

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ

Г.И. Мавров, Л.В. Иващенко

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

Резюме. Разработан сочетанный метод лечения больных хроническим хламидиозом с применением антибиотика (левофлоксацин), препарата метаболического действия (биотин) и интерферона (генферон). Проведено изучение эффективности метода путем сравнительного исследования двух репрезентативных групп: 87 больных, получавших лечение по разработанному методу, и 61 больной, получавший лечение с использованием традиционной терапии – доксициклин плюс патогенетическая терапия. Показано, что разработанная методика является эффективной и безопасной и позволяет достичь клинического и этиологического излечения в 95–98% случаев.

Ключевые слова: *Chlamydia trachomatis*, хронический хламидиоз, лечение, левофлоксацин, биотин, интерферон.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение хламидийной инфекции во многих странах регламентировано нормативными документами государственных органов здравоохранения и рекомендациями неправительственных организаций. При разработке стандартов лечения необходимо использовать рекомендации ВОЗ [8]. Предлагаемые методы лечения прошли клинические испытания, необходимые с позиций доказательной медицины (включая рандомизированные многоцентровые исследования), однако их применение должно учитывать национальный опыт и особенности местного фармацевтического рынка. Высокая эффективность, доступная цена и хорошая переносимость, а также медленное развитие устойчивости возбудителей – вот свойства идеального препарата. Ни один из препаратов для лечения хламидиоза не отвечает всем этим требованиям. С учетом обсуждения и согла-

сования, рекомендуемые средства лечения половых инфекций и методики их применения фактически отражают информацию, которая «запаздывает» на 5–7 лет. За это время появляются новые препараты, накапливаются результаты клинических испытаний [7]. Лечение больных хронической, осложненной хламидийной урогенитальной инфекцией не может быть основано только на общих принципах и протоколах. Наличие осложнений, хронический, рецидивирующий характер течения, сопутствующие инфекции обуславливают необходимость использовать средства комплексного лечения. Они необходимы конкретному больному в зависимости от локализации воспалительного процесса, характера патологических изменений, возникших в течение болезни, и общего состояния организма.

Многочисленные исследования посвящены разработке схем и методик применения тех или иных антимикробных препаратов,

активных в отношении хламидий. Неудача в лечении часто связана с растущей резистентностью *C. trachomatis* к антибиотикам, недостаточным учетом состояния защитных сил организма [2, 4, 5, 6]. В наших исследованиях ранее было показано наличие иммунных и метаболических нарушений у больных хроническим урогенитальным хламидиозом [3].

Целью данного исследования было разработать метод лечения больных хроническим осложненным хламидиозом с применением антибиотика, иммуномодулятора и препарата метаболического действия

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки эффективности предложенного метода терапии нами исследовалось 148 пациентов с хламидийной инфекцией (88 женщин и 60 мужчин в возрасте от 18 до 54 лет с давностью заболевания от 2 месяцев до 2 лет и более). Лабораторная диагностика хламидиоза проводилась с помощью цитологической диагностики соскобных препаратов, окрашенных в реакции прямой иммунофлуоресценции (ПИФ), а также ПЦР. Использовались диагностические системы: “Хламоноскрин” (“Ниармедик”, Россия), “Chlamydia DFA” (“Санофи Диагностик Па-

стер”, Франция). Материалом для исследования служили соскобы со слизистых оболочек мочеполовых органов, центрифугаты первой порции утренней мочи. Для ПЦР диагностики использовали тест-систему «Ампли Сенс» (НИИ Эпидемиологии МЗ РСФР, Москва, Россия).

Все больные были распределены на репрезентативные клинические группы в зависимости от проводимых методов лечения: I группа (основная) - 87 больных хроническим урогенитальным хламидиозом, получавших лечение по разработанному методу, включающему антибактериальный препарат группы фторхинолонов левофлоксацин (*тайгерон*) и препарата метаболического действия биотин (*волвит*), а также антимикотика флуконазола (фуцис) и местно – препарат интерферона (генферон); II группа (сравнительная) - 61 больной, получавший лечение с использованием традиционной терапии – доксициклин плюс патогенетическая терапия.

