гострого або підгострого уретриту;

- латентна хламідійна інфекція уретри, що виділяється деякими авторами.

Гострий та підгострий уретрит розподіляють на:

- передній уретрит (коли запальний процес обмежується тільки переднім відрізком сечівника);

- тотальний уретрит, при якому запальний процес поширюється проксимальніше зовнішнього сфінктера уретри.

Запалення уретри рідко буває гострим; при цьому пацієнтів турбують виділення з уретри серозного або серозно-гнійного характеру, бо-

люче та прискорене сечевиділення. Навіть без лікування через кілька днів або тижнів симптоми гострого уретриту стихають, а запалення набуває підгострий або торпідний перебіг.

При свіжому торпідному хламідійному уретриті запальний процес у переважній більшості випадків обмежується ураженням передньої частини уретри. На практиці частіше доводиться стикатися з підгострими або торпідними проявами уретриту; при цьому пацієнти або не пред'являють скарг взагалі, – і виявлення хламідій відбувається випадково, або скаргяться на незначне свербіння в уретрі, мізерні виділення, інколи лише у вигляді так званої «ранкової краплі». При огляді відзначається незначна набряклість і почервоніння губок уретри.

При загостренні хронічного хламідійного уретриту скарги пацієнта і клінічна картина не відрізняються від свіжого гострого і підгострого уретриту, а ураження захоплює передній і задній відрізки уретри, – тобто є тотальним. Загострення настають після вживання алкоголю, гострої їжі, бурхливого статевого акту, переохолодження або інших чинників, що знижують захисні властивості макроорганізму. Уретроскопія при хронічному хламідійному уретриті виявляє зміни слизової, відповідні картині м'якого, перехідного або твердого інфільтрату.

При латентній хламідійній інфекції уретри об'єктивні та суб'єктивні ознаки відсутні, діагноз ставиться на підставі виявлення хламідій у зіскобі з уретри. Можлива трансформація латентної інфекції в клінічно маніфестне захворювання, причиною чого можуть бути супутні захворювання сечостатевого тракту іншої етіології. Поширення процесу на вищі відділи уrogenітального тракту призводить до розвитку ускладнень, серед яких особливе місце займає запалення передміхурової залози.

В останні роки з'явилися повідомлення, що доводять етіологічну роль хламідій у розвитку запального процесу в передміхуровій залозі. Хламідії були виявлені в секреті простати та її тканинах, отриманих шляхом трансректальної або трансперитоніальної пункції залози, – тобто в умовах, що виключають контамінацію досліджуваного матеріалу хламідіями з уретри. Крім того, хламідійні антигени були виявлені в тканинах передміхурової залози імуногістохімічними і гібридомними методами.

Можливо, хламідії проникають у простату при порушеннях протимікробного захисту, трансканалікулярно чи іншим шляхом, – на-

приклад, лімфогенно з передньої уретри через лімфатичне сплетіння *Panizza*, яке анастомозує з лімфатичними судинами залози.

В. А. Молочков при обстеженні 224 пацієнтів з хронічним хламідійним уретритом у 74 % з них виявив хронічний простатит, що асоціювався в 92 % випадків із запаленням сім'яного горбика, а у 35 % випадків – з одно- або двостороннім везикулітом; це обумовлювало різноманітність суб'єктивних і функціональних розладів у обстежених хворих.

Простатит у переважній більшості випадків протікає, як первинно-хронічний. Розрізняють 4 симптомокомплекси цього захворювання:

- больовий;
- дизуричний;
- сексуальний;
- репродуктивний.

Кожен з цих симптомокомплексів може бути єдиним або основним проявом захворювання; у такому випадку говорять про форму хронічного простатиту: больову, дизуричну, сексуальну, репродуктивну.

Больові відчуття локалізуються в області промежини; іррадіація при цьому можлива у криж, задній прохід, надлобкову область, уретру, яєчка. Інтенсивність болю різна: від парестезії і відчуття тяжкості, тиску до виражених больових відчуттів. Посилюватися болі можуть при тривалому сидінні, тряській їзді, при дефекації тощо.

Дизуричні симптоми включають:

- полакіурію;
- дизурію;
- ніктурію;
- мляву струмінь сечі;
- рідше – странгурію.

Враховуючи, що усі ці симптоми можуть спостерігатися і при аденомі простати, необхідно проводити диференціальний діагноз з цим захворюванням у чоловіків у віці 45 років і старіше.

Дизурія при простатиті нерідко обумовлена не тільки запаленням уретри, а й залученням до процесу шийки сечового міхура.

На думку О. Л. Тиктинській (1999), виникнення сексуальних симптомів у деяких хворих із самими незначними змінами в передміхуровій залозі в багато чому залежить від залучення у запальний процес сусідніх органів (сім'яний горбик, сім'яні міхурці). При цьому навіть найнезначніші порушення у вигляді прискореної еякуляції, появи при цьому незначних неприємних відчуттів можуть викликати у пацієнта невротичні розлади; це, у свою чергу, замикає коло

розвитку невротичного симптомокомплексу.

Інший варіант сексуальної форми хронічного простатиту зустрічається при його латентному перебігу: симптоми роками відсутні, а захворювання проявляється порушенням копулятивної та репродуктивної функцій, чи тільки однієї з них. Це може відбуватися на тлі вродженої, генетично обумовленої гіпоандрогенії. Остання, навпаки, може бути наслідком тривалого перебігу запалення в ацинусах передміхурової залози.

До загальних симптомів хронічного простатиту відносяться швидка стомлюваність, слабкість, субфебрилітет, що, можливо, обумовлено інтоксикацією і гормональними порушеннями. Тривалий перебіг захворювання, наявність різноманітних симптомів, надмірна фіксація уваги на існуючій проблемі приводять до розвитку невротичних розладів. Вегетативні місцеві і загальні реакції призводять до появи у пацієнтів парестезії, аноректального свербіння, пітливості промежини.

Перебіг простатиту характеризується чергуванням активних фаз і періодів ремісії.

Без лікування хронічний хламідійний простатит може тривати невизначено довго. Результат цього процесу залежить від його форми, стану макроорганізму і ефективності терапії. При рано розпочатому лікуванні та поверхневому запаленні залози можливо одужання з повним відновленням функції; при пізно розпочатому лікуванні відбувається заміщення паренхіми рубцевою тканиною.

Поширення інфекційного агента із задньої уретри через сім'явивідні протоки на придаток яєчка призводить до розвитку епідидиміту.

Зазвичай, при хламідіозі епідидиміт протікає підгостро або торпідно; рідше розвивається гострий епідидиміт. Гострий епідидиміт проявляється інтенсивним болем у відповідній половині мошонки, шкіра якої гіперемована, набрякла, гаряча на дотик. Температура тіла підвищується до 39°C. При пальпації придатка він виявляється у вигляді болючого утворення, що охоплює нижню і задню поверхні яєчка у вигляді шолома. Поява серозного випоту в оболонці яєчка (періорхоепідидиміт), залучення в процес яєчка (орхоепідидиміт) призводять до того, що органи мошонки пальпуються у вигляді єдиного конгломерату, де важко відрізнити яєчко від придатка. Можливо залучення в патологічний процес сім'явивідного протоку (деферентит), який пальпується у вигляді болючого тяжа, схожого на гусяче перо.

Поширення запалення на оточуючі тканини сім'яного канатика призводить до його запалення

(фунікуліт). Без лікування, протягом 2-3 днів усі патологічні явища наростають, а в наступні 2-3 тижні потроху стихають; випіт між оболонками розсмоктується, але при цьому можливе формування рубців у хвості придатка, що спричиняє порушення прохідності сім'яносних шляхів.

Однак порушення фертильності не завжди пов'язане з механічними причинами. У розвитку безпліддя можуть грати роль імунні механізми, аутоагресія.

Серед екстрагенітальних ускладнень найбільш часті: офтальмохламідіоз, реактивні артрити, що формують симптомокомплекс хвороби Рейтера, а також фарингіт і проктит.

Серйозне ускладнення хламідійної інфекції – синдром Рейтера (уретроокулосиновіальний синдром). Захворювання виникає в осіб з генетичною схильністю, частіше вражає носіїв антигену *HLA B27*. Чоловіки хворіють у 20 разів частіше жінок. Захворювання характеризується поєднаним ураженням:

- сечостатевої системи:

1) уретропростатит;

2) ксеротичний баланіт;

- очей – кон'юнктивіт;

- суглобів за типом асиметричного реактивного артрититу;

- шкіри:

1) псоріазиформні ураження;

2) кератодермія долонь і підшов.

Захворювання зазвичай протікає з ремісіями і повторними атаками. *C. trachomatis* або її антигени виявляються в зразках синовіальної рідини, отриманих з уражених суглобів.

2.2 Клінічна картина урогенітального хламідіозу у жінок. Хламідійна інфекція у жінок пов'язана з серйозними порушеннями репродуктивної функції та інфекційними ускладненнями у вигляді ЗЗОМТ, трубного безпліддя і позаматкової вагітності. Клінічні прояви УХ варіюють від виражених запальних явищ до безсимптомного носійства. Виділяють:

- ураження нижнього відділу урогенітального тракту:

1) ендocerвіцит;

2) уретрит;

3) парауретрит;

4) бартолініт;

- висхідну інфекцію:

1) ендометрит;

2) сальпінгіт;

3) сальпінгоофорит;

- 4) пельвіоперитоніт;
- 5) перигепатит.

Поширенню хламідій з вогнищ, розташованих у нижніх відділах уrogenітального тракту, сприяють штучне переривання вагітності та інші операції, у тому числі й екстрагенітальні. Нерідко процес приймає ускладнений перебіг, що виявляється в розвитку безпліддя.

Хламідійна інфекція багатогогнищева. У переважній більшості випадків процес протікає безсимптомно або з мізерною клінічною симптоматикою і часто асоціюється з іншими ІПСШ. У жінок найчастіше уражується цервікальний канал, рідше – уретра.

Уретрит зустрічається у жінок значно рідше, ніж у чоловіків, і в силу анатомічних особливостей супроводжується менш вираженою симптоматикою, у тому числі і незначним лейкоцитозом при мікроскопії. Взяття матеріалу з уретри додатково до мазків з цервікального каналу при встановленні етіології процесу збільшує ймовірність виявлення хламідій.

Бартолініт – запалення великих залоз передвір'я піхви; протікає частіше у вигляді катарального запалення з ураженням лише усть вивідних проток. Розвиток гострого процесу з лихоманкою, сильними болями і формуванням абсцесу великої залози передвір'я піхви можливий лише при одночасному інфікуванні гонококами і гноєтворною мікрофлорою.

Кольпіт зустрічається рідко, бо хламідії погано розмножуються в багатошаровому плоскому епітелії, а поза клітин чутливі до кислої реакції піхви. Первинний кольпіт можливий тільки при зміні гормонального фону: у жінок постменопаузального періоду, вагітних та дівчат.

