

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Сидорова Ирина Александровна

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ЖЕНЩИН С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ И
УРЕАПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Малова Ирина Олеговна

Иркутск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	15
1.1 Роль <i>C. trachomatis</i> и <i>Ur. urealyticum</i> в развитии заболеваний урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста.	15
1.2 Иммунный статус при уrogenитальной хламидийной и уреаплазменной инфекции.	20
1.3 Этиотропное лечение уrogenитальной хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции.	39
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	48
2.1 Клиническое обследование женщин с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией.	48
2.2 Лабораторные методы исследования.	49
2.3 Иммунологические методы исследования.	50
2.4 Терапия женщин с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией.	52
2.5 Клинико-лабораторный контроль излеченности.	54
2.6 Статистическая обработка результатов исследования.	54
2.7 Утверждение работы этическим комитетом.	55
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	57
3.1 Анамнез пациенток с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией.	57
3.2 Клиническая характеристика пациенток с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией.	61
3.3 Показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови женщин с хламидийной, уреаплазменной и хламидийно- уреаплазменной инфекцией до лечения.	67
3.4 Доля Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, в общем пуле	

Т-лимфоцитов и γ -интерферона в сыворотке крови у женщин с хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией до лечения.	69
3.5 Терапевтическая эффективность лечения женщин с хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией.	72
3.6 Динамика показателей функциональной активности нейтрофилов периферической крови в процессе трёх вариантов лечения женщин с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией.	75
3.7 Динамика доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, в общем пуле Т-лимфоцитов периферической крови, и уровня γ -ИФ в сыворотке крови женщин в процессе трёх вариантов лечения.	80
3.8 Динамика доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, в общем пуле Т-лимфоцитов периферической крови и уровня γ -ИФ в сыворотке крови в процессе лечения в группах женщин, разделённых по этиологическому признаку: с хламидийной, уреаплазменной и сочетанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией.	88
ОБСУЖДЕНИЕ.	101
ВЫВОДЫ.	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	123
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Урогенитальный хламидиоз (УГХ) остается одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). В Российской Федерации заболеваемость хламидийной инфекцией в 2014 г. составила 49,6 случаев на 100 000 населения [100]. По данным CDC в 2015 г. в США было зафиксировано более 1,5 млн. случаев хламидийной инфекции. УГХ чаще поражает лиц репродуктивного возраста, причем молодой возраст у женщин является одним из основных факторов риска [94]. В силу своего тропизма к цилиндрическому эпителию, *C. trachomatis* поражает органы мочеполового тракта и является причиной развития воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), приводящих к нарушению репродуктивной функции [21]. Развитию осложнений хламидийной инфекции также способствует частое мало- или бессимптомное течение заболевания. Особую проблему представляют случаи персистенции *C. trachomatis*, при которых ВЗОМТ протекают при отсутствии клинической картины, что значительно осложняет как течение заболевания, так и его своевременную диагностику [11; 20; 160]. Наличие УГХ у беременной может приводить к невынашиванию, преждевременным родам, задержке внутриутробного развития плода [153], а также к развитию у инфицированных новорожденных хламидийного конъюнктивита, пневмонии и других значимых заболеваний [21; 98].

Из представителей условно-патогенной микробиоты в мочеполовом тракте наиболее часто регистрируются *U. urealyticum*, частота выявления которых варьирует от 11 до 80 % [145; 146]. Уреаплазмы выявляются как у практически здоровых женщин, так и при невынашивании беременности, ее патологическом течении, при эндоцервицитах, эндометритах, сальпингоофоритах [132]. До сих пор их истинное значение в развитии патологии УГТ вызывает споры, а научные исследования, посвященные этому вопросу, продолжаются. Уреаплазмы могут выявляться у пациенток с УГХ с частотой до 39,8 % [105]. По мнению

Султановой Н. К. (2009), осложнения при сочетании *C.trachomatis* и *U.urealyticum* встречаются чаще, чем при хламидийной моноинфекции.