Распределение по клиническим группам и полу представлено в табл. 1. Распределение по полу в обеих группах статистически неразлично ($P=0,3518$) Средний возраст пациентов I группы - $29,9 \pm 4,3$ лет, а II группы - $34,3 \pm 5,1$ лет. Это различие также не достигло достоверного значения ($p > 0,05$).

Таблица 1

Распределение больных по группам сравнения и полу

Группы больных	Мужчины n (%)	Женщины n (%)	Всего n (%)
I группа (основная); лечение по разработанной методике; n=87	38 (25,7±3,6%)	49 (33,1±3,9%)	87 (58,8±4,0%)
II группа (сравнения); лечение с использованием традиционной терапии; n=61	22 (14,8±2,9%)	39 (26,4±3,6%)	61 (41,2±4,0%)
Всего	60 (40,5±4,0%)	88 (59,5±4,0%)	148 (100%)

Примечание. Различия между группами статистически недостоверны ($p > 0,05$)

Для оценки эффективности разработанного метода лечения критериями излеченности служили исчезновение клиниче-

ских симптомов заболевания и элиминация *Chlamydia trachomatis* и сопутствующих возбудителей. Излеченными считались боль-

ные, у которых клиническое выздоровление сочетается с этиологическим излечением. Научно-обоснованное диспансерное наблюдение больных урогенитальными инфекциями проводилось в течение 6 месяцев с полным клинико-лабораторным обследованием и через 4–6 недель после завершения лечения, далее через 2–3 месяца. При оценке клинических показателей (в зависимости от локализации перенесенного заболевания) применяли инструментальные методы обследования (уретроскопию, кольпоскопию и др.). Лабораторное обследование реконвалесцентов предусматривало: исследование мочи, оценку лейкоцитарной реакции и цитологической картины соскобов доступных слизистых оболочек, установление наличия или отсутствия возбудителей в мочеполовых органах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 148 пациентов осложненной хламидийной инфекцией страдали 97 пациентов, из них в I группе – 58 (66,7±5,1%) и во II группе – 39 (63,9±3,1%). По количеству осложненных, восходящих форм хламидиоза эти две группы практически не различались ($P=0,7289$). Пациенты с неосложненной формой предъявляли жалобы на наличие выделений из наружных половых органов, жжение, зуд, ускоренное мочеиспускание. У женщин преобладали проявления уретрита и вагинита, у мужчин преобладали проявления уретрита. В группах также находились пациенты со скрытым течением заболевания. Давность заболевания составляла до 1 года. Пациенты с осложненным течением предъявляли жалобы на наличие выделений из наружных половых органов, жжение, зуд, ускоренное мочеиспускание, боль внизу живота. У женщин преобладали проявления эндоцервицита и сальпингоофорита. У мужчин преобладали проявления уретрита и простатита. Везикулит и эпидидимит наблюдались в единичных случаях. Давность заболевания составляла до 2 лет и более. Больные, страдающие осложненными формами хламидийной

и микоплазменной инфекциями, при включении в исследование жаловались на наличие выделений, дизурию, жжение в области уретры, боли внизу живота разной степени выраженности. Пациенты на протяжении 13 – 17 дней (в зависимости от степени тяжести патологического процесса) получали лечение препаратом левофлоксацин (Тайгерон) по соответствующей схеме.

Пациентам с неосложненной формой хламидийной инфекцией был назначен левофлоксацин (Тайгерон) – первые 3 дня в виде внутривенных инфузий по 500 мг в сутки, с 4-го дня назначалась таблетированная форма препарата в дозе 500 мг в сутки на протяжении 10 дней. Курс лечения составлял 13 дней.

Пациентам с осложненной формой хламидийной и микоплазменной инфекцией назначали левофлоксацин (Тайгерон) – первые 7 дней в виде внутривенных инфузий по 500 мг в сутки, с 8-го дня назначали таблетированную форму препарата в дозе 500 мг в сутки на протяжении 10 дней. Курс лечения составлял 17 дней.