C. trachomatis можуть бути причиною уретрального синдрому, що характеризується дизурією, болями в уретрі, а іноді болями в попереку. Найбільш часто хламідійні ураження шийки матки морфологічно характеризуються, як:

- фолікулярний цервіцит;
- ерозивні ураження шийки матки;
- гострий цервіцит.

Ендоцервіцит – найбільш частий, типовий і поширений прояв УХ у жінок. Це захворювання усіма дослідниками визнається найчастішою клінічною формою УХ, а епітелій, що вистилає цервікальний канал матки, – найбільш частим місцем проживання і розмноження хламідій.

C. trachomatis є специфічним паразитом клітин циліндричного епітелію, розмножується в перехідній зоні, в ендоцервіксі та не розмножу-

ється в клітинах ектоцервіксу. Однак, як і гонокок, хламідії здатні вражати вульву у новонароджених дівчаток, а також піхвове склепіння у жінок, які перенесли гістеректомію.

Цервіцит хламідійної природи – головне джерело інфікування чоловіків і новонароджених дітей. Клінічні прояви цервіциту з'являються приблизно через 3-4 тижні після зараження:

- спостерігаються дизуричні розлади;
- частина жінок скаржиться на свербіж і печіння в області проміжності, білі, біль внизу живота.

Цервіцит протікає з незначними слизово-гнійними виділеннями, появою запальної ареоли навколо зовнішнього зіву з утворенням своєрідних лімфоїдних фолікулів в області зовнішнього зіву (фолікулярний цервіцит), які не зустрічаються при інших інфекціях, і легкою уразливістю цієї області. Виділення з цервікального каналу мацерують багатошаровий плоский епітелій вагінальної частини шийки матки, викликаючи його часткову десквамацію. Шийка матки стає набряклою, утворюється так звана гіпертрофічна ектопія.

Вид інфікованої шийки може варіювати від клінічно нормальної до значно еродованої, з потовщеною набряклою слизовою і великою кількістю слизово-гнійних виділень.

Вперше фолікулоподібні ураження на шийці матки, подібні до тих, що розвиваються при кон'юнктивіті, з включеннями, виявили у 1966 р. N. Kiviat *et al.* Вони встановили, що в слизовій оболонці і в підслизовому шарі ендоцервіксу утворюються гермінативні центри лімфоїдної тканини, характерні патогістологічним проявам хламідійної інфекції, що не спостерігається при гонорейному або герпетичному цервіциті.

Як і при інших ІПСШ, при УХ вельми часто, якщо не завжди, у жінок одночасно з шийкою матки уражається уретра та парауретральні залози, а також слизова прямої кишки. Симптоми проктиту розвиваються рідше, ніж уретральний синдром. Для проктиту характерно ректальна кровотеча і відсутність діареї. Приблизно у $\frac{2}{3}$ жінок з хламідіозом шийки матки проктит виникає внаслідок пасивного поширення вагінальних виділень, а у $\frac{1}{3}$ – внаслідок аногенітального контакту. Відносно рідко зустрічаються бартолініти хламідійної етіології, які мають тенденцію до повторення. У новонароджених дівчаток хламідії часто виявляються у вульві, іноді з клінічними проявами вульвіту.

Симптоми, характерні для хламідійного цервіциту, можуть бути мінімально вираженими:

- контактна кровоточивість шийки матки;
- слизово-гнійні виділення з цервікального каналу;
- ерозії та псевдоерозії.

Почервоніння у вигляді віночка спостерігається не завжди. Свіжі маніфестні форми хламідійного цервіциту проявляються посиленням білів; цервікальний слиз набуває жовтуватого кольору, що добре видно на ватяному тупфері, яким береться матеріал для дослідження. У здорових вагітних жінок цервікальний слиз може бути мутнуватим, вагінальні виділення рясні, з помірною кількістю лейкоцитів. У невагітних жінок наявність в цервікальних мазках від 5 до 40 лейкоцитів в полі зору при 1000-кратному збільшенні говорить про запальний характер виділень.

Рекомендується оглядати протоки парауретральних залоз і призначати дослідження для виявлення хламідій при слабо вираженому запаленні, відчутті болю або печіння при сечовипусканні. Як правило, сеча у таких жінок містить лейкоцити і не містить бактерій; тому піурія у вагітних жінок при відсутності бактерій в сечі є вельми підозріливим, як прояв хламідіозу, що описано в літературі під назвою *гострий уретральний синдром*. Симптоматика гострого уретрального синдрому, обумовленого хламідіями, зберігається до двох тижнів, у той час як симптоми бактеріального гострого циститу, що супроводжується бактеріурією, менш тривалі – близько 4 днів.

Значна частина уражень шийки матки хламідіями має безсимптомний перебіг. Розвиток вагітності не має істотного впливу на клінічну картину хламідійного цервіциту. Медичний аборт при наявності хламідійної інфекції в шийці матки нерідко ускладнюється висхідною інфекцією ендометрію і труб.

Деякі клінічні та лабораторні параметри мають значення як неспецифічні ознаки хламідіозу:

- генітальні інфекції в анамнезі;
- наявність уrogenітальних симптомів у партнера;
- запальний характер мазків;
- ектопія.

L. E. Linder *et al.* відзначили пряму кореляцію хламідійної інфекції шийки матки з наявністю у зіскобах гістіоцитів і лімфоцитів. Утворення лейкоцитарних розеток, численних вакуолій у цитоплазмі епітеліальних клітин, дистрофія клітин з парабазальним дискаріозом і проявами метаплазії вважаються характерними змінами

при хламідіозі шийки матки. Оскільки шийка матки – головний епітоп хламідійної інфекції, кожен з перерахованих показників може бути корисним у діагностиці хламідійного цервіциту.

Цервіцити важкі як з точки зору клінічної діагностики, так і для встановлення етіології запального процесу.

Через тісний зв'язок цервікального каналу і порожнини матки, запальні ураження шийки матки майже завжди супроводжуються виникненням процесів, захоплюючих ендометрій. Хламідійні ендометрити можуть протікати в гострій і хронічній формі; остання супроводжується матковими кровотечами.

Хламідійний ендометрит розвивається повільно; його виникнення полегшується істміко-цервікальною недостатністю і наявністю ВМС. Післяпологовий і післяабортний періоди також сприяють виникненню хламідійного ендометриту. Як показали дослідження, і при відсутності перерахованих умов у 40 % жінок із встановленим хламідійним ендометритом ендометрій містить хламідії. Інвазивні методи дослідження (лапароскопія, біопсія ендометрію) дозволяють отримати матеріали для лабораторної діагностики безпосередньо з вогнища ураження. В якості доповнення до цих методів використовують ультразвукове вагінальне дослідження, яке дає можливість уточнити форму і величину матки, товщину ендометрію, наявність рідини у дугласовому просторі.

Критеріями хламідійного ендометриту визнають:

- наявність плазматичних клітин у біопсійному матеріалі;
- присутність інтра- і екстрацелюлярних ЕТ, – що виявляються прямою імунофлюоресценцією за допомогою моноклональних анти-хламідійних антитіл, а також культуральними і молекулярно-біологічними методами (ПЛР).

Діагноз хламідійного ендометриту може бути встановлений при отриманні біопсійного матеріалу з порожнини матки трансцервікально. Такий аспірат використовують не тільки для виявлення хламідій, але і для гістологічного дослідження. При дослідженні біоптатів ендометрію, за даними різних авторів, частка позитивних відповідей коливалася від 4 до 40 %.

Хронічний ендометрит у жінок репродуктивного віку давно служить темою для дискусії. Справа в тому, що при гістологічному дослідженні нерідко виявляється досить щільна інфільтрація нейтрофілами під час пізньої се-

креторної фази; а в передменструальній фазі можлива наявність плазматичних клітин. Тому істотне значення для встановлення діагнозу хронічного ендометриту має присутність у біопсійному матеріалі у фолікулярній або овуляторній фазі значної кількості плазматичних клітин. Підтвердженням діагнозу ендометриту в таких випадках є значна інфільтрація ПМЯЛ.

Висловлюється думка, що хронічний ендометрит хламідійної етіології може існувати роками, незважаючи на регулярну зміну слизової ендометрію під час менструацій. В ендометрії безплідних жінок нерідко можна виявити хламідії. Пояснення такому тривалому перебуванню хламідій слід шукати в тому, що мікроорганізми оселяються в глибоких шарах мукози, в ендометріальних криптах.

Мабуть, ізольований субхронічний або хронічний хламідійний ендометрит у чистому вигляді зустрічається рідко; частіше він супроводжується хронічним сальпінгітом або сальпінгоофоритом. Мено- і метрорагія – головні симптоми ендометриту виникають у результаті порушеної відповіді ендометрію на вплив гормонів яєчників. Зауважимо, що супутня хламідійна інфекція яєчників також може зумовити метрорагію.

Таким чином, хламідійний цервіцит досить часто ускладнюється хламідійним ендометритом. Можна припустити, що висхідна інфекція поширюється також і на маткові труби, що призводить до хламідійних сальпінгітів. З усіх хламідійних уражень геніталій сальпінгіт раніше всього привернув до себе увагу в силу великої частоти захворювання і вираженості клінічної симптоматики. За спостереженнями європейських дослідників, 80 % випадків гострих ЗЗОМТ розвивається в результаті ППСШ, і 60 % з них спричиняють *C. trachomatis*.

ЗЗОМТ – група самостійних нозологічних форм, що свідчать про наявність висхідного процесу, який містить будь-які комбінації ендометриту, сальпінгіту, оофориту, тубооваріального абсцесу, тазового перитоніту.

Гострий сальпінгіт – серйозне захворювання. Клінічний діагноз гострого сальпінгіту відносно простий:

- сильний біль внизу живота;
- болючість при пальпації;
- підвищена температура тіла;
- високий лейкоцитоз;
- прискорена ШОЕ.

Перше повідомлення про виявлення хламідій при гострому сальпінгіті зробив Т. Eilard *et al.* у

1976 р. Шестирічний досвід вивчення етіології сальпінгіту привів Р. Wolner-Hanssen *et al.* до висновку, що *C. trachomatis* і *N. gonorrhoeae* складають більшу частину (84 %) збудників сальпінгіту, виступаючи як окремо, так і в асоціації.

Для сальпінгіту, обумовленого гонококками, характерним є виражений больовий синдром. При процесі, спричиненому хламідіями, больовий синдром виражений слабо, хоча при лапароскопії зміни труб, яєчників, очеревини однакові для обох форм захворювання. Широке впровадження лапароскопії привело до того, що зараз при гострому сальпінгіті протягом перших 24 годин у більшості гінекологічних клінік проводять це дослідження з метою отримання адекватного клінічного матеріалу для бактеріологічного дослідження (вміст маткової труби та / або дугласового простору).