При УГХ достаточно подробно изучены изменения иммунного статуса. Показано, что основную роль в защите от хламидийной инфекции играют Т-хелпер-зависимый клеточный иммунитет, основанный на активации Т-хелперов 1 типа и на продукции γ -интерферона (γ -ИФ), а также неспецифические факторы защиты [35]. Доказано, что развитие персистирующей хламидийной инфекции зависит от изменения концентрации γ -интерферона: его низкие дозы индуцируют развитие аберрантных форм возбудителя [3; 52; 60]. Результаты проведенных исследований в свое время послужили поводом для широкого назначения иммуотропных препаратов, как патогенетического звена в лечении УГХ [8; 30; 51; 62; 71; 88; 112]. При уреаплазменной инфекции УГТ исследования иммунного статуса единичны, а результаты их неоднозначны [47; 49; 50; 96]. По данным Султановой Н. К. (2009), сочетанная хламидийно-уреаплазменная инфекция УГТ сопровождается увеличением в периферической крови уровня циркулирующих иммунных комплексов, ФНО-альфа, снижением фагоцитарного числа и γ -интерферона. По мнению В. Н. Прилепской и О. В. Быковской (2007), при микст-инфекциях УГТ, протекающих часто со снижением иммунологической реактивности и изменением интерферонового статуса, этиотропная терапия должна сочетаться с иммуотропной.

В настоящее время высокоэффективными этиотропными препаратами для элиминации хламидий и уреаплазм являются доксициклин и джозамицин [100]. Эффективность монотерапии этими препаратами при хламидийной и уреаплазменной инфекциях составляет выше 95 % [83; 111]. Если про иммуномодулирующие свойства доксициклина в литературе практически сведений нет, то немногочисленные исследования макролидных антибиотиков и, в частности, джозамицина продемонстрировали их возможность улучшать некоторые показатели иммунного статуса в процессе монотерапии [80; 134; 154].

Таким образом, до сих пор нет единого мнения о целесообразности комбинации этиотропных препаратов с иммуотропными средствами с целью

повышения эффективности терапии как при хламидийной, так и при уреаплазменной инфекции УГТ. В связи с этим, изучение исходных показателей иммунного статуса до лечения и их динамики в процессе этиотропной и комбинированной терапии при параллельной оценке эффективности элиминации возбудителей, позволит ответить на вопрос о рациональности комбинированного лечения указанных заболеваний.

Степень разработанности темы диссертации

За последнее десятилетие в различных регионах России были проведены научные исследования, посвящённые проблеме хламидийной и уреаплазменной инфекции. В работах оценивались клинические особенности течения заболевания, иммунологический статус, а также методика лечения этих инфекций. Анализ литературы позволяет сказать, что иммунологический статус при уреаплазменной инфекции недостаточно изучен. Также недостаточно изучены вопросы смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции. В доступной нам литературе не встретилось работ, в которых бы оценивались клинические особенности течения воспалительного процесса при смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции. В литературе также не встретилось публикаций, в которых на основании оценки иммунологических показателей при смешанных инфекциях оценивалось бы влияние конкретно *Ur. urealyticum* на течение заболевания.

Учитывая, что сочетание *C. trachomatis* и *Ur. urealyticum* встречается часто, решение вопросов, касающихся особенностей клинического течения, а также состояния иммунного статуса, является важным, так как позволит определить целесообразность комбинации этиотропных препаратов с иммуномодулирующими средствами.

Всё вышеперечисленное послужило причиной проведения настоящего исследования среди пациенток с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией.