Для пациентов с массой тела более 90 кг суточная доза левофлоксацина увеличивалась до 1000 мг при инфузионной терапии и до 750 мг при пероральной терапии.

Во время лечения всем больным назначался противогрибковый препарат флуконазол (Фуцис) в дозе 150 мг 1 раз в 5 дней, препарат, улучшающий метаболические процессы, биотин (Волвит) по 1 таблетке 1 раз в день на протяжении 1 месяца, гепатопротектор и пробиотик.

Во время лечения всем пациентам назначался противогрибковый препарат флуконазол (Фуцис) в дозе 150 мг 1 раз в 5 дней, препарат, биотин (Волвит), улучшающий метаболические процессы, по 1 таблетке 1 раз в день на протяжении 1 месяца, гепатопротектор и пробиотик (по показаниям). Кроме того, пациенты основной группы местно получали препарат интерферона (Генферон) 500 000 МЕ per rectum (мужчины) и 500 000 МЕ per vaginum (женщины) 2 раза в сутки в течение 5 дней до начала те-

рапии, а затем Генферон 1000000 МЕ параллельно с системными противомикробными препаратами.

Пациенты сравнительной группы получали доксициклин (доксибене). Пациентам группы II с неосложненной формой доксициклин был назначен в дозе 100 мг два раза в сутки на протяжении 13 дней. У пациентов группы II с осложненной формой курс лечения составлял 17 дней. Для пациентов с массой тела более 90 кг суточная доза доксициклина увеличивалась до 300 мг в сутки. Кроме того, пациенты группы II получали традиционную патогенетическую терапию.

При анализе динамики исчезновения симптомов и признаков заболевания был проведен сравнительный анализ с учетом формы заболевания – осложненной или неосложненной. В динамике наблюдения обращало на себя внимание то, что у мужчин с неосложненной формой на 2-м визите (через 7 дней от начала терапии) проявления уретрита уменьшились у 53,3 % по сравнению с первым визитом, на 3-м визите – у 70% уменьшились проявления уретрита и баланита, после 4-го визита патология уrogenитального тракта не наблюдалась. У женщин с неосложненной формой на 2-м визите уменьшились проявления уретрита у 40 %, вагинита у 60%, на 3-м визите патология не наблюдалась в 100 % случаев. Этиологическая излеченность наблюдалась у 100% больных. Динамика проявлений инфекционной патологии у пациентов II группы существенно отличалась. Так у мужчин с осложненной формой на 2-м визите сохранялись все проявления, на 3-м визите уменьшились проявления уретрита у 44%, простатита у 60%, после 4-го визита наблюдалась положительная динамика у 96 % и только у 4% сохранялись проявления простатита. У женщин с осложненной формой на 2-м визите исчезли проявления уретрита и вагинита у 50%, на 3-м визите уменьшились проявления сальпингофорита у 60%, цервицита у 50%. К 4-му визиту основная патология отсутствовала и только у 2 пациентов (8%) сохранялись про-

явления сальпингофорита. Этиологическая излеченность наблюдалась у 92%.

Поскольку различия в частоте осложненный между группами сравнения не было, то больные группы I и группы II для сравнения эффекта лечения рассматривались в целом (табл. 2 и 3). При сравнении ближайших результатов анализировались наличие выделений из половых органов, дискомфорт в области половых органов (боль, зуд, жжение) гиперемия слизистых половых органов нарушения мочеиспускания в сроки до 1 месяца.

Через 7 дней у больных основной группы, получавшей разработанную методику лечения, выделения уменьшились в 3 раза чаще, чем в группе сравнения, получавшей традиционную терапию, дискомфорт уменьшился в 2,5 раза, гиперемия – в 4,4 раза, нарушение мочеиспускания – в 3,2 раза чаще, чем в группе сравнения. Через 15 дней у больных основной группы, получавшей разработанную методику лечения, выделения уменьшились в 5,3 раза чаще, чем в группе сравнения, получавшей традиционную терапию, дискомфорт уменьшился в 2,4 раза, гиперемия – в 5 раз, нарушение мочеиспускания – в 7,5 раз чаще, чем в группе сравнения. Через 30 дней у больных основной группы, получавшей разработанную методику лечения, выделения прекратились у всех пациентов, а группе сравнения, получавшей традиционную терапию, они сохранились у 4 пациентов. Дискомфорт уменьшился в 4,3 раза, гиперемия прекратились у всех пациентов, а группе сравнения, получавшей традиционную терапию, они сохранились у 3 пациентов, нарушение мочеиспускания – в 4,5 раз чаще, чем в группе сравнения. Таким образом, на основании ближайших клинических результатов предложенная методика лечения хронического уrogenитального хламидиоза показала, безусловно, большую эффективность по большинству параметров. У отдельных пациентов сохранялись остаточные клинические признаки, связанные с функциональными расстройствами, требующих дополнительной коррекции и времени (мочеиспускание, половая функция и т.д.).

**Ближайшая динамика симптомов и признаков заболевания
у больных хроническим урогенитальным хламидиозом
при лечении разработанным и традиционным методом**

Симптом	До лечения n (%)		Через 7 дней n (%)		Через 15 дней n (%)		Через 1 месяц n (%)	
	I группа (основная) (87)	II группа (сравнения) (61)	I группа (основная) (87)	II группа (сравнения) (61)	I группа (основная) (87)	II группа (сравнения) (61)	I группа (основная) (87)	II группа (сравнения) (61)
Выделения из половых органов	41 (47,1±5,4%)	29 (47,5±6,4%)	8 (9,2±3,1%)	17 (27,9±5,7%)	3 (3,4±2,0%)	11 (18,0±4,9%)	0 (0%)	4 (6,6±3,2%)
Дискомфорт в обл. половых органов (боль, зуд, жжение)	65 (74,7±4,7%)	44 (72,1±5,7%)	16 (18,4±4,2%)	28 (45,9±6,4%)	9 (10,3±3,3%)	15 (24,6±5,5%)	2 (2,3±1,6%)	6 (9,8±3,8%)
Гиперемия слизистых половых органов	29 (33,3±5,1%)	18 (29,5±5,8%)	3 (3,4±2,0%)	9 (14,8±4,5%)	2* (2,3±1,6%)	7* (11,5±4,1%)	0 (0%)	3 (4,9±2,8%)
Нарушения мочеиспускания	17 (19,5±4,3%)	11 (18,0±4,9%)	4 (4,6±2,2%)	9 (14,8±4,5%)	1 (1,1±1,0%)	5 (8,2±3,5%)	1** (1,1±1,0%)	3** (4,9±2,8%)

Примечание. Различия между сравниваемыми группами статистически достоверны ($p < 0,05$)

** - Различия между данными группами имеют тенденцию к достоверности ($P=0,05$)*

*** - Различия между данными группами недостоверны ($P > 0,05$)*

При сравнении отдаленных результатов лечения анализировалась клиническая симптоматика (объективные симптомы и субъективные признаки) и лабораторные маркеры заболевания срок до 6 месяцев (табл. 3).

Таблица 3

Отдаленная динамика симптомов и лабораторных маркеров заболевания у больных хроническим урогенитальным хламидиозом при лечении разработанным и традиционным методом

Срок контроля	Сохранение симптомов n (%)		Хламидии обнаружены методом ПИФ n (%)		Хламидии обнаружены методом ПЦР n (%)	
	I группа (основная) (87)	II группа (сравнения) (61)	I группа (основная) (87)	II группа (сравнения) (61)	I группа (основная) (87)	II группа (сравнения) (61)
1 месяц	2 (2,3±1,6%)	6 (9,8±3,8%)	7 (8,0±2,9%)	11 (18,0±4,9%)	9** (14,8±4,5%)	12** (19,7±5,1%)
3 месяца	1 (1,1±1,0%)	5 (8,2±3,5%)	2 (2,3±1,6%)	8 (13,1±4,3%)	4 (4,6±2,2%)	9 (14,8±4,5%)
6 месяцев	2* (2,3±1,6%)	7* (11,5±4,1%)	0 (0%)	5 (8,2±3,5%)	0 (0%)	6 (9,8±3,8%)

Примечание. Различия между сравниваемыми группами статистически достоверны ($p < 0,05$)

** - Различия между данными группами имеют тенденцию к достоверности ($P=0,05$)*

*** - Различия между данными группами недостоверны ($P > 0,05$)*

Как видно из таблицы 3, клиническая и микробиологическая эффективность предложенного метода лечения больных хронической хламидийной инфекцией выше, чем традиционного метода. Статистическая достоверность отличий колеблется в диапазоне от $p < 0,05$ до $p < 0,001$.

Через 1 месяц после окончания лечения разрешение симптомов в основной группе наступило в 4,3 раза чаще по сравнению с группой сравнения. Хламидии элиминировались 2,3 раза чаще, при контроле излеченности с помощью метода прямой иммунофлуоресценции (ПИФ). При контроле излеченности с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), хламидии не были обнаружены в 1,3 раза чаще (отличие не достоверно $P=0,437$). В отличие от ПИФ ПЦР выявляет ДНК (РНК) хламидий достаточно значительное время спустя их гибели внутри клетки-хозяина. Поэтому ранний контроль

излеченности с помощью ПЦР может давать ложно-положительные результаты. Через 3 месяца после окончания лечения разрешение симптомов в основной группе наступило на в 7,65 раз чаще по сравнению с группой сравнения. Хламидии элиминировались 5,7 раза чаще при контроле излеченности с помощью метода ПИФ и в 3,2 раза чаще при контроле методом ПЦР. Через 6 месяцев после окончания лечения разрешение симптомов в основной группе наступило в 5 раз чаще по сравнению с группой сравнения. В основной группе хламидии исчезли полностью. Это подтвердил контроль с помощью метода как ПИФ, так и ПЦР. В группе сравнения у 5 больных были обнаружены хламидии методом ПИФ и у 6 больных методом ПЦР ($P=0,0002$). Таким образом, предложенный метод лечения смешанной урогенитальной хламидийно-трихомонадно-бактериальной инфекции позволяет добиться клинического

и микробиологического излечения большего более эффективно и быстр, по сравнению с традиционным.

При наблюдении за больными из разных групп также анализировались следующие показатели: переносимость терапии (процент токсико-аллергических реакций на основании объективных и субъективных признаков), биохимические показатели крови, отражающие функцию печени до и после проведения сравниваемых методов лечения (маркеры цитолиза – АлАТ, АсАТ, ЛДГ, общий билирубин; маркеры холестаза – ЩФ и γ -ГТФ; показатели синтетической функции печени – ОБ, А/Г и активность ХЭ). В основ-

ной группе из 87 пациентов, получавших одновременно с антибиотикотерапией биотин и интерферон, токсико-аллергические реакции в процессе лечения наблюдались у 5 (5,7%) больных (таблица 4). В группе сравнения из 61 больного аллергические реакции на прием антибиотиков имели место у 11 (18,0%) пациентов. У них отмечались побочные явления в виде тошноты и болей в желудке, мышечной скованности, головной боли, нарушений сна. У пациентов возникли высыпания в виде эритемы на коже верхних конечностей. После назначения гипосенсибилизирующих препаратов (лоратадин) их состояние нормализовалось и они продолжили лечение.

Таблица 4

Переносимость лечения и частота побочных эффектов у больных хроническим урогенитальным хламидиозом при лечении разработанным и традиционным методом

Переносимость лечения	I группа (основная) (87)	II группа (сравнения) (61)
Хорошо переносилось	67 (77,0±4,5%)	32 (52,5±6,4%)
Терпимо переносилось	17* (19,5±4,3%)	20* (32,8±6,0%)
Тяжело переносилось	3 (3,4±2,0%)	9 (14,8±4,5%)
Объективные побочные эффекты	5 (5,7±2,5%)	11 (18,0±4,9%)

Примечание. Различия между сравниваемыми группами статистически достоверны ($p < 0,05$)

** - Различия между данными группами не достигают достоверности ($P = 0,07$)*

Таким образом, проведенные исследования показали, что разработанная нами методика лечения пациентов с хронической хламидийной инфекцией является эффективной, позволяет достичь клинического и этиотропного излечения в 94–98% случаев. Метод хо-

рошо переносится, дает незначительное количество побочных эффектов. Таким образом, левофлоксацин в сочетании с биотином, флуконазолом и интерфероном может позиционироваться как средство выбора при лечении хронического урогенитального хламидиоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзятулов Р.Ф. Особенности комплексной терапии осложнений, вызванных смешанной инфекцией мочеполовой сферы / Р.Ф. Айзятулов, А.Е. Нагорный // Здоровье мужчины. – 2004. – № 2 (9). – С. 163–164.
2. Дюдюн А.Д. Значение инфекций, передающихся половым путем, в возникновении воспалительных заболеваний гениталий у женщин / А.Д. Дюдюн // Журн. дерматологии и венерологии. – 2000. – № 2. – С. 92–94.
3. Иващенко Л.В. Этиопатогенетическая терапия хламидийной инфекции с учетом смешанного инфицирования /Л.В. Иващенко // Дерматологія та венерологія.- 2011.- № 3 (53).- С. 61-68.
4. Лебедюк М.М. Хламідійна уrogenітальна інфекція у жінок: епідеміологія і особливості клінічного перебігу на сучасному етапі обґрунтування необхідності комплексних підходів до діагностики та лікування / М.М. Лебедюк // Український журнал дерматології, венерології, косметології – 2002. – № 3 (6). – С. 77–82.
5. Літус О.І. Поліетіологічні чинники і поліпатогенетичні механізми розвитку хронічного інфекційного простатиту. Комплексні методи діагностики та нові підходи до терапії захворювання / О.І. Літус, В.І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. – № 1 (8). – С. 72–86
6. Мавров Г.И. Азитромицин (зитромакс) как препарат выбора для лечения инфекций, вызванных *Chlamydia trachomatis* / Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный // Імунологія та алергологія. – 2007. – № 3. – С. 78–81.
7. Мавров Г.И. Лечение хламидийных инфекций / Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный // Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика. – К. : Геркон, 2005. – С. 382–459.
8. Guidelines for Sexually Transmitted Infections Surveillance. – Geneva: World Health Organization and Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2010.

**ОПТИМІЗАЦІЯ
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНИЙ
СЕЧОСТАТЕВИЙ
ХЛАМІДІОЗ**

**Г.І. Мавров,
Л.В. Іващенко**

Резюме. Розроблено комбінований метод лікування хворих хронічним хламідіозом із застосуванням антибіотику (левофлоксацин), препарату метаболічної дії (біотин) і місцевого інтерферону (генферон). Проведено вивчення ефективності методу шляхом порівняльного дослідження двох репрезентативних груп: 87 хворих, що одержували лікування по розробленому методу, і 61 хворий, що одержував лікування з використанням традиційної терапії - доксициклін плюс патогенетична терапія. Показано, що розроблена методика є ефективною і безпечною й дозволяє досягти клінічного й етіологічного вилікування в 95-98% випадках.

Ключові слова: *Chlamydia trachomatis*, хронічний хламідіоз, лікування, левофлоксацин, біотин, інтерферон.

**GENITAL CHLAMYDIA
TRACHOMATIS CHRONIC
INFECTION TREATMENT
OPTIMIZATION**

**G.I. Mavrov,
L.V. Ivashchenko**

Resume. A new treatment method of *Chlamydia trachomatis* chronic infection with a combination of levofloxacin, biotin, flukonazole, and interferon was developed. Studying of the method efficacy was performed by comparative research of two representative groups of patients: 87 patients received treatment on the developed method, and 61 patients, received treatment with use of traditional therapy - doxycycline plus pathogenetic therapy. It is shown that the developed procedure is more effective and safer and allows reaching clinical and etiologic recover in 95-98 % of cases.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, chronic chlamydiosis, treatment, levofloxacin, biotin, interferon.