Справжню поширеність гострих сальпінгітів хламідійної етіології встановити важко, так як жоден з методів лабораторної діагностики не має 100-відсоткової чутливості. Р.-А. Mardh *et al.* досліджували аспірати з труб і біоптати з фімбрії, взяті голкою під час лапароскопії у жінок з гострим сальпінгітом. *C. trachomatis* були виділені з вмісту труб у 30 %, а з біоптатів фімбрії – у 70 % випадків. Однак у цих же хворих антитіла до антигену хламідій були виявлені лише в 80 % випадків, причому у 26 % мала місце сероконверсія, яка свідчить про наявність запального процесу хламідійної етіології. Навіть при негативному результаті культуральної діагностики у 18 % хворих на гострий сальпінгіт відзначено сероконверсію.

У хворих на гострий сальпінгіт титри антитіл до хламідій в реакції мікроімунофлюоресценції (МІФ) відповідають тяжкості захворювання. Діагностичним титром для МІФ вважають 1/32. При гострому сальпінгіті нерідко антитіла визначаються у титрі 1/512-1/2048. Наслідки гострого сальпінгіту у вигляді безпліддя і позаматкової вагітності супроводжуються у 45-60 % випадків наявністю антитіл до хламідій в МІФ у діагностичному титрі, що вказує на зв'язок цих станів з перенесеним УХ. У жінок у віці 20-25 років хламідійний сальпінгіт протікає гостро, а у віці 30 років і старше – хронічно; іноді – з мінімальними клінічними симптомами. Аналіз багаторічних власних досліджень і досліджень інших авторів приводить нас до висновку про зростаючу роль хламідій в етіології гострого сальпінгіту: якщо в 60-і роки 20 століття до 50 % гострих сальпінгітів, за даними

літератури, були обумовлені гонококами, то у даний час вони відповідальні за 10 % сальпінгітів, а 30-80 % обумовлені хламідіями.

Точна діагностика ЗЗОМТ без використання інвазивних технік, таких як лапароскопія, утруднена, – тобто, дані про поширеність не зовсім об'єктивні. Однак, від 10 до 40 % жінок, інфікованих *C. trachomatis*, схильні до розвитку гострих ЗЗОМТ.

Нерідко хламідійному ендометриду передує цервіцит, а інфекція матки супроводжується сальпінгітом. Висхідна хламідійна інфекція найчастіше поширюється каналікулярно, – тобто через цервікальний канал, порожнину матки, маткові труби, – на очеревину та органи черевної порожнини. Можливе поширення лімфогенним і гематогенним шляхом, а також через заражені сперматозоїди. При полімікробному гострому сальпінгіті, коли хламідії не виявляються, лікування спрямоване лише на усунення бактеріальної інфекції; це призводить до складної хламідійної інфекції ендометрію і маткових труб.

Хламідійний сальпінгіт – найбільш частий прояв висхідної інфекції; при залученні в процес яєчників розвивається **сальпінгоофорит**. Особливість цих запальних процесів – тривалий підгострий або стертий перебіг без схильності до «обтяження», що призводить до:

- непрохідності маткових труб;
- позаматкової вагітності;
- спайкового процесу в малому тазі;
- невиношуванню вагітності;
- трубно-перитоніального безпліддя.

Хламідійний сальпінгіт може бути джерелом розвитку специфічного **пельвіоперитоніту**, а також **перигепатиту**. Найбільш частий наслідок гострих сальпінгітів – непрохідність маткових труб внаслідок розвитку інфільтративних і деструктивних змін, а також рубцево-спайкового процесу; хламідії виділені:

- у жінок з непрохідністю труб і ознаками хронічного ЗЗОМТ – у 23,3 % випадків;
- у жінок з непрохідністю труб, але без ознак запалення – у 15,4 %;
- у клінічно здорових жінок – у 2 % випадків.

Хламідійні сальпінгіти в ряді випадків ускладнюються розвитком трубного безпліддя або виникненням позаматкової вагітності. За даними лабораторних досліджень, УХ має місце:

- при трубному безплідді – у 19-51 % обстежених жінок;
- при різних гінекологічних захворюваннях, які не супроводжуються безпліддям, – лише у 9 % жінок.

Ускладнення при хламідійній інфекції виникають частіше, ніж вважалося раніше:

- ендометрит – у 50 % жінок з хламідійним цервіцитом;
- перигепатит – у 4,5 %;
- перисигмоїдит – у 2,5 %;
- періапендицит і перисигмоїдит – у 2 %.

Одним з перших захворювань, що поширюється на порожнину очеревини, був описаний гострий перигепатит, відомий як **синдром Фітц–Хью–Куртиса** (Fitz–Hugh–Curtis), обумовлений гонококами. Доказом причетності *C. trachomatis* до синдрому Фітц–Хью–Куртиса послужили прямі лабораторні дані – виділення хламідій з капсули печінки, а також непрямі – наявність хламідійних антитіл у високих титрах.

Перитоніт і перигепатит ускладнюють УХ переважно у юних жінок. Початок захворювання – раптовий, з'являються:

- різкі болі внизу живота і у правому підребер'ї, які іррадіюють у праву лопатку і плече;
- позитивні перитонеальні симптоми;
- лихоманка;
- інтоксикація.

Лапароскопічно підтверджується наявність перигепатита, однак виявити *C. trachomatis* вдається не завжди; значно частіше діагноз хламідійної інфекції можна підтвердити дослідженням сироватки крові (*IgM* або *IgG* до хламідійного антигену). Синдром Фітц–Хью–Куртиса може виникнути і після таких втручань, як гідротубація.

Можливе виникнення, як ускладнення хламідійного цервіциту, запалення очеревини:

- апендиксу (періапендицит);
- селезінки (периспленіт);
- сигмоподібної кишки (перисигмоїдит).

При цих захворюваннях запально змінена очеревина, що покриває органи; кишкова поверхня (апендиксу, сигмоподібної кишки) залишається нормальною. Температура тіла у цих хворих не підвищується, ШОЕ прискорена; відзначається наявність вагінальних виділень. За даними Р.-А. Mardh, періапендицит становить 5-10 % усіх випадків апендициту у молодих жінок, особливо у підлітків.

Хламідіоз геніталій може виникати й у вагітних. Від 5 до 13 % вагітних у містах інфіковані хламідіями. Американські вчені виділили *C. trachomatis* з цервікального каналу у 16,1 % вагітних жінок і 8,8 % породіль. У 4-11 % вагітних жінок УХ протікає безсимптомно. Оскільки клінічних симптомів, патогномонічних для УХ, у тому числі й у вагітних, не існує, оцінку розпо-

всюдженості доводиться проводити на підставі даних лабораторного дослідження – виявлення хламідій в цервікальному каналі. Прогресування вагітності при УХ без призначення адекватного лікування збільшує число перинатальних ускладнень і захворювань новонародженого. Ймовірність несприятливих наслідків вагітності і уражень плода у вагітних жінок залежать від гостроти УХ і тривалості його перебігу. Найбільшу поширеність недоношування вагітності відзначено у тих вагітних жінок, у сироватці крові яких містяться *IgM* до хламідійного антигену, а в шийковому каналі матки знайдено *C. trachomatis* (що свідчить про свіжу гостру інфекцію). Наявність *IgG* при відсутності *IgM* в крові і наявності *C. trachomatis* в шийці матки, можливо, говорить про неактивну форму інфекції і про певний ступінь імунного захисту організму, а відповідно – про меншу ступінь впливу збудника на плід.

Найчастіша клінічна форма УХ у вагітних, так само як у невагітних – цервіцит; однак у вагітних це захворювання клінічній діагностиці піддається важче. Особливої уваги у вагітних заслуговує гострий уретральний синдром, нерідко пов'язаний із хламідійним ураженням шийки матки і уретри. Ендометрит зустрічається в післяпологовому або в післяабортному періоді. При гострому процесі температура підвищується до 38-39°C, з'являються болі внизу живота, рясні слизисто-гнійні виділення з каналу шийки матки.

Можливий і хронічний перебіг ендометриту, без вираженої клінічної симптоматики. У більшості випадків інфекційний процес обмежується ураженням посліду з розвитком компенсаторно-приспосувальних реакцій у ньому. Далі, у міру прогресування інфекційного процесу, бар'єрна функція плаценти порушується, що веде до розвитку плацентарної недостатності. Зменшення дифузії поживних речовин неминує призводить до хронічної гіпоксії та гіпотрофії плода – основної форми прояву антенатальної хламідійної інфекції в акушерській клініці.

Цервікальна хламідійна інфекція сприяє передчасним пологам або передчасному розриву плідних оболонок. Значний вплив робить і зараження навколоплідних вод хламідіями. Аспірація або заковтування інфікованих навколоплідних вод ведуть до інфікування легенів, травного тракту плода з розвитком інфекційного процесу ще до народження дитини. Таким чином, існує можливість інфікування плода при інтактних оболонках, наприклад, при народженні дитини шляхом операції кесаревого розтину.

Зараження дітей хламідіозом відбувається і при контакті з інфікованими родовими шляхами. Наслідки хламідіозу у вагітних проявляються у вигляді хронічних запальних захворювань урогенітального тракту, шийки матки, патології вагітності з можливим інфікуванням плода. Інфікування плода відбувається антенатально (внутрішньо-утробно) або при проходженні через родові шляхи інфікованих матерів (інтранатально), коли хламідії потрапляють у дихальні шляхи, кон'юнктиву очей, піхву, уретру або в пряму кишку.

Частота інфікування новонародженої дитини при виявленій інфекції у матері досягає 40-70 %. Під час пологів хламідії передаються при безпосередньому контакті плода з інфікованими родовими шляхами. Деякі автори припускали існування інших шляхів інфікування хламідіями новонароджених, ґрунтуючись на виявленні хламідійних кон'юнктивітів у дітей, народжених за допомогою операції кесаревого розтину.

Вперше можливість інфікування плода внутрішньоутробно до початку родової діяльності була показана в 1983 р, оскільки хламідії були виявлені в легенях новонародженої дитини, яка прожила 19 год. 25 хв., а також у антенатально загиблого плода. Це знайшло підтвердження в роботах К. Numazaki, опублікованих у 1984-1986 рр., який виділив *C. trachomatis* з тканин легенів, отриманих при біопсії у плода, витягнутого шляхом операції кесаревого розтину. Ще в 1987 р D. H. Martin *et al.* показали підвищений ризик перинатальної смерті плода і передчасних пологів у матерів, інфікованих хламідіями.

Здатність хламідії інфікувати клітини амніону, показана в експерименті *in vitro*, говорить про те, що хламідії можуть локалізуватися не тільки в ендометрії, але й в оболонка плода. До 1975 р. було прийнято вважати, що хламідійна інфекція у дітей локалізується в кон'юнктиві очей. У подальших дослідженнях було виявлено, що у дітей може розвиватися пневмонія, а з дихальних шляхів були виділені хламідії. Деякі автори вважають, що 30-50 % пневмоній у перші 6 місяців життя мають хламідійну етіологію.