Цель исследования

Изучить изменение показателей иммунного статуса в процессе лечения женщин с урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией и на основании этого оценить эффективность антибактериальной и комбинированной с иммуотропным препаратом терапии.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ клинических проявлений урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции у женщин.
2. Изучить показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови у женщин с урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией до лечения.
3. Исследовать содержание Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, в общем пуле Т-лимфоцитов и уровень γ -интерферона в периферической крови у женщин с урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией до лечения.
4. Провести сравнительный анализ динамики показателей функциональной активности нейтрофилов в процессе лечения женщин с хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией при этиотропной монотерапии джозамицином и доксициклином, а также при сочетании доксициклина с иммуотропным препаратом меглумина акридонацетатом.
5. Провести сравнительный анализ динамики содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, а также уровня γ -интерферона в периферической крови в процессе лечения женщин с хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией при этиотропной монотерапии джозамицином, доксициклином и при сочетании доксициклина с меглумина акридонацетатом.

6. Установить клиническую и этиологическую эффективность лечения хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекции у женщин джозамицином, доксициклином и при сочетании доксициклина с меглумина акридоацетатом.

Научная новизна

При анализе клинической картины урогенитальной инфекции у женщин установлено, что основное проявление хламидийной моноинфекции (у 100 % – 30 пациенток) – цервицит, сочетание цервицита с уретритом выявлено у 6,7 % (2) пациенток. При цервиците и уретрите *C. trachomatis* была выявлена из соответствующих локусов.

Основным проявлением уреаплазменной моноинфекции явился уретрит у 70 % (14 пациенток), у 30 % (6 пациенток) констатирован цервицит. *U. urealyticum* выявлена из соответствующих локусов.

При смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции у 100 % (60 пациенток) установлен диагноз цервицита при выявлении из цервикального канала *C. trachomatis* у 100 % пациенток и *U. urealyticum* – у 81,7 % (49 пациенток). Сочетание цервицита с уретритом констатировано у 18,3 % (11 пациенток). У 4 (6,7 %) пациенток оба микроорганизма были выявлены из цервикального канала и уретры, у 7 (11,6 %) – *U. urealyticum* из уретры и *C. trachomatis* из цервикального канала.

Изучены показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови у пациенток трех групп (с хламидийной, уреаплазменной моноинфекцией и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией). Между группами достоверных различий в указанных показателях не выявлено, но фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и индуцированный НСТ-тест были достоверно снижены по сравнению с контрольной группой практически здоровых людей.

Анализ содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, и концентрации γ -интерферона в периферической крови у пациенток в трех группах

показал, что эти параметры достоверно не отличались от аналогичных показателей контрольной группы здоровых лиц.

Показано, что присоединение *U. urealyticum* к *C. trachomatis* не изменяет клинической картины цервицита, но незначительно увеличивает долю уретрита при смешанной инфекции. Кроме того, присоединение *U. urealyticum* к *C. trachomatis* не изменяет показателей иммунного статуса (функциональной активности нейтрофилов, концентрации γ -интерферона и количества Т-лимфоцитов – продуцентов γ -интерферона).

Установлена динамика показателей фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов, содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, а также уровня γ -интерферона в периферической крови в процессе лечения больных в трех группах джозамицином, доксициклином и доксициклином в сочетании с меглumiна акридоацетатом.

На основании полученных данных показано, что включение иммуотропного препарата меглumiна акридоацетата в лечение хламидийной, уреоплазменной и смешанной хламидийно-уреоплазменной инфекции не повышает его эффективности, а высокий уровень элиминации *C. trachomatis* и *U. urealyticum* обеспечивается этиотропными антибактериальными препаратами.

Установлен иммуномодулирующий эффект джозамицина, характеризующийся достоверным повышением показателей фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови, а также достоверным повышением содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, в общем пуле Т-лимфоцитов и повышением концентрации γ -интерферона в сыворотке крови. В отличие от джозамицина, доксициклин не оказывает влияния на показатели иммунного статуса.

Теоретическая и практическая значимость работы

В представленной работе подробно изучены и описаны особенности клинических проявлений в трех группах пациенток. Для хламидийной моноинфекции основным проявлением в области нижнего отдела УГТ является

цервицит, для уреаплазменной моноинфекции – уретрит. При смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции клиническая симптоматика в большей мере определяется присутствием *C. trachomatis*, а *U. Urealyticum*, в основном, может способствовать развитию симптомов уретрита.

Результаты проведенных исследований позволили установить, что основным в лечении урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекции является проведение этиотропной терапии. Доксициклин и джозамицин являются высокоэффективными препаратами для элиминации *C. trachomatis* и *U. urealyticum*, а также наступления клинического выздоровления. С учетом результатов проведенных исследований, включение в план лечения урогенитальной хламидийной и хламидийно-уреаплазменной инфекции иммуномодулирующего препарата меглумина акридоацетата не является целесообразным.

На основании изменения показателей функциональной активности нейтрофилов, содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, и уровня сывороточного γ -интерферона при лечении урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекции можно предположить профилактическое воздействие джозамицина на развитие персистенции *C. trachomatis* и его приоритетное назначение пациентам с асимптомными или малосимптомными формами заболевания.

Методология и методы диссертационного исследования

Настоящая работа выполнена согласно принципам доказательной медицины в дизайне динамического клинического наблюдения и лабораторных исследований. Основой методологии диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания, а также результаты ранее проведенных исследований в России и за рубежом по этиологии, клиническому течению, лабораторной диагностике и эффективности терапии. В исследовании использованы следующие методы: клинические, лабораторные, иммунологические и статистические. Объектом исследования явились пациентки

с урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией; предметом исследования – показатели функциональной активности нейтрофилов, Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, и уровень γ -интерферона.

Положения, выносимые на защиту

1. При уреаплазменной моноинфекции урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста основным проявлением заболевания является уретрит (70 %), реже развивается цервицит (30 %). Присоединение *U. urealyticum* к *C. trachomatis* не изменяет клинической картины цервицита и может незначительно увеличивать долю уретрита.

2. В процессе терапии хламидийной, уреаплазменной и смешанной инфекции урогенитального тракта доксициклином, а также комбинацией доксициклина с меглумина акридонацетатом функциональная активность нейтрофилов периферической крови не изменяется. Под влиянием джозамицина фагоцитарная и метаболическая активность нейтрофилов достоверно повышается.

3. Основные показатели выработки γ -интерферона (доля Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, и концентрация γ -интерферона в процессе монотерапии доксициклином у большинства пациенток не изменяются. Добавление к доксициклину меглумина акридонацетата повышает указанные параметры, сниженные до лечения, но не до нормальных значений. Положительная и достоверная динамика показателей выработки γ -интерферона в процессе лечения джозамицином доказывает его иммуномодулирующий эффект.

4. Монотерапия этиотропными препаратами хламидийной, уреаплазменной и смешанной инфекции является высокоэффективной и обеспечивает элиминацию возбудителей заболевания. Добавление иммуностропного препарата не повышает эффективности лечения.

Степень достоверности

Степень достоверности результатов диссертационной работы определяется

достаточным количеством обследуемых пациенток (110 женщин) с урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией, о чём свидетельствуют записи в амбулаторных картах, представленных на проверку первичной документации. Диагноз хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции установлен на основании жалоб, анамнеза заболевания, клинической картины и подтверждён результатами лабораторных исследований. Оценка динамики состояния пациенток в течение всего периода, а также эффективности проведённой терапии подтверждена статистическим анализом. Статистически значимые различия между двумя несвязанными между собой группами определяли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. При распределении признака отличного от нормального использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Для классификации полученных результатов и выбора наиболее информативных признаков использовали дискриминантный анализ, оценивая различие между группами с помощью расстояния Махаланобиса.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены: на первом областном профессиональном турнире врачей дерматовенерологов (Иркутск, 2013); Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, 2014); на заседаниях Иркутского областного научного медицинского Общества дерматовенерологов (Иркутск, 2014, 2015).

Диссертационная работа апробирована на объединённом заседании кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС, кафедры дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России и кафедры акушерства и гинекологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская

академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Иркутск, 2016).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации ААА-А17-117030910067-7.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в настоящем исследовании, внедрены в лечебный процесс Амурского областного кожно-венерологического диспансера (г. Благовещенск), Областного кожно-венерологического диспансера (г. Братск), Областного кожно-венерологического диспансера (г. Иркутск), Краевого кожно-венерологического диспансера (г. Барнаул), Краевого кожно-венерологического диспансера (г. Хабаровск), Республиканского кожно-венерологического диспансера (республика Бурятия), Якутского республиканского кожно-венерологического диспансера (Республика Саха).

Материалы диссертации применяются в учебном процессе в лекционном курсе и практических занятиях со студентами, клиническими ординаторами и курсантами ФПК на кафедрах: дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии Иркутского государственного медицинского университета, дерматовенерологии ФПК и ППС Иркутского государственного медицинского университета, дерматовенерологии и косметологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск), дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета (г. Новосибирск), дерматовенерологии Южно-Уральского государственного медицинского университета (г. Челябинск).

По результатам научных исследований, представленных в данной работе, издано учебное пособие «Урогенитальный хламидиоз у женщин репродуктивного возраста. Современный подход к диагностике и лечению» (Иркутск, 2013).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 164 источниками, из которых 51 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 25 таблиц и 17 рисунков.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован лично автором

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Роль *C. trachomatis* и *Ur. urealyticum* в развитии заболеваний урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста

Среди инфекций, передаваемых половым путём, особое значение в связи с высокой выявляемостью, социальной значимостью и трудностью лечения имеет хламидийная инфекция, возбудителем которой является *Chlamydia trachomatis*. Каждый год в мире хламидиозом заболевают 89 млн человек [126; 149]. В 25–70 % случаев причиной негенококковых уретритов в ряде экономически развитых стран являются хламидии [123; 126; 140; 141]. В России заболеваемость оценивается в 113–259 случаев на 100 тыс. населения [61]. По данным ряда авторов, ежегодно заболевают свыше 1,5 млн человек [1; 10; 105]. В Российской Федерации заболеваемость хламидийной инфекцией в 2014 г. составила 46,9 случая на 100 тыс. населения [100].

Заражение *C. trachomatis* происходит половым путём. Инкубационный период в среднем составляет 7–21 день. Риск инфицирования особенно высок в возрасте 25–39 лет и прогрессивно повышается при увеличении количества половых партнёров и пренебрежении барьерными средствами контрацепции [5]. К группе гинекологических больных, которые наиболее часто поражаются хламидийной инфекцией, относятся женщины с цервицитом, хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ), женщины с бесплодием. Следует отметить, что нередко такие заболевания, как уретрит, цервицит, сальпингоофорит хламидийной этиологии расцениваются, как «неспецифический воспалительный процесс», в связи с чем, необходимая диагностика не проводится. Тем самым увеличивается риск заражения партнёра при половых контактах, который составляет 60 % [79; 82].

Развитие инфекционного процесса связано с проникновением и размножением возбудителя в эпителиальных клетках слизистой оболочки урогенитального тракта. Входными воротами инфекции у женщин, где и

формируется первичный очаг, являются нижние отделы половых путей, преимущественно шейка матки. *Chlamydia trachomatis* не способны размножаться в неизменённом, многослойном плоском эпителии влагалища и проявляют высокую чувствительность к кислой среде его содержимого [79].

Отсутствие специфической картины воспаления, вялое и бессимптомное течение усложняют диагностику данной патологии, что способствует хронизации процесса и развитию осложнений. Считается, что у 2/3 женщин субъективных симптомов заболевания может вообще не быть [10; 21; 117; 118]. В связи с этим хламидийная инфекция для женщин представляет наибольшую угрозу [147].

По топографии выделяют хламидийное поражение нижнего отдела урогенитального тракта (неосложнённый хламидиоз) и восходящую хламидийную инфекцию (осложнённый хламидиоз). К поражению нижнего отдела урогенитального тракта у женщин относится хламидийный цервицит, уретрит, парауретрит, бартолинит. Восходящее распространение инфекции приводит к развитию эндометрита, сальпингита и сальпингоофорита, пельвиоперитонита, перигепатита, периаппендицита, периспленита [10].

Показано, что выделяемый хламидиями при хроническом течении заболевания белок теплового шока, сходный по своему аминокислотному составу с человеческим, способен вызывать аутоиммунные процессы в области органов малого таза и развитие бесплодия [124].

У супружеских пар с привычным невынашиванием беременности при хламидийной инфекции 90 % мужчин страдают хроническим простатитом, у них снижено количество и подвижность сперматозоидов (42–50 % от нормы), часто встречаются их дегенеративные формы. У большей части их жён наблюдаются самопроизвольные выкидыши (у 82 %) и преждевременные роды (у 10 %) [1; 6].

Особого внимания в отношении хламидийной инфекции требуют беременные женщины. По данным ВОЗ, частота обнаружения *C. trachomatis* у таких женщин колеблется в пределах 2–37 %, в среднем составляя 6–8 %. Урогенитальный хламидиоз (УГХ) у беременных женщин чаще регистрируется как «моноинфекция», но у 18 % встречаются микст-инфекции. Последствия

урогенитальной хламидийной инфекции (УГХИ) у беременных могут оказаться тяжёлыми как для матери, так и для будущего ребёнка. Среди патологии беременности и родов встречается неразвивающаяся беременность, угроза прерывания, задержка развития плода, развитие внутриутробной инфекции. У детей, инфицированных *C. trachomatis*, развивается патология нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, глаз, гениталий [27].

Хламидийная инфекция (ХИ) является этиологическим фактором в развитии уретроокулоиновиального синдрома. Данное заболевание на сегодняшний день рассматривается как наиболее тяжёлое осложнение уrogenитального хламидиоза. Осложнением при ХИ также является синдром Фитца-Хью-Куртиса, протекающий в виде перитонита и перигепатита, часто сопровождающихся асцитом [45; 67]. Доказано, что лица с генитальной хламидийной инфекцией более чувствительны к вирусу иммунодефицита человека, а штаммы ВИЧ-инфекции, выделенные от таких больных, более вирулентны [62].

Таким образом, *C. trachomatis*, ввиду высокой распространённости и частоты осложнений играет огромную роль в развитии воспалительных заболеваний УГТ и патологии репродуктивной системы у женщин, что, в свою очередь, приводит к неблагоприятным социально-демографическим последствиям.

По современным представлениям, *Ureaplasma urealyticum* из семейства микоплазм является условно-патогенным микроорганизмом, который может обитать в половых путях и передаваться при половых контактах. Частота обнаружения *Ur. urealyticum* у здоровых лиц варьирует от 10 до 50 %, увеличиваясь при уrogenитальной патологии до 80 % [145; 146].

Интерес исследователей и практикующих врачей к изучению их роли в этиологии воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы обусловлен не только широким распространением в популяции, но и неоднозначным отношением к их участию в развитии патологических процессов [13].

Роль данного вида микоплазм в этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний мочеполовой системы до сих пор не доказана. С одной стороны, их присутствие связывают с развитием уретрита, вагинита, цервицита, ВЗОМТ и бактериального вагиноза. Существует мнение, что *Ur. urealyticum* может приводить к бесплодию, влиять на течение и исход беременности: приводить к преждевременному излитию околоплодных вод, преждевременным родам, рождению детей с низкой массой, послеродовому эндометриту [131; 132]. Уреаплазменная инфекция может себя никак не проявлять в течение многих лет. Устойчивость половых органов к воздействию микроорганизмов обеспечивают физиологические барьеры, при этом основным фактором защиты является нормальная микробиота. Когда нарушается соотношение различных микроорганизмов, уреаплазма начинает быстро размножаться.

В состав микробных ассоциаций при вагинитах, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, нередко входят и *Ur. urealyticum*, частота выявления которых составляет 35–50 % [114]. Следует отметить, что уреаплазмы редко существуют в виде моноинфекций. Наиболее частыми являются ассоциации с факультативно-анаэробными микроорганизмами, несколько реже – с хламидиями, ещё реже – с вирусами. Чаще всего (73–79 %) *Ur. urealyticum* встречается в ассоциации с *Gardnerella vaginalis*, *C. trachomatis* (25–30 %). Частое сочетание уреаплазм с другими микроорганизмами затрудняет решение вопроса об их роли, как основного этиологического фактора или сопутствующего агента, усиливающего патологический процесс [87; 89]. И напротив, есть мнение, что уреаплазмы являются комменсалами, выявляются у большинства сексуально активных людей и не оказывают патологического воздействия на организм человека, на течение беременности, родов и послеродового периода [144].

Одним из распространённых симптомов у женщин является дизурия, причины которой различны и могут быть обусловлены заболеваниями как мочевыводящей, так и половой системы. Наиболее частой причиной дизурии у 20–25 % женщин является цистит, обусловленный *Ur. urealyticum*, при этом у 10 % женщин процесс протекает как хронический рецидивирующий [37; 38].

Клинические проявления уреаплазменной инфекции не имеют каких-то особых, характерных признаков и мало чем отличаются от воспалительных заболеваний мочеполовых органов другой этиологии. Пациентки жалуются на появляющиеся прозрачные выделения из влагалища, мало отличающиеся от нормальных. У некоторых женщин может возникать чувство жжения при мочеиспускании. Если имеется значительное снижение иммунитета, то уреаплазма может продвигаться выше по половым путям, вызывая эндометрит и сальпингоофорит [15]. Воспалительный процесс в урогенитальном тракте протекает, как правило, малосимптомно, длительно, что может predispose к развитию осложнений – ВЗОМТ и устойчивостью к проводимой терапии. Одним из этиологических факторов возникновения хронических экзо- и эндоцервицитов является *Ureaplasma spp.* [107].

1.2 Иммунный статус при урогенитальной хламидийной и уреаплазменной инфекции

Хламидии обладают тропизмом к цилиндрическому эпителию. Инфицирование человека происходит после попадания на слизистые оболочки элементарных телец хламидий.

Основными формами существования хламидий являются элементарные тельца (ЭТ) (инфекционные, внеклеточные) и ретикулярные (РТ) (репродуктивные, внутриклеточные). ЭТ проникают в клетку эпителия урогенитального тракта путём фагоцитоза, затем превращаются в промежуточные и после – в ретикулярные тельца. РТ находятся в вакуоли и делятся попарно до 8–12 раз, после чего вакуольная мембрана и клеточная оболочка разрываются, а ЭТ попадают на окружающие клетки, повторяя цикл развития [11; 152]. Только когда хламидийная клетка находится в стадии ЭТ в межклеточном пространстве,

возможны выработка антител, а также фагоцитоз макрофагами. При вялотекущем или же бессимптомном процессе количество антител в крови обычно небольшое [105].

Иммунологический ответ макроорганизма на инфицирование хламидиями мочеполовой системы включает ряд механизмов клеточного и гуморального иммунитета и факторов неспецифической защиты. Первая защитная реакция организма на наличие *C. trachomatis* состоит в активации неспецифических факторов защиты, проявляющихся уже в первые часы после начала развития инфекции [105].

Среди факторов неспецифической антимикробной защиты организма основными являются фагоцитоз и система комплемента. В исследованиях Л. К. Глазковой и Н. М. Герасимовой (1998) показатели фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови женщин при УГХ свидетельствовали о сниженной переваривающей функции и бактерицидной активности нейтрофилов периферической крови. Исследования показали значительное угнