

О.В. Ромашенко, д.м.н., професор, А.В. Руденко, А.М. Романенко, А.Т. Носов, М.Я. Співак, Л.Ф. Яковенко, Інститут урології НАМН України, м. Київ

Визначення причин недостатньої ефективності лікування хронічних запальних захворювань геніталій, спричинених хламідіями

У розвитку запальних захворювань геніталій провідна роль належить інфекційним чинникам, які передаються статевим шляхом. Класичні венеричні хвороби поступилися місцем так званим хворобам другої генерації – хламідіозам, вірусним захворюванням, які найчастіше зустрічаються в різноманітних асоціаціях [1-3]. Проведені соціологічні дослідження показали, що зростання частоти запальних захворювань геніталій, спричинених інфекційними чинниками, які передаються статевим шляхом другої генерації, зумовлено лібералізацією сексуальних стосунків, раннім початком статевого життя серед підлітків, проблемою самотності та частою зміною партнерів, особливо в економічно розвинених країнах, недостатньою поінформованістю населення щодо тяжких наслідків цих захворювань [4, 5].

Переважає латентного перебігу генітальних хламідіозів («мовчазних» сальпінгітів), труднощі, пов'язані з їх ранньою лабораторною діагностикою, особливістю персистуючих форм запального процесу, призвели до зростання кількості випадків нерозпізнаності захворювання та проведення при цьому неадекватного лікування [6, 7]. Останнє зумовило розвиток антибіотикостійких форм інфекційних чинників, їх перехід у L-форми, зростання частоти рецидивів та ускладнень, подальше поширення захворювань уrogenітального тракту хламідійної етіології [8, 9].

Проте перебіг запального процесу та його наслідки визначаються не лише видом збудника і його вірулентністю, а й реакцією макроорганізму на його втручання.

Низьку ефективність традиційних схем лікування сальпінгітів можна пов'язати також із морфологічними змінами в тканинах маткових труб (склеротична деструкція органа та порушення внутрішньоорганного кровообігу) на тлі розвитку запального процесу, спричиненого хламідіями [10].

Наукові дослідження останніх років, спрямовані на вивчення патогенетичних механізмів розвитку запальних процесів геніталій, свідчать про те, що провідна роль у підтримці персистуючого хронічного запального процесу з боку статевих органів належить явищам аутоагресії і підтверджується імунологічно, гістологічно та в експерименті [11].

Тому на сучасному етапі виникає необхідність перегляду традиційних підходів щодо діагностики та лікування запальних захворювань геніталій хламідійної етіології, їх оптимізації та розробки загальноприйнятого протоколу обстеження та індивідуалізованої терапії.

Мета дослідження – визначити причини недостатньої ефективності лікування хронічних запальних захворювань геніталій, спричинених хламідіями, у жінок фертильного віку.

Матеріали та методи

У динаміці спостереження було проведено клініко-мікробіологічне обстеження 170 жінок віком від 17 до 35 років із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза (з давністю захворювання від 2 до 12 років), яке у 48 (28,2%) хворих ускладнилося безпліддям.

Мікробіологічне дослідження включало виявлення бактерій різних таксономічних груп, грибів, молікутів у пробах патологічного матеріалу [12]. Для виявлення хламідій застосовували реакцію імунофлуоресценції (ПФ чи РНПФ), ДНК-діагностику методом полімеразної

ланцюгової реакції (ПЛР), цитоскопію мазка, а також визначали рівні специфічних імуноглобулінів до хламідійного антигену в сироватці крові шляхом проведення імуноферментного аналізу (ІФА) [13, 14]. Діагностичне виділення хламідій із геніталій здійснювали на культурі клітин McCoу та L 929 [15].

Гістологічне дослідження біоптатів тканин маткових труб, отриманих під час хірургічного лікування 24 жінок з трубним безпліддям, виконували шляхом забарвлення препаратів гематоксилін-еозином за Ван-Гізеном та за методом Хочкіса – Мак-Мануса з використанням Шифф-йодної кислоти.

Для визначення концентрації антибіотика тетрациклінового ряду в крові, сечі, епітеліальних клітинах маткових труб використовували мікробіологічний метод, який ґрунтується на здатності антибіотика затримувати ріст тест-мікроба *Vacillus subtilis* досліджуваними концентраціями в матеріалі порівняно з пригніченням його росту відомими концентраціями стандартного антибіотика [16].