До недавнього часу вважалося, що хламідійна пневмонія у дітей виникає при попаданні *C. trachomatis* у дихальні шляхи з ураженої кон'юнктиви, і вхідними воротами інфекції є очі. Подальші дослідницькі роботи показали, що локалізація хламідій у кон'юнктиві не є необхідною умовою розвитку пневмоній. З'явилось навіть припущення про те, що пневмонія у дітей раннього віку – прояв ГСТ легких

до цього мікроорганізму.

У новонароджених та дітей раннього дитячого віку хламідії найчастіше вражають кон'юнктиву і слизисту носоглотки; при цьому розвивається кон'юнктивіт, назофарингіт та пневмонія. У деяких випадках хламідії викликають гастроентерит, проктит, вульвіт.

Канадськими дослідниками описано винятковий випадок виділення хламідій з біоптату паренхіми печінки у юнака 14 років. Хворий статевих зв'язків не мав, ознак запального процесу в уретрі і кон'юнктиві не було. Хламідії не були виділені з уретри, кон'юнктиви очей, прямої кишки. Автори вважають, що подібний випадок являє собою активацію латентної хламідійної інфекції, придбаной при народженні.

Викладене однозначно вказує, що існує вертикальний шлях передачі хламідій плоду і новонародженому. Зазвичай момент зараження плода відносять до пологів і проходженню дитини через родові шляхи. Усе ще не прийнято говорити про внутриматкове зараження плода, бо недостатньо чітко встановлена можливість зараження плаценти і навколоплідних оболонок. Поступово накопичуються випадки захворювань, спричинених хламідіями, у дітей, які були народжені через операції кесаревого розтину і завдяки тому не мали контакту зі статевими шляхами матері; це свідчать про можливість зараження плода в порожнині матки, проте механізм такого зараження залишається нез'ясованим.

2.3 Клінічна картина хламідіозу у дітей.

Найбільш часта і краще за інших вивчена клінічна форма хламідіозу у новонароджених – це кон'юнктивіт (так званий «кон'юнктивіт з включеннями» – захворювання не тяжке чи то таке, що не викликає особливої тривоги у неонатологів. Відзначається:

- дифузна гіперемія кон'юнктиви;
- склеювання повік після сну;
- псевдомембранозні утворення;
- відсутність рясних гнійних виділень.

Проте одночасно з кон'юнктивітом, або пізніше, у ранньому дитячому віці проявляються й інші клінічні форми хламідіозу, придбаного до народження або при народженні:

- фарингіти;
- пневмонії;
- вульвіти і вульвовагиніти;
- уретрити, –

які найчастіше мають безсимптомний перебіг. Неонатальні пневмонії хламідійної етіології

можуть проходити важко і приводити до летального кінця. Важкість захворювання і його результат, очевидно, залежать від гестаційного віку до моменту інфікування і від шляху інфікування.

Характерні ознаки хламідійної пневмонії:

- часті напади уривчастого кашлю;
- розширення меж легень;
- двосторонні інфільтрати на рентгенограмі грудної клітки;
- еозинофілія.

У дітей старшого віку УХ протікає з клінічною картиною, характерною для дорослих. Інфікування хламідіями дітей у цьому віці – частіше результат сексуального насильства.

2.4 Діагностика хламідіозу. Якість діагностики УХ залежить від правильності взяття клінічного матеріалу, дотримання умов доставки в лабораторію і використання високоякісних діагностичних тестів. Для виявлення хламідій використовуються клінічні матеріали з різних місць, найчастіше – мазки-зіскріби зі слизової уретри у чоловіків і з цервікального каналу і уретри у жінок. З впровадженням методів молекулярної біології стало можливим отримання неінвазивних клінічних зразків, таких як перша порція вільно випущеної сечі у чоловіків і виділення піхви у жінок. При необхідності матеріал для дослідження береться з прямої кишки, носоглотки, з кон'юнктиви нижньої повіки. У дітей досліджують виділення кон'юнктиви нижньої повіки, задньої стінки глотки, вульви – у дівчаток. За клінічними показаннями можливе дослідження біопсійних і операційних матеріалів.

Якість отриманого клінічного матеріалу залежить від фізіологічного стану пацієнта на момент взяття мазку. Найбільш інформативним може бути клінічний матеріал, якщо він отриманий за таких умов:

- мазки взяті при наявності клінічних ознак захворювання;

- пацієнт не використав лікарських засобів для місцевого застосування мінімум протягом останніх 48-72 годин;

- у жінок при дослідженні матеріалів з уrogenітального тракту взяття зразків бажано проводити приблизно в середині менструального циклу (якщо захворювання не має явних проявів) або у дні, коли немає кров'янистих виділень (при загостренні процесу);

- у чоловіків взяття зразків з уретри необхідно проводити за умови затримки сечовипускання не менше 3-4 години;

- пацієнт не приймав душ протягом 24 годин;
- пацієнт не приймав системні антибактеріальні лікарські засоби протягом останніх 3-4 тижнів.

Слід пам'ятати, що недотримання цих умов може вплинути на якість дослідження і перевернути його результати. Клінічний матеріал можна отримувати за допомогою ложечки Фолькмана, спеціальної щіточки або ватного/дакронового тампона; перевагу в усіх випадках слід віддавати дакроновим тампонам. Такі методи діагностики, як культуральний, ППФ, ПЛР, ІФА, використовуються для дослідження матеріалів, отриманих з цервікального каналу, уретри, прямої кишки, носоглотки, кон'юнктиви, а також біопсійних і операційних матеріалів. Для дослідження першої порції сечі і виділень піхви використовується тільки метод ПЛР.

Взяття матеріалу для ППФ. У чоловіків при наявності виділень з уретри поверхня головки і область зовнішнього отвору уретри повинні бути очищені за допомогою марлевого тампона, а крайня плоть відведена назад для попередження контамінації. Спеціальний тампон вводиться на 1,5-2 см в уретру, обертається 15 секунд і виводиться.

У жінок зразок з уретри береться так само, як у чоловіків. Тампон вводиться в уретру на 1-2 см, обертається 15 секунд і виводиться. При наявності великої кількості виділень отвір повинен бути очищений за допомогою ватного тампона. Зразок з цервікального каналу береться в дзеркалах ватним/дакроновим тампоном, спеціальною щіточкою або ложечкою Фолькмана. Необхідно ретельно очистити зовнішній отвір цервікального каналу за допомогою великого марлевого тампона від вагінальних виділень для запобігання можливої контамінації. Після введення тампона в цервікальний канал на 1-2 см, його обертають кілька разів. Клінічний матеріал повинен бути перенесений з тампона на скло якомога більш тонким шаром.

Для **взяття мазка з кон'юнктиви**, спеціальним тампоном необхідно провести по нижній повіці.

Для **взяття мазка з носоглотки** спеціальним тампоном проводять по задній стінці глотки.

Тампон поміщається на спеціальне предметне скло з лункою в середині. Обертальним рухом тампон «прокачується» по склу через лунку.

УВАГА! При нанесенні матеріалу тампони повинні прокачуватися по склу.

Препарат висушується на повітрі при кімнатній температурі. Матеріал повинен бути доставлений в лабораторію в той же день. У разі необхідності фіксовані протягом 10 хв. холодним ацетоном препарати можна зберігати при 4-6°C протягом трьох діб, при -20°C – протягом одного місяця.

Взяття матеріалу для культурального дослідження. Клінічний матеріал для культурального дослідження збирається в спеціально приготовлене транспортне середовище, яке надає лабораторія. Правила взяття матеріалу такі ж самі, як це описано вище. Для взяття матеріалу використовуються спеціально призначені для культуральної діагностики тампони (окремо – для цервікального каналу і уретри), які містяться в спеціальних пробірках з транспортним середовищем. Пробірки та середовища, не призначені для транспортування зразків для виділення хламідій, можуть бути токсичними для клітин, що призводить до помилково негативних результатів дослідження. Транспортне середовище може зберігатися при кімнатній температурі 1 день, у холодильнику при 4°C – 4 тижні, у морозильній камері при -20°C – 4 місяці.

Взяття матеріалу для ПЛР. Клінічний матеріал для проведення молекулярно-біологічних досліджень, спрямованих на виділення ДНК (такі, як ПЛР) хламідій, збирається в спеціальні пробірки типу Епендорф з транспортним середовищем. Перша порція вільно випущеної сечі у кількості 5-10 мл збирається після ретельного туалету геніталій в стерильну суху пробірку.

Взяття матеріалу для виявлення антигену хламідій методом ІФА. Взяття матеріалу здійснюється в спеціальні пробірки, що надаються виробниками тест-систем.

Взяття крові для серологічного дослідження. Для серологічного дослідження (МІФ, ІФА та ін.) шляхом венепункції береться 3-5 мл крові в суху пробірку без консерванту.

Транспортування матеріалу. Препарати, призначені для дослідження імунолюмінесцентними методами, необхідно у той же день доставити в лабораторію. У разі необхідності фіксовані протягом 1-2 хв. холодним ацетоном препарати можна зберігати при 6°C протягом трьох днів, при -20°C – протягом 1 місяця. Матеріали, призначені для культуральної діагностики, необхідно зберігати в холодильнику при 4-6°C і протягом 24 годин доставити в лабораторію, обклавши пробу льодом. Дослідження вимагає

збереження живих хламідій, і зміна температури при транспортуванні може бути вирішальною для отримання достовірного результату.

Для ПЛР зразки з матеріалом можуть зберігатися не довше трьох днів до відправки в лабораторію при 4°C, а зразки сечі повинні бути доставлені в лабораторію не пізніше 24 годин після збору. При необхідності ці зразки можуть зберігатися протягом 1 місяця при – 20°C.

Для ІФА з метою виявлення антигену хламідій зразки повинні бути доставлені в лабораторію протягом 48 годин і транспортуватися на холоді; перед транспортуванням зберігати при 4-6°C. Зразки не можна заморожувати до дослідження, інакше чутливість тесту знизиться.

Кров для серологічного дослідження доставляється в лабораторію протягом однієї доби. Після відділення сироватки крові матеріал зберігається протягом 3-4 місяців при – 20°C.

Лабораторна діагностика хламідіозу має першочергове значення, оскільки клінічні прояви не патогномонічні; широке поширення мають атипичні і безсимптомні форми захворювання. Розвиток лабораторних методів діагностики УХ безпосереднім чином пов'язаний з розумінням біологічних особливостей хламідій, їх антигенної будови, патогенезу інфекційного процесу, що спричиняється цим збудником, а також із загальним прогресом в області діагностики інфекційних захворювань.

У недавньому минулому прості цитоскопічні методи здавалися достатніми, а застосування різних лабораторних моделей для виділення хламідій в культурі вже розцінювалося, як золотий стандарт. Однак можливість виявлення антигенів хламідій прямо в тканинах ураженого органу за допомогою імунофлуоресцентних або молекулярно-біологічних методів трохи похитнула становище «золотого стандарту», бо ці методи продемонстрували більш високу чутливість і суттєво поповнили арсенал діагностики. Обговорення достоїнств і недоліків існуючих лабораторних методів корисно, оскільки дозволяє зробити вибір, виходячи з можливостей доступної лабораторної бази.

Лабораторна діагностика включає:

- виявлення хламідій безпосередньо в уражених тканинах методом цитоскопії;
- виділення хламідій на різних лабораторних моделях;
- виявлення антигенів хламідій методом ППФ та ІФА;

- виявлення геному молекулярно-біологічними методами, зокрема ПЛР;

- виявлення антихламідійний антиген у сироватці крові.

Виявлення морфологічних структур мікроорганізму (цитоскопічний метод) передбачає вивчення зіскобів, забарвлених за Романовським-Гімзою, з використанням світлової мікроскопії. Критерій виявлення хламідій в цьому випадку – виявлення тілець Гальбершtedтера-Провачека в цитоплазмі уражених клітин. Світлова мікроскопія дає можливість виявити великі вегетативні форми (РТ) синьо-фіолетового кольору і дрібні інфекційні форми (ЕТ) рожевого кольору. При цитоскопічному методі одночасно з пошуком цитоплазматичних тілець-включень враховується кількість лейкоцитів як показник запалення в ураженому органі, а також вивчається наявність супутньої бактеріальної мікрофлори, дріжджоподібних грибів, трихомонад і т. п.

Цитоскопічний метод широко доступний, але ефективний лише при гострих формах інфекції і вимагає кваліфікованої оцінки цитологічної картини. При УХ частота виявлення тілець Гальбершtedтера-Провачека в зіскрібках з уретри і цервікального каналу зазвичай не перевищує 10-12 %.

Імуноморфологічні методи (ППФ, ІФА) засновані на виявленні антигенних субстанцій хламідій в епітелії та інших тканинах. Чутливість ППФ – 80-90 %, специфічність – 98-99 %. За даними різних авторів, чутливість ІФА коливається від 60 до 80 %. Методи ППФ та ІФА не слід використовувати для дослідження матеріалів, отриманих з прямої кишки, носоглотки, а також проб сечі.

Один з найбільш об'єктивних методів лабораторної діагностики хламідіозу – виділення збудника з уражених тканин в культурі клітин. Цей метод трудомісткий і тривалий: для отримання відповіді потрібно від 1 до 4 тижнів. У всьому світі він визнаний як золотий стандарт (100 % специфічності).

Слід визнати, що, будучи золотим стандартом за специфічністю, культуральний метод поступається усім іншим в чутливості. Чутливість методу при дослідженні одного зразка з цервікального каналу становить 75-80 % порівняно з ППФ та ІФА, а в порівнянні з ПЛР – 40-60 %. У даний час немає золотого стандарту по чутливості в діагностиці хламідійних інфекцій. Ампліфікаційні тести, спрямовані на виявлення нуклеїнових кислот хламідій, такі як ПЛР, ма-

ють чутливість щонайменше 90 %, тоді як для культивування в культурі клітин – 60-70 %; для методик, що визначають антигени, – 60 %.

Найбільш перспективними і високочутливими в даний час вважаються молекулярно-біологічні методи виявлення хламідій: ЛЦР, реакція гібридизації, РНК-детекція, *SDA*, *NASBA* та ін.

Серологічні дослідження відносять до допоміжних методів діагностики УХ (*IgM*, *IgA*, *IgG*) в сироватці крові, що особливо важливо для виявлення хламідій у дітей, при ускладненому перебігу процесу у дорослих, коли інші методи виявлення збудника або його антигену неприйнятні, а також при проведенні масових епідеміологічних досліджень. При гострій інфекції діагностичне значення має виявлення специфічних хламідійних антитіл – *Ig* класу *IgM* або чотириразове наростання титрів *IgG* у динаміці через 2 тижні. При інтерпретації отриманих даних не можна говорити про інфікування хламідіями лише на підставі наявності антихламідійного антитіл; негативні результати серологічних тестів не виключають теперішньої або перенесеної хламідійної інфекції.

Визначення специфічних *IgG* може мати значення при діагностиці трубного безпліддя, пов'язаного з УХ, але практично мало придатне при діагностиці гострої інфекції. У цілому серологічні методи діагностики, незважаючи на труднощі інтерпретації результатів, мають велике значення при епідеміологічних обстеженнях, особливо тих груп людей, які схильні до найбільшого ризику зараження хламідіями. У той же час більшість дослідників прийшло до єдиної думки: серологічні методи непридатні в діагностиці УХ, за винятком важких генералізованих форм. Діагноз хронічних форм захворювання, реінфекції, судження про ефективність проведеного лікування можна робити тільки на підставі мікробіологічного аналізу, тобто виділення *C. trachomatis* в культурі клітин і / або використання молекулярно-біологічних методів.

Використання імунологічних методів не обмежується пошуком антитіл в сироватці крові. У кількох великих дослідженнях зроблена спроба оцінити користь виявлення секреторних *IgA* у виділеннях цервікального каналу. D. McComb *et al.* за допомогою МІФ визначали антитіла в цервікальних секретах і порівнювали метод з виділенням хламідій в культурі клітин. Хламідії були виділені у 5 % обстежених, антитіла в цервікальному секреті знайдені у 14 %, в сироватці крові – у 38 %. Автори зробили обережний

висновок про можливість використання МІФ з діагностичною метою скоріше для виявлення цервікальних, ніж сироваткових антитіл.

Враховуючи, що кожен метод діагностики УХ має свої межі чутливості і специфічності, для правильної постановки діагнозу і контролю вилікування необхідно використовувати поєднання не менше двох різних методів.

Для того щоб правильно вибрати спосіб діагностики УХ, необхідно порівняти методи, якими користується кожна конкретна лабораторія, по їх чутливості, специфічності, оцінити прогностичну значущість позитивного і негативного результату. При цьому слід розрізняти аналітичну та діагностичну чутливість:

- аналітична чутливість являє собою ту мінімальну кількість антигену або копій ДНК в 1 мл розчину зразка, яке може бути визначено даною тест-системою;

- діагностична чутливість оцінюється у відсотках і визначає кількість пацієнтів з даним захворюванням, у яких тест дає істинно-позитивні результати.

Діагностична специфічність тест-систем визначається відсотком здорових людей, що мають істинно-негативні результати аналізу.

Довгий час вважалося, що культуральний метод – золотий стандарт діагностики УХ. Але з розвитком методів молекулярної діагностики стали виникати сумніви в його ролі. На даному етапі метод культури клітин залишається золотим стандартом специфічності, поступаючись, однак, молекулярним методам по чутливості. У спірних випадках, коли методом культури клітин хламідії не виявляються, а іншими (не культуральними) методами виявляються, багато авторів пропонують використовувати ще один додатковий метод – арбітражний. Діагноз УХ вважається підтвердженим при позитивному результаті методу культури клітин або двох інших методів.

Таким чином, слід зазначити, що на сьогоднішній день існує багато різних методів діагностики хламідіозу. Важливо вибрати найнадійніші, які дозволять правильно поставити діагноз і своєчасно провести і проконтролювати специфічну терапію. Необхідно пам'ятати, що хламідіоз відноситься до групи ІПСШ, а тому всі страждаючі на нього підлягають обстеженню й на інші ІПСШ: ВІЛ, сифіліс, гепатити *B* і *C*, гонорею та ін.

2.5 Лікування. Терапевтична активність антимікробних лікарських засобів щодо *C. trachomatis in vitro* не завжди рівнозначна ефек-

тивності *in vivo*. Це особливо стосується макролідів і фторхінолонів. Для лікування хламідійних інфекцій традиційно використовують:

- тетрацикліни;
- макроліди;
- фторхінолони.

До групи тетрацикліну відносять споріднені за хімічною будовою, антимікробним спектром і механізмом дії природні антибіотики, які продукуються видами *Streptomyces*, і їх напівсинтетичні похідні:

- тетрациклін;
- морфоциклін;
- окситетрациклін;
- метациклін;
- доксициклін та ін.

Тетрацикліни – антибіотики широкого спектру дії, які надають чутливим мікроорганізмам бактеріостатичного ефекту. Тетрацикліни активні до грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також спірохет, рикетсій, хламідій і мікоплазм. Інгібуючий ефект тетрациклінів обумовлений їх взаємодією з комплексом «рибосома – мРНК», що приводить до пригнічення синтезу білка.

Макроліди – продуковані деякими видами *Streptomyces* антибіотики широкого спектру дії, характеризуються наявністю в їх молекулі макроциклічного лактонного кільця; відомі

- природні макроліди:
 - 1) еритроміцин;
 - 2) олеандоміцин;
 - 3) джозаміцин;
 - 4) спіраміцин;
- напівсинтетичні макроліди:
 - 1) азитроміцин;
 - 2) рокситроміцин;
 - 3) кларитроміцин та ін.

Макроліди застосовують переважно для лікування захворювань, спричинених:

- грампозитивними бактеріями (гноєтворними коками, кластридіями);
- деякими грамнегативними бактеріями (бруцелами);
- внутрішньоклітинними паразитами (рикетсіями, хламідіями та ін.).

Макроліди дають бактеріостатичний ефект, зв'язуючись з 50S субодиницею рибосоми, що приводить до порушення синтезу білка. Більшість сучасних макролідів мають протизапальні та імуномодулюючі властивості, впливаючи на такі функції нейтрофілів, як фагоцитоз, хемотаксис, кілінг; взаємодія з клітинами імунної

системи та інгібіція синтезу і/або секреції протизапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП) і посилення секреції протизапальних цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10), таким чином перешкоджаючи адгезії бактерій до поверхні клітин макроорганізму, гальмуючи експресію факторів вірулентності деяких бактерій.

Такі лікарські засоби, як азитроміцин, джозаміцин і кларитроміцин, добре проникають у різні тканини і біологічні рідини, створюючи в них високі і стабільні концентрації, що значно перевищують такі в сироватці крові. Найбільшим тканинним накопиченням, безсумнівно, відрізняється азитроміцин – його тканинні концентрації у 100-1000 разів перевищують плазмові. Деякі макроліди мають властивість селективної активації фагоцитуючих нейтрофілів, що доставляють лікарські засоби безпосередньо у вогнища інфекції, де відбувається подвійна «атака» бактерій: безпосередньо молекулами лікарського засобу і макрофагами.

Важлива особливість деяких інших макролідів – здатність проникати в клітини і створювати високі концентрації у внутрішньоклітинних структурах, а також накопичуватися в ПМЯЛ, макрофагах, фібробластах і транспортуватися з ними у вогнища запалення. Азитроміцин відрізняється стабільною концентрацією в зазначених клітинах і не викидається ефлюксною помпою (на відміну від, наприклад, кларитроміцину), елімінується майже у 80-відсотковій концентрації з втратою макрофагами енергії. Тільки азитроміцину властивий протизапальний ефект – сприяння зникненню запалення, у тому числі хронічного і тривалого. Багато макролідів, що є високоефективними при лікуванні неускладнених та ускладнених інфекцій сечостатевого тракту, спричинених хламідіями і уреоплазмами, можуть застосовуватися в якості монотерапії та у складі комплексного лікування ПСШ. Макроліди відносяться до найбільш безпечних антибіотиків; вони характеризуються невеликим числом побічних ефектів.

Фторхінолони – фторовані похідні налідиксової кислоти та інших хінолонів, спектр активності яких включає, в основному, грамнегативні бактерії. Фторхінолони мають бактерицидний ефект, інгібуючи ДНК-гіразу і топоізомеразу IV – ферменти, що у реплікації ДНК.

2.5.1 Лікування неускладнених форм уrogenітального хламідіозу. Протягом 30 років існує стандартний курс лікування неускладнених

хламідійних захворювань (цервіцит, уретрит, безсимптомна присутність хламідій в уrogenітальному тракті). Він складається з 7-денного і 14-денного курсів прийому лікарських засобів тетрациклінового ряду (тетрациклін в дозі 500 мг 4 рази на день). Доксицикліну слід надавати перевагу перед іншими тетрациклінами, так як його дозування нижче – 100 мг 2 рази на день і тривалість курсу складає всього 7 днів.

При виборі тривалих курсів прийому препаратів тетрациклінового ряду завжди гостро постає питання про переносимість; тому перевагу слід віддавати доксицикліну моногідрату у формі розчинних таблеток (Юнідокс Солютаб), з хорошим профілем безпеки і можливістю вибору зручного способу прийому.

Еритроміцин і його різні лікарські форми так само широко, як і тетрацикліни, використовуються при лікуванні генітальної хламідійної інфекції, наприклад:

- еритроміцин основний – 500 мг 4 рази на день протягом 7 днів;
- еритроміцину стеарат – 500 мг 2 рази на день протягом 10 днів.

Хоча розлади з боку шлунково-кишкового тракту при застосуванні як тетрациклінів, так і еритроміцину не відносяться до надто серйозних побічних ефектів, однак ряд хворих припиняють прийом цих лікарських засобів через суб'єктивні неприємні відчуття.

Серед макролідів найбільш ефективним є азитроміцин (Сумаamed). Цей лікарський засіб, за даними численних досліджень, є єдиним антибіотиком, при одноразовому прийомі якого можна розраховувати на санацію. Завдяки здатності тривало знаходитися в тканинах, азитроміцин може призначатися в дозі 1 г 1 раз на тиждень. У 2006 р Адміністрація з контролю за якістю лікарських засобів та харчових продуктів (**Food and Drug Administration, FDA**) дозволила застосування азитроміцину вагітними, а також жінками, що годують грудьми. Серед інших ефективних лікарських засобів цієї групи можна назвати джозаміцин, кларитроміцин, спіраміцин. Наш багаторічний досвід використання джозаміцину (Вільпрафену) показав його високу ефективність відносно хламідійної інфекції в дозі 500 мг 2-3 рази на добу протягом 7-10 днів.

Застосування офлоксацину при лікуванні хламідійного цервіциту – у дозі 400 мг 1 раз на добу протягом 7 днів або по 300 мг 2 рази на добу також протягом 7 днів, за даними Т. М. Hooton *et al.*, забезпечило 100-відсоткову елімінацію збудника.

І навіть використання офлоксацину в більш низькій дозі (300 мг 1 раз на добу) протягом 7 днів також забезпечило клінічне та мікробіологічне одужання. Саме ця схема лікування УХ офлоксацином вказана в рекомендаціях CDC (2002).

Європейські рекомендації зводяться до призначення наступних лікарських засобів:

- азитроміцин – 1 г всередину однократно;
- доксициклін – 0,1 г всередину 2 рази на добу 7 днів.

При цьому в якості рівнозначних лікарських засобів рекомендовано:

- еритроміцин – 500 мг всередину 4 рази на добу 7 днів;
- офлоксацин – 200 мг всередину 2 рази на добу 7 днів;
- рокситроміцин – 150 мг всередину 2 рази на добу 7 днів;
- кларитроміцин – 250 мг всередину 2 рази на добу 7 днів.

2.5.2 Лікування вагітних, інфікованих

C. trachomatis. Під час вагітності відбувається значна зміна обсягу циркулюючої крові, зниження активності низки ферментів печінки; спостерігаються місцеві зміни слизових оболонок сечостатевого тракту. Ці та інші зміни метаболізму в організмі вагітної жінки можуть впливати на фармакокінетику лікарських засобів. Крім того, лікарські засоби проникають через плаценту і присутні не тільки в крові матері, але також і в кровообігу плода. Відома низка обмежень у призначенні медичних препаратів вагітним жінкам, у першу чергу тетрациклінів, так як вони можуть викликати тератогенну дію через пошкодження закладок органів ембріона в період органогенезу. Тетрацикліни категорично протипоказані при вагітності, і до недавнього часу для лікування УХ у вагітних в терміни понад 14 тижнів використовували еритроміцин у вигляді різних препаратів (еритроміцин основний, еритроміцин етилсукцинат у різних дозуваннях). Згідно багаторічному досвіду, еритроміцин – доступний, досить ефективний і, з точки зору перинатології, безпечний лікарський засіб. Але низький індекс плацентарної проникності, а також протипоказання до застосування у I триместрі вагітності значно ускладнюють його використання для лікування внутрішньоутробної інфекції.

У даний час апробовані макроліди, що мають відмінності в хімічній будові:

- джозаміцин (Вільпрафен, внесений до арсеналу акушерських терапевтичних засобів на

міжнародному конгресі з хіміотерапії у Відні в 1983 р.);

- спіраміцин (Роваміцин);
- азитроміцин (Сумамед).

Нові макроліди мають кращі фізико-хімічні властивості, більш стійкі до гідролізу в кислому середовищі шлунка; пероральне введення дає більш високі концентрації в крові і в тканинах.

Сучасні європейські рекомендації пропонують наступні схеми лікування:

- еритроміцин – 500 мг всередину 4 рази на добу 7 днів;
- еритроміцин – 250 мг всередину 4 рази на добу 14 днів;
- амоксицилін – 500 мг всередину 3 рази на добу 7 днів;
- азитроміцин – 1 г всередину одноразово;
- джозаміцин – 750 мг всередину 2 рази на добу 7 днів.

У нових рекомендаціях *CDC* (2006) амоксицилін і азитроміцин рекомендовані в якості препаратів першого вибору при вагітності. До альтернативних препаратів віднесені різні форми і схеми дозування еритроміцину. Усі перераховані лікарські засоби рекомендується призначати в терміни вагітності понад 14 тижнів, коли завершується процес органогенезу.

2.5.3 Лікування ускладнених форм урогенітального хламідіозу у жінок. Ураження шийки матки нерідко поширюється висхідним шляхом на порожнину матки, фаллопієві труби, тазову очеревику, серозні оболонки, що покривають апендикс, сигмоподібна кишку, печінку. Перебіг таких форм УХ може бути тяжким і середньотяжким. Зазвичай їх лікування проводять у стаціонарах. Хронічні варіанти поширених хламідійних інфекцій перебігають торпідно, і, як правило, їх лікують в амбулаторних умовах.

При гострому перебігу ЗЗОМТ, приймаючи до уваги тяжкість і можливий полімікробний характер, лікування починають до з'ясування етіології. Призначають внутрішньовенне введення антибіотиків, активних як до *C. trachomatis*, так і інших можливих збудників:

- *N. gonorrhoeae*;
- *E. coli*;
- *M. genitalium*;
- неспороутворюючих анаеробів.

В останні роки з метою лікування гострих ЗЗОМТ застосовують внутрішньовенне введення офлоксацину в дозі 400 мг 2 рази на добу протягом, щонайменше, трьох днів. Потім лі-

кування продовжують пероральним прийомом цього лікарського засобу – по 400 мг 2 рази на добу протягом 10-14 днів. S. Faro припускає, що при початковій стадії сальпінгіту і при ранніх стадіях цього захворювання аеробні та анаеробні мешканці генітального тракту не втягуються в запальний процес, але вони стають важливими його учасниками, коли розвивається перитоніт. Оскільки офлоксацин неактивний відносно анаеробів, потрібно доповнення терапії метронідазолом або кліндаміцином. Однією зі схем лікування ЗЗОМТ є використання інгібітор-заміщених амінопеніцилінів (у першу чергу амоксициліну / клавуланату) у комбінації з доксицикліном або макролідами.

Лікування середньотяжких форм гострого сальпінгіту рекомендують починати з призначення ампіциліну і метронідазолу протягом 5 днів, потім лікування продовжити еритроміцином перорально – по 500 мг 4 рази на добу. Одуjuanня настає через 1 місяць. Збереження життєздатних хламідій після лікування зазвичай супроводжується утворенням антихламідійних та інших антитіл у досить високих титрах, як *IgM*, так і *IgG*, що свідчить про те, що відбувається інфекційний процес. Цікаво відзначити, що хламідії частіше спостерігаються в ендометрії, а не в шийковому каналі. Це свідчить про те, що хламідійний сальпінгіт супроводжується ендометритом, для лікування якого необхідно використовувати інтенсивні і тривалі курси комбінованої антибактеріальної терапії. Видається необґрунтованим застосування укорочених курсів і разових дозувань лікарських засобів, як це практикується при лікуванні гонореї.

Оскільки *C. trachomatis* часто виявляються у поєднанні з іншими збудниками ІПСШ, необхідно призначати лікування з урахуванням присутності тих чи інших агентів.

Хронічні хламідійні сальпінгіти, що протікають субклінічно, часто спостерігаються у жінок з безпліддям, позаматковими вагітностями, з неясними больовими відчуттями внизу живота. Лікування цих захворювань дає великий відсоток невдач (до 40 %) навіть у випадках тривалого (2 місяці) прийому тетрацикліну. Таким хворим показано комбіноване лікування тетрациклінами (тетрациклін – у дозі 500 мг 4 рази на добу або доксициклін – у дозі 100 мг 2 рази на добу 14 днів) і сульфідоксазолом – по 500 мг 4 рази на добу. Рекомендується призначати ферментні лікарські засоби, що підвищують проникність тканин для антибіотиків, бо покра-

щують циркуляцію крові у вогнищах ураження. У сучасних умовах гінекологічних відділень рекомендована така схема лікування:

- цефокситин – у дозі 2 г внутрішньовенно через 6-12 годин до клінічного поліпшення і, принаймні, протягом 48 годин після поліпшення, плюс доксициклін – по 100 мг перорально або внутрішньовенно протягом 14 днів;

- кліндаміцин – у дозі 900 мг внутрішньовенно 3 рази на день, плюс гентаміцин – у дозі 2 мг на 1 кг маси тіла внутрішньовенно або внутрішньом'язово, а після поліпшення – гентаміцин у дозі 1,5 мг на 1 кг маси тіла протягом, принаймні, 48 годин; потім перорально доксициклін – по 100 мг 2 рази на добу протягом 14 днів або кліндаміцин – у дозі 450 мг 2 рази на добу протягом 14 днів.

Кліндаміцин найкраще застосовувати при тубооваріальних абсцесах.

У госпіталізованих пацієнток поліпшення спостерігається на 3-5-й день лікування. Вилікування при дотриманні даної схеми лікування настає:

- при запальному процесі в органах малого таза – у 85-90 % випадків;

- при тубооваріальних абсцесах – у 60-80 % випадків.

При амбулаторному лікуванні підгострих запальних захворювань рекомендують такі схеми:

- офлоксацин перорально – у дозі 400 мг 2 рази на добу, плюс кліндаміцин – у дозі 450 мг перорально або метронідазол – по 500 мг перорально 2 рази на добу протягом 14 днів;

- амоксицилін / клавуланат – у дозі 625 мг 3 рази на добу, плюс доксициклін – по 100 мг 2 рази на добу або макроліди 14 днів.

При лікуванні ЗЗОМТ одночасно з антимікробними лікарськими засобами призначають також протизапальне лікування з метою збереження функції маткових труб. У післяпологовому періоді антихламідійне лікування призначають не тільки у випадках ендометриту, але також при виникненні хламідіозу у новонароджених (кон'юнктивіт, пневмонія, інші захворювання), підтвердженого лабораторними методами.

Перспективною виглядає схема ступінчастої терапії азитроміцином (Сумамедом) ЗЗОМТ, у тому числі асоційованих з висхідною інфекцією. Азитроміцин призначається перші 2 дні внутрішньовенно по 500 мг 1 раз на добу, далі – з переходом на пероральний режим дозування. Середня загальна тривалість терапії – 7 днів. При підозрі на наявність анаеробної мікрофлори досить додати метронідазол.

2.5.4 Лікування ускладнених форм урогенітального хламідіозу у чоловіків. Лікування висхідного УХ у чоловіків практично не відрізняється від лікування жінок і повинно бути тривалим, не менш 10-14 днів.

2.5.5 Лікування хламідійної інфекції у дітей. Стандартна схема лікування хламідіозу у новонароджених включає застосування еритроміцину в дозі 40-50 мг/кг/день протягом 10-14 днів або 21 день. І. І. Євсюкова апробувала застосування також і інших лікарських засобів, оскільки наведена вище стандартна схема лікування не звільняє дітей від хламідій; персистенція цього мікроорганізму спостерігається впродовж 1-го року життя у 55 % доношених і 75 % недоношених дітей, які отримували еритроміцин. Пошуки інших способів лікування привели до використання азитроміцину (Сумамеду) у дозі 10 мг/кг/добу в 1-й день і по 5 мг/кг/добу – в наступні 4 дні.

Деякі автори при лікуванні новонароджених використовували джозаміцин (Вільпрафен) у дозі 30-50 мг/кг/добу, поділений на три прийоми.

Для лікування хламідіозу у дітей старше 6 місяців використовують також кларитроміцин, близький за хімічною будовою до еритроміцину. Цей антибіотик випускається у вигляді дитячої суспензії для перорального застосування в дозі 10 мг/кг/добу в 2 прийоми протягом 7-14 днів. Ефективність лікування неонатального хламідіозу оцінюють за результатами мікробіологічного контролю. Матері й батьки дітей, у яких встановлено діагноз хламідійної інфекції, мають також отримати етіотропне лікування.

2.6 Контроль вилікованості. Після лікування УХ контрольне дослідження необхідно проводити не раніше ніж через 3-4 тижнів. Дослідження методом ПЛР, проведене раніше 10-14 днів після закінчення антибіотикотерапії, може дати помилково позитивні результати через збереження нежиттєздатних мікроорганізмів або їх залишків. Як показали наші дослідження з використанням методу *NASBA* в реальному часі, елімінація життєздатних хламідій відбувається вже до кінця курсу лікування. Для контролю вилікованості бажано використовувати два методи:

- культуральний в поєднанні з ПЛР;
- або ПІФ в поєднанні з ПЛР;

при цьому можна використовувати метод *NASBA* в реальному часі.

Виявлення хламідій через 1 місяць після лікування вимагає призначення повторного курсу протихламідійної терапії препаратами інших

груп, тривалість якого не повинна перевищувати 7-10 днів. Лікування хронічного (рецидивуючого) хламідіозу короткими курсами з перервами більш фізіологічно, ніж тривалий безперервний прийом антибіотиків, помітно пригнічуючий імунну реактивність організму, що сприяє розвитку дисбактеріозу, кандидозу та інших ускладнень. При цьому важливо розібратися, чи то є рецидив захворювання або це реінфекція.

У разі хронічного перебігу захворювання та розвитку ускладнень у схеми лікування деякі автори включають імунотерапію, ферментотерапію і фізіотерапію. При використанні майже всіх антибіотиків клінічне одужання за термінами не завжди співпадає зі зникненням *C. trachomatis*.

Наші дослідження з моніторингу терапії УХ джозаміцином (Вільпрафеном) показали, що:

- клінічне одужання настає вже на 2-3-й день прийому лікарського засобу;

- елімінація хламідій, за даними культурального дослідження, відбувається на 2-5-й дні терапії, а за даними ПЛР – через 2-3 тижні після закінчення лікування.

Слід застерегти від застосування серологічних методів при контролі вилікування, так як IgG у високих титрах тривало (десятки років) зберігаються в організмі і після перенесеного захворювання.

У даний час тільки два лікарських засоби вважаються безумовним «золотим» стандартом лікування УХ: азитроміцин і доксициклін.

2.7 Можливі причини неефективності антибактеріального лікування. Висока чутливість *C. trachomatis* до ряду антибіотиків, здавалося б, повинна забезпечити швидке та ефективне лікування УХ. Однак практичний досвід говорить, що так відбувається не завжди. Стандартний курс лікування УХ за допомогою препаратів тетрациклінового ряду в 3-8 % випадків не звільняє організм від хламідій, хоча клінічне одужання при цьому забезпечується. Через різні проміжки часу після лікування наступають клінічно виражені рецидиви. Крім того, існують безсимптомні форми інфекції, при яких єдиний спосіб встановити виліковність – довести припинення виділення хламідій. Симптоматика захворювання, імовірно, залежить від участі в патологічному процесі поряд з хламідіями також і інших мікроорганізмів, що передаються статевим шляхом, таких як *N. gonorrhoea*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *G. vaginalis*, а також облигатних анаеробних та ін-

ших маловивчених видів бактерій.

На прикладі виникнення постгонорейних уретритів – захворювань, при яких усувається один, нехай і найважливіший збудник запального процесу, *N. gonorrhoeae*, але продовжується запалення, обумовлене *C. trachomatis* або генітальними мікоплазмами, – можна чітко бачити змішаний характер інфекції. Саме тому робляться спроби розробити такі антимікробні лікарські засоби, які впливали б на всіх можливих співучасників патологічного процесу.

Інфекція нижніх відділів геніталій зазвичай передуює розвитку інфекції верхніх відділів з такими серйозними ускладненнями, як сальпінгіт і сальпіngoофорит, безпліддя, ектопічна вагітність і персистуючі тазові болі у жінок. У чоловіків найбільш серйозне ускладнення УХ поряд з епідидимітом – синдром Рейтера. Ось чому дуже важливо встановити етіологію захворювання і призначити етіотропну терапію при мінімальних клінічних проявах. Клінічному застосуванню будь-якого антимікробного лікарського засобу передуює лабораторне випробування антимікробної активності. Внутрішньоклітинний паразитизм *C. trachomatis* припускає використання в таких дослідженнях заражених клітинних культур, що значно ускладнює процедуру визначення чутливості *C. trachomatis*.

2.8 Антибіотикорезистентність *C. trachomatis* та її можливі механізми. В останні роки з'явилося чимало повідомлень про виділення резистентних ізолятів хламідій з різних клінічних матеріалів; проте до цих пір немає чіткого розуміння ні клінічної значущості цієї резистентності, ні механізмів її формування. При вивченні лабораторних мутантів, вирощених на субінгібуючих концентраціях фторхінолонів офлоксацину і спарфлоксацину, було показано, що точкова мутація в *QRDR* гена *gyrA*, ведуча до заміни Ser 83 на He, збільшує МПК офлоксацину в 60 разів, спарфлоксацину – в 1000 разів. Автори припускають, що цей механізм – зміна ДНК-гірази та топоізомерази ГУ – може бути задіяний у формуванні стійкості хламідій в ході терапії фторхінолонами; на сьогоднішній день, однак, жодних даних щодо клінічних ізолятів не отримано.

Багаторазове виявлення хламідій у одного пацієнта, іноді після декількох курсів антихламідійної терапії - явище нерідке, хоча повною мірою оцінити його масштаби вельми скрутно, оскільки лабораторний контроль вилікування далеко не скрізь прийнятий в клінічній практиці.

Більш того, до недавнього часу при з'ясуванні, чи є повторна інфекція рецидивом або реінфекцією, покладатися доводилося в основному на слова пацієнта. Застосування методів генотипування, а саме секвенування фрагментів гена *omp 1*, що кодує *МОМР*, значною мірою дозволяє відповісти на питання про ймовірність реінфекції. Очевидно, однак, що генотипування хламідій не дає відповіді на це питання, якщо інфікування відбувається від одного і того ж партнера.

Одним з найбільш інтригуючих для клініцистів і мікробіологів на сьогоднішній день є питання про рецидивуючу хламідійну інфекцію. Причинами виникнення рецидивів хламідійної інфекції вважають:

- призначення неадекватного лікування або порушення пацієнтом запропонованої схеми лікування;
- резистентність хламідій до антибіотиків;
- здатність хламідій до персистенції, яка в свою чергу може бути найскладнішим і тісним чином пов'язана з антибіотикорезистентністю;
- утруднення доступу лікарських засобів до хламідій у зв'язку з утворенням ізольованих осумкованих вогнищ (сальпінгіт, сальпінгоофорит);
- реінфекція, пов'язана з неповним виявленням, обстеженням і санацією статевих партнерів у результаті неповноцінного консультування пацієнта.

У даний час зусилля багатьох дослідників спрямовані на виявлення молекулярних механізмів стійкості хламідій до антибіотиків, а також на вивчення взаємозв'язку між персистенцією хламідій і їх антибіотикорезистентністю. Незважаючи на те, що повідомлення про резистентність *in vitro* *C. trachomatis* стали з'являтися з 1980 р., питання щодо клінічної значущості цього феномену досі залишається відкритим. Так, були описані клінічні ізоляти, резистентні *in vitro* до тетрацикліну, доксицикліну, еритроміцину і кліндаміцину. Пацієнтів, від яких були отримані ці мультирезистентні штами, після лікування міноцикліном (2 пацієнти) і доксицикліном (1 пацієнт), через кілька тижнів обстежували знову; результати культуральних тестів були негативними. Виявили також високу частоту рецидивів при лікуванні гострого УХ ципрофлоксацином, у той час як в культурі клітин ріст хламідій, виділених від цих пацієнтів, ципрофлоксацином ефективно пригнічувався. Невдачі антихламідійної терапії азитроміцином, навпаки, узгоджувалися з даними тестування *in vitro* клінічних ізолятів: усі 3 описані у роботі

ізоляти були стійкі до високих концентрацій доксицикліну, азитроміцину і офлоксацину. Більш того, у кожному з трьох випадків відбувався саме рецидив, а не реінфекція. Секвенціювання гена *omp1* підтвердило генетичну ідентичність штампів, виділених до лікування і під час рецидиву.

Найбільш масштабне дослідження персистенції хламідій було проведено D. Dean *et al.* При ретроспективному аналізі клінічних ізолятів, отриманих від 11212 жінок протягом 10 років, було виявлено, що 552 жінки мали 3 і більше епізодів цервікальної хламідійної інфекції на протязі двох років і більше. З цих 552 жінок у 130 (24 %) виникали повторні інфекції, спричинені одним і тим же серотипом хламідій. Для генотипування було вибрано 45 ізолятів, отриманих від 7 жінок з рецидивуючою хламідійною інфекцією тривалістю від 2 до 5 років. *Omp 1*-генотипування показало, що 5 жінок з 7 мали один і той же генотип хламідій при кожному епізоді. Крім того, методом ЛЛР були проаналізовані негативні в культурі клітин проби, отримані від цих пацієнок у різний час між епізодами хламідійної інфекції. Багато хто з них дав позитивні результати ЛЛР, що, на думку авторів, також може бути непрямим доказом персистенції хламідій. Особливої уваги заслуговує той факт, що при визначенні чутливості ізолятів хламідій (по одному від кожної з 7 жінок) до доксицикліну та азитроміцину (а саме ці антибіотики використовувалися для антихламідійної терапії) тільки у однієї продемонстровано підвищене значення МПК у порівнянні з контрольним чутливим штамом. Автори роботи зробили висновок, що причиною персистенції хламідій в даних випадках лише з дуже невеликою ймовірністю могла служити їх стійкість до антибіотиків.

Чому персистуючі хламідій не можуть так само ефективно, як і ті, що нормально розвиваються, елімінуватися в ході антибактеріальної терапії? Якщо розглядати персистенцію хламідій як реакцію на негативну дію, яка виявляється у зміні морфологічних, біохімічних і антигенних характеристик цього мікроорганізму, то можна припустити, що зменшення чутливості до антибіотиків є наслідком цих змін. Так, в експериментах з *E. coli* показано, що кисневий стрес, якому піддаються патогенні бактерії в тканинах господаря, індукував цілу низку адаптивних реакцій, і деякі з них – зниження синтезу поринов *Omp F* і, можливо, активізація ефлюксних систем – приводили до фенотипичної резистентності до тетрацикліну, фторхінолонам і ампіциліну.

У 1990 р. R. В. Jones *et al.* описали явище, яке вони назвали «гетеротипічною резистентністю». При тестуванні *in vitro* чутливості *S. trachomatis* до тетрацикліну було показано, що навіть у разі резистентності хламідій вона не була абсолютною: популяція хламідій містила як чутливі, так і резистентні організми. Таким чином, припустили автори, хоча всі організми в межах популяції були здатні проявляти резистентність до тетрацикліну, тільки невелика частина хламідій могла робити це в один і той же час. Цілком очевидно, що ще належить виконати величезну роботу, щоб прийти до глибокого і ясного розумінню всієї сукупності процесів, що відбуваються в інфікованому хламідіями організмі, а також механізмів, що регулюють взаємовідносини хламідій з клітиною-господарем. Ці знання повинні створити міцну теоретичну основу для забезпечення раціональної діагностики і терапії хламідійної інфекції.

Незважаючи на окремі невдачі, призначення антибактеріальних лікарських засобів – єдиний спосіб ефективного лікування УХ. Останнім часом робляться спроби «підвищити» ефективність терапії, для чого пацієнтам одночасно призначають кілька антибактеріальних лікарських засобів, імуномодулятори, системні ферменти та інші допоміжні засоби. Проте рівень доказовості цих досліджень не високий, у зв'язку з чим доцільність подібних рекомендацій викликає сумніви. У кожному разі призначення всім хворим на УХ з самого початку розширених схем лікування для попередження гіпотетичних невдач (рецидивів) суперечить лікарській логіці та етиці, бо більше 90 % з цих хворих отримає надлишкове і по суті непотрібне лікування. Розширені схеми лікування доцільно використовувати тільки у випадках встановлення очевидних рецидивів хламідіозу.

2.9 Чутливість *S. trachomatis* до антибактеріальних лікарських засобів. Для визначення чутливості хламідій до антибіотиків необхідне використання клітинних культур. Роботу із зараженням клітинних культур важко стандартизувати, тому що в дослідженнях використовуються клітини, що пройшли різну кількість пересівань (пасажів) *in vitro*. Вивчення МПК *in vitro* дозволяє підібрати лікарський засіб, але остаточний висновок про його ефективність може дати тільки клінічне випробування, проведене за суворою методологією з урахуванням побічної дії.

Немає прямої залежності між чутливістю хламідій до певних антибіотиків *in vitro* і успіхом терапії. На сьогодні визначення антибіотикочутливості хламідій *in vitro* – трудомісткий і тривалий метод – не виправдовує тих матеріальних затрат, які неминучі при проведенні цього тесту. Стандартизація тесту антибіотикочутливості хламідій, використання молекулярно-біологічних методів (таких як ОТ-ПЦР) дозволить з більшою ймовірністю в майбутньому рекомендувати ці методи для вибору антибактеріальних лікарських засобів та для вивчення факторів формування антибіотикорезистентності у виділених ізолятах хламідій.

2.10 Профілактика хламідійної інфекції суттєво не відрізняється від профілактики інших ППСШ; це, перш за все:

- повне і своєчасне лікування хворих;
- ліквідація інфекції у безсимптомних носіїв збудника;
- виявлення та якісне обстеження статевих партнерів;
- проведення профілактичного лікування;
- використання презервативів;
- санітарне просвітництво всього населення і груп високого ризику.

Найбільший відсоток пацієнтів з УХ відзначається серед молодих жінок, чоловіків з гомо- і бісексуальною поведінкою, жінок з численними статевими партнерами, які перенесли або страждають різними гінекологічними захворюваннями. Однак безсимптомне носійство хламідій може відзначатися у 50 % заражених, незалежно від статі; тому особливого значення набуває обстеження статевих партнерів, навіть за відсутності у них клінічних проявів захворювання, з використанням комплексу лабораторних методів, що дозволяють визначити наявність інфекції. У сумнівних випадках, при неможливості поставити остаточний діагноз, усі профілактичні та лікувальні заходи слід проводити, як і при виявленні УХ.

Профілактичні заходи включають також:

- обов'язковий статистичний облік захворюваності;
- обстеження і лікування осіб, що мали статеві контакти з хворими;
- обстеження пацієнтів акушерсько-гінекологічних і урологічних стаціонарів;
- застосування критеріїв виліковності.

УРОГЕНІТАЛЬНА ХЛАМІДІЙНА ІНФЕКЦІЯ. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ. КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

Дюдюк А. Д., Свирид С. Г., Горбунцов В. В., Нагорный А. Е., Полион Н. Н., Дюдюк С. А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, ГУ «Институт урологии» Национальной академии медицинских наук Украины

В лекции методично и последовательно разобраны современные данные об урогенитальной хламидийной инфекции, ее этиологии, эпидемиологии и патогенезе. Подробно рассмотрена клиническая картина урогенитального хламидиоза у мужчин, женщин и детей. Приведены данные о современных методах диагностики хламидиоза, подробно разобраны методики, применяемые в клинической практике. Рассмотрены и проанализированы современные методы и методики лечения: лечения неосложненных форм урогенитального хламидиоза; лечения беременных, инфицированных *C. trachomatis*; лечение осложненных форм урогенитального хламидиоза у женщин, мужчин и детей. Отдельно рассмотрен вопрос контроля излеченности, возможные причины неэффективности антибактериального лечения, антибиотикорезистентность *C. trachomatis* и ее возможные механизмы, чувствительность *C. trachomatis* к антибактериальным лекарственным средствам, пути и методы профилактики хламидийной инфекции.

Ключевые слова: урогенитальная хламидийная инфекция, этиология, эпидемиология, патогенез, клинические проявления, лечение, профилактика.

UROGENITAL CHLAMYDIAL INFECTION. MODERN ASPECTS OF THE PROBLEM. CLINICAL LECTURE

Dyudyun A. D., Svirid S. G., Gorbuntsov V. V., Nagorny A. E., Polyon N. M., Dyudyun S. A.

"Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine" SE, O. O. Bogomolets National Medical University, "Institute of Urology" of National Academy of Medical Sciences of Ukraine SE

The lecture methodically and consistently disassembled current data on urogenital chlamydial infection, its aetiology, epidemiology and pathogenesis. Detail the clinical picture of urogenital chlamydia in men, women and children. The data on the modern methods of diagnosis of chlamydia, discussed in detail the techniques used in clinical practice. Reviewed and analyzed the modern methods and techniques of treatment: treatment of uncomplicated urogenital chlamydia; treatment of pregnant women infected with *C. trachomatis*; treatment of complicated forms of urogenital chlamydia in women, men and children. Separately considered the issue of control of cure, possible causes of inefficiency of antibiotic treatment, antibiotic resistance of *C. trachomatis* and its possible mechanisms, the sensitivity of *C. trachomatis* to antimicrobial drugs, ways and methods of prevention of chlamydial infection.

Keywords: urogenital chlamydial infection, aetiology, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, treatment, prevention.

Дюдюк Анатолий Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины».

Свирид Сергей Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматологии и венерологии Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца

Горбунцов Вячеслав Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины».

Нагорный Александр Евгеньевич – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела сексопатологии и андрологии Института урологии АМН Украины;

Полион Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины».

Дюдюк Сергей Анатолиевич – врач-дерматовенеролог, Запорожье.
andd@ua.fm