Результати та обговорення

Результати мікробіологічного обстеження 170 жінок із хронічними запальними захворюваннями геніталій дозволили встановити інфікування сечі та вмісту цервікального каналу шийки матки у 117 (68,8%) пацієнток: *E. coli* було виявлено у 45 (26,5%), *Proteus spp.* – у 42 (24,7%), *Pseudomonas spp.* – у 8 (4,7%), *Citrobacter freundii* – у 7 (4,1%), *Enterobacter spp.* – у 5 (2,9%), *Klebsiella pneumoniae* – у 5 (2,9%), *Acinetobacter spp.* – у 4 (1,8%), неідентифіковану грамнегативну паличку – у 2 (1,2%), які визначалися з критичним (1×10^4 до 9×10^4 колоній/мл) та високим (не менше 1×10^5 колоній б/мл) мікробним числом. Крім класичних бактерій, у 29 (17,1%) хворих було виявлено мікоплазми, у 15 (8,8%) – уреоплазми та у 82 (48,2%) – хламідії.

Порівняльна оцінка інформативності методів діагностики під час вивчення етіологічної структури запальних захворювань геніталій у жінок показала доцільність поєднаного використання різних діагностичних тестів (мікробіологічних, серологічних, генетичних) у процесі етіологічної верифікації діагнозу. Так, найбільшу частоту і достовірність виявлення хламідій (48,2%) встановлено під час проведення культуральної діагностики на культурі клітин McCoу, L 929, однак цей діагностичний тест є привілеєм високооснащених лабораторій, складний та потребує тривалого періоду для його виконання (проводиться протягом 10 днів).

У діагностиці уrogenітального хламідіозу високочутливим є метод ПЛР, однак саме гіперчутливість диктує необхідність його одночасного проведення з ІФА та ПФ. Поєднане використання перелічених методик дозволяє не лише здійснити етіологічну верифікацію діагнозу, а й оцінити динаміку перебігу запального процесу хламідійної етіології.

Обстеженим жінкам з генітальним хламідіозом призначали лікування з урахуванням рекомендацій ВООЗ: етіологічне обґрунтування доцільності проведення антибактеріальної терапії з урахуванням мікробного числа та вікових характеристик; паралельне виявлення та лікування супутньої соматичної патології; проведення корекції імунологічних порушень в організмі з урахуванням індивідуальних особливостей; відновлення нормобіоценозу піхви; профілактика рецидивів захворювання; обстеження та лікування (у разі необхідності) всіх членів сім'ї; одночасне обстеження та лікування статевого партнера (партнерів); клінічний, мікробіологічний, імунологічний контроль ефективності проведеної терапії.

Під час вибору тактики лікування оцінювали загальний стан хворих, локалізацію патологічного процесу, характер патологічних змін з боку органів малого таза та інших органів і систем, наявність ускладнень, зумовлених перебігом запального захворювання геніталій, спричиненого хламідіями.

Було виокремлено співставну за віком (від 20 до 35 років) групу пацієнток – 74 обстежені жінки з хронічними сальпінгофоритами хламідійної етіології з давністю захворювання від 3 до 10 років. У всіх хворих було виявлено істотні анатомічні зміни з боку органів малого таза, 34 (45,9%) пацієнтки мали фонові захворювання шийки матки без виражених клінічних ознак запального процесу.

У 70 (94,6%) жінок спостерігалися високі титри антихламідійних антитіл (від $>1:40$ до $1:128$) під час серологічного обстеження.

Пацієнткам із хронічними сальпінгофоритами хламідійної етіології призначали комплексну протизапальну терапію, до складу якої входив антибактеріальний препарат із групи фторхінолонів. Обстежених хворих відповідно до призначеного комплексу лікування було розподілено на дві підгрупи.

Першу підгрупу становили 50 жінок, які в комплексі протизапальної терапії поряд із препаратами протикандидозної та десенсибілізуючої дії і гепатопротекторами отримували офлоксацин у дозі 200 мг 2 рази на добу протягом 10 днів.



О.В. Ромашенко

Оцінку ефективності лікування здійснювали на підставі:

– відсутності чинника запалення (хламідій) під час дослідження методом ПФ, ПЛР, культуральної діагностики;

– зникнення клінічних ознак запалення (болі, виділень зі статевих шляхів, гіперемії слизової оболонки піхви, шийки матки, пастозності, вираженої тяжкості придатків та болі під час їх зміщення).

На етапі оцінки ефективності проведеної терапії було враховано, що використання методу ПЛР не дозволяє відрізнити живі мікроорганізми від мертвих.

Як відомо, середній термін елімінації залишків хламідій із клітин і тканин становить 4-6 тижнів. Саме в цей період після лікування результати обстеження можуть залишатися позитивними у зв'язку із тривалим збереженням залишків мікроорганізмів, і контроль ефективності лікування безпосередньо після завершення терапії здійснювати недоцільно.

Слід також зазначити, що під час проведення серологічного дослідження діагностично і прогностично значимим вважається зменшення титрів антихламідійних антитіл у 4 і більше разів (за їх початково діагностично високих рівнів). Водночас інколи імунологічна пам'ять про перенесений хламідіоз може протягом певного часу супроводжуватися високими титрами антихламідійних антитіл, не потребуючи активних дій.

Аналіз результатів клініко-лабораторного обстеження пацієнток показав, що позитивна клініко-параклінічна динаміка після першого курсу лікування хронічних запальних захворювань геніталій, спричинених хламідіями, унаслідок включення до схеми протизапальної терапії препарату фторхінолонового ряду спостерігалася у 40% жінок, що потребувало проведення другого етапу терапії у значній частині хворих.

З метою з'ясування причин таких показників ефективності лікування хронічних запальних захворювань геніталій хламідійної етіології вивчалася концентрація антибактеріального препарату безпосередньо у вогнищі запалення – у тканинах маткових труб, отриманих під час хірургічного втручання у пацієнток другої підгрупи, до якої увійшли 24 жінки з хронічним запаленням органів малого таза, спричиненим хламідіями, яке ускладнилося трубним безпліддям.

Обстежені хворі перед операцією отримували препарат тетрациклінового ряду згідно з чинними на момент проведення дослідження рекомендаціями. Концентрацію антибіотика визначали в отриманих шматочках видалених фрагментів маткових труб, сечі та крові в різні періоди антибактеріальної терапії – на 3, 6, 9-ту добу.

Проведені дослідження показали, що концентрація антибактеріального препарату в сироватці крові відповідала необхідному терапевтичному рівню і знаходилася в межах (залежно від тривалості

прийому препарату) від $0,98 \pm 0,3$ мкг/мл (на 3-тю добу) до $1,8 \pm 0,4$ мкг/мл (на 9-ту добу) (рис. 1).

Концентрація антибактеріального препарату в сечі постійно перебувала на рівні терапевтичних доз (у межах від $15,54 \pm 1,2$ мкг/мл до $37,4 \pm 3,1$ мкг/мл). На тлі перорального прийому антибактеріального препарату його концентрація в епітеліальних клітинах тканин маткових труб була вкрай низькою і залежно від тривалості застосування препарату становила від 0,0018 (на 3-тю добу) до 0,011 мкг/мл (на 9-ту добу), що значно нижче мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) для хламідій ($0,5-1,4$ мкг на 1 мл середовища).

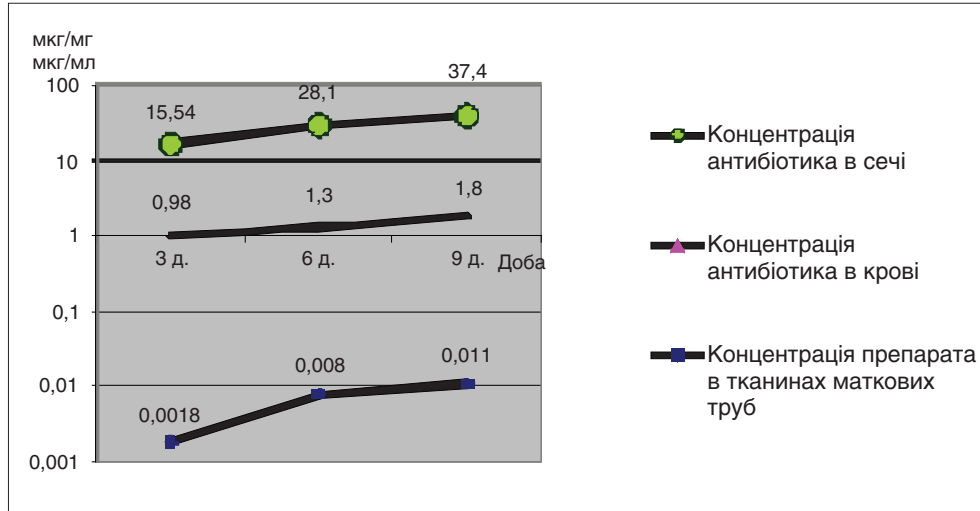


Рис. 1. Концентрація антибактеріального препарату тетрациклінового ряду, n=24

Отже, як свідчать результати проведених досліджень, однією з причин низької ефективності традиційних методів лікування хронічних запальних захворювань геніталій з тривалим перебігом у жінок з використанням препарату тетрациклінового ряду є вкрай низька концентрація антибіотика безпосередньо у вогнищі запалення – в епітеліальних клітинах маткових труб.

З огляду на те, що хламідії піддаються терапевтичному впливу в стадії ретикулярних тілець (тобто в період їх внутрішньоклітинного перебування), а також з урахуванням низьких концентрацій препарату тетрациклінового ряду, до якого встановлено природну чутливість *S. trachomatis in vitro*, стає зрозуміло недостатня терапевтична ефективність лікування хронічних запальних захворювань геніталій хламідійної етіології вищезазначеними препаратами у разі їх призначення *per os*.

З іншого боку, слід зауважити, що серед обстежених жінок хронічне запальне захворювання геніталій, спричинене хламідіями, було довготривалим (від 3 до 12 років) і, незважаючи на латентний перебіг, супроводжувалося вираженими анатомо-функціональними змінами з боку органів репродуктивної системи. Так, серед 24 жінок, яких було госпіталізовано для хірургічного лікування з приводу хронічного салпінгофориту та трубного безпліддя, 16 страждали на тубооваріальні запальні захворювання з оклюзією дистального відділу маткових труб.

Мікробіологічне дослідження безпосередньо у вогнищі запалення – в тканинах маткових труб під час хірургічного втручання – у 18 із 24 прооперованих жінок виявило хламідії в монокультури. Встановлення наявності хламідій одночасно в епітеліальних клітинах циліндричного епітелію цервікального каналу у жінок перед операцією та безпосередньо в тканинах маткових труб під час хірургічного втручання підтверджує трансканалікулярний механізм потрапляння цього інфекційного чинника у верхні відділи генітального тракту. Виявлення підвищених титрів

антитіл (від 1:80 до 1:128) до хламідійного антигену методом ІФА в сироватці крові цих хворих дало змогу підтвердити каузальну роль *S. trachomatis* у розвитку запального процесу органів малого таза.

Висновок щодо ступеня патологічної активності хламідій стосовно розвитку запального процесу органів малого таза було зроблено після дослідження морфологічного субстрату видалених фрагментів маткових труб обстежених жінок.

На підставі результатів візуального спостереження під час операції було встановлено, що маткові труби були розширені в діаметрі від 2,5 до 3 см, вигнуті за рахунок перитубарних спайок з вираженим судинним малюнком. Спайки у

виділі муфт охоплювали яєчники, переходили на стінки таза. У дуglasовому просторі виявлено драглисту каламутну рідину. На парієтальній очеревині візуалізувалися поодинокі псевдобульозні висипання.

Мікроскопічно відмічено набряк стінки маткової труби, переважно внаслідок потовщення підслизового прошарку, а також встановлено порушення гістархітектоніки волокнистих структур з ділянками накопичення колагенових волокон та зменшення кількості клітинних елементів сполучної тканини, що є ознакою склеротичних змін. Паралельно спостерігалася атрофія ворсинного апарату. У стромі ворсин, а також у підслизовому прошарку з характерною закономірністю визначалися дрібні лімфоїдноклітинні, переважно периваскулярні, інфільтрати. Стінки артерій та артерій дрібного і середнього калібру були значно потовщені за рахунок гіпертрофії м'язової оболонки, як наслідок – виявляли звуження прошарку судин. Крім того, у підслизовому прошарку спостерігалася виражене порушення внутрішньоорганного кровообігу, проявом якого була поява вогнищ інтерстиціальних крововиливів. Запальна інфільтрація була незначною і характеризувалася переважно підвищеним вмістом лімфоїдноклітинних елементів.

Отже, наведені дані свідчать про те, що жінки з хронічними салпінгофоритами хламідійної етіології через латентний перебіг захворювання зверталися за спеціалізованою медичною допомогою несвоєчасно, коли анатомо-функціональні зміни з боку органів малого таза досягали апогею і були незворотними.

Під час морфологічного дослідження тканин маткових труб, уражених хламідійною інфекцією, на перший план виступали явища склерозу підслизового та слизового прошарків труби, фіброзної деформації ворсин.

Скласося враження, що хронічний запальний процес перебігав повільно з поступовим розвитком склеротичних змін у пошкодженому органі. Фіброзна

деформація стромі ворсин вресіт-решт призводила до повного «згладжування» та ригідності не лише самих ворсин, а й труби в цілому (феномен «лісої труби») [18] (рис. 2).

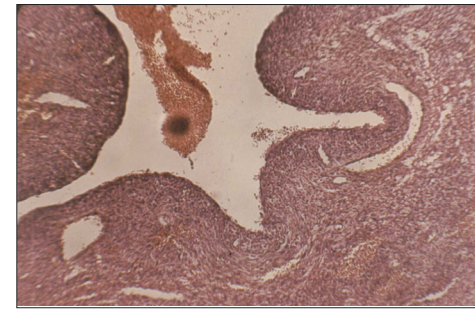


Рис. 2. Хвора П., 35 років. Виражений склероз підслизового та слизового прошарків маткової труби, згладженість та відсутність ворсин у прошарку труби. Феномен «лісої труби». Гематоксилін-еозин. Збільшення x280

Отже, запальний процес геніталій, спричинений хламідійною інфекцією, супроводжувався значними змінами гістархітектоніки маткових труб та розвитком їх анатомо-функціональної неповноцінності, яка з часом важко піддається терапевтичній корекції, особливо у разі використання консервативних методів лікування.

Висновок

Таким чином, однією з причин низької ефективності консервативних методів лікування хронічних запальних захворювань геніталій хламідійної етіології є несвоєчасність проведення такої терапії, коли анатомо-функціональні зміни з боку репродуктивних органів стають незворотними. При цьому морфологічні зміни в тканинах уражених хламідіями маткових труб характеризуються розвитком склеротичної деструкції органа та порушенням внутрішньоорганного кровообігу. Останнє, на нашу думку, визначає одну з основних причин низької ефективності традиційних схем лікування хронічних салпінгофоритів досліджуваними нами антибіотиками тетрациклінового та фторхінолонового ряду при їх призначенні *per os* на пізніх етапах розвитку захворювання.

Крім того, низька ефективність традиційних методів лікування хронічних запальних захворювань геніталій хламідійної етіології у жінок з використанням антибіотика тетрациклінового ряду пояснюється тим, що не створюються необхідні терапевтичні концентрації препарату у вогнищі запалення (в епітеліальних клітинах маткових труб). Ці концентрації в десятки разів нижчі, ніж МІК для хламідій, які є облігатними внутрішньоклітинними паразитами. З урахуванням того, що хламідії піддаються терапевтичній дії, перебуваючи в стадії ретикулярних тілець, тобто в період їх існування всередині клітин, а також з огляду на низькі концентрації антибактеріального препарату стають зрозумілими причини неефективності лікування уrogenітальних хламідіозів лікарськими засобами з етіологічно обґрунтованими показаннями до їх призначення *per os*.

Аналіз підходів та вдосконалення методології прогнозування й оцінки недостатньої ефективності лікування запальних захворювань геніталій хламідійної етіології тривають. Згідно з останніми європейськими рекомендаціями з діагностики і лікування уrogenітальних хламідіозів недостатня ефективність терапії хламідійного ураження геніталій зумовлена:

- персистенцією збудника;
- реінфікуванням від статевого партнера;
- можливістю селекції стійких мутантів (особливо за умови поєднання

хламідійної інфекції з молекулами) під впливом субоптимальних доз азитроміцину (1 г одноразово) [17].

Під час проведення повторного курсу терапії у разі неефективності попереднього рекомендується призначення джозаміцину або доксицикліну [18].

Отже, представлені власні дані свідчать насамперед про необхідність організаційних дій, спрямованих на раннє виявлення інфікування геніталій інфекційними чинниками, які передаються статевим шляхом, у тому числі хламідій, та своєчасне призначення адекватного лікування.

Етіологічно обґрунтовану терапію доцільно здійснювати шляхом внутрішньовенного введення антибактеріальних препаратів на тлі застосування лікарських засобів протикаандозної дії, проведення місцевого лікування, а також додавання препаратів, які покращують реологічні властивості крові. При цьому слід враховувати індивідуальні особливості взаємодії макро- та мікроорганізму, а також ступінь анатомо-морфологічних змін з боку органів репродуктивної системи та наявність супутньої соматичної патології в кожному окремому випадку.

Проведення пошуку та здійснення наукових розробок у напрямку оптимізації методів терапії генітальних хламідіозів у жінок, а також попередження рецидивів захворювання – актуальні завдання сучасної гінекології.

Література

1. Тихомиров А.Л., Юдаев В.Н., Лубнин Д.М. Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой системы // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 2. – С. 1-6.
2. Markos A.R. The concordance of Chlamydia trachomatis genital infection between sexual partners, in the era of nucleic acid testing // Sex Health. – 2005. – № 2. – P. 23-24.
3. Seiwert K., Rupp J., Klinger M. et al. / Growth cycle-dependent pharmacodynamics of antichlamydial drugs // Antimicrob Agents Chemother. – 2005. – Vol. 49. – P. 1852-1856.
4. Манн С.Н., Смит Дж.Р., Бартон С.Е. Воспалительные заболевания органов малого таза // ЗППП. – 1997. – № 3 – С. 27-34
5. Ришук С.В., Костючек Д.Ф., Бойцов А.Г. Выявляемость некоторых возбудителей сексуально-трансмиссионных заболеваний при хронических салпингофоритах, бактериальных вагинозах и неспецифических бактериальных вагинитах (к вопросу о роли хламидий и микоплазм в этиологии воспалительных заболеваний в гинекологии) // Журнал акушерства и женских болезней. – 2001. – № 1. – С. 26-29.
6. Henry-Suchet J. MST: Depistage et Traitement precices // Contracept. Fertil. Sex. – 1999. – Vol. 20. – № 1 – P. 61-66
7. Workowski K.A., Berman S.M. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // MMWR Recomm. Rep. – 2006. – № 55-1-94 p.
8. Руденко А.В., Ромащенко О.В., Романенко А.М., Білооголовська В.В., Кузьменко А.С. Роль інфекційних факторів у формуванні порушень репродуктивного здоров'я сім'ї // ПАГ. – 2003. – № 2.
9. Ромащенко О.В., Руденко А.В., Іванюта Л.І., Романенко А.М., Носов А.Т. Клініко-морфологічне співставлення результатів обстеження тканин маткових труб у хворих з безпліддям в залежності від виду збудника // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1990. – № 2. – С. 62.
10. Ромащенко О.В. Запальні захворювання геніталій у дівчат та підлітків (етіологія, патогенез, прогнозування, лікування). Автореф. доктор. дис. – Київ, 2000. – 36 с.
11. Jonson R.E. et al. Screening tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections. – 2002. – MMWR Recommendation Rep. – 2002. – Vol. 51. – P. 1-38.
12. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова – М.: Медицина, 1987. – 365 с.
13. Орфила Ж. Современное состояние лабораторной диагностики хламидиозов // Актуальные микробиологические и клинические проблемы хламидийной инфекции. – М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1990. – С. 9-14.
14. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей. – М.: Филін, 1997. – 536 с.
15. Руденко А.В., Крутлик В.Т. Иммуноферментный анализ 30-летней диагностической практики // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 3. – С. 11-20.
16. Дмитриева В.С., Семенов С.М. Микробиологический контроль активности антибиотических препаратов. – М.: Медицина, 1975. – 363 с.
17. Ross J., Judline P., Nilas L. Eropian guidelines for the management of pelvic inflammatory disease / Int J STD AIDS. – 2007. – Vol. 18. – P. 662-666.
18. Ромащенко О.В. Переоценка подходов к диагностике и лечению воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных хламидийной инфекцией, с учетом Европейских рекомендаций // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1(3). – С. 51-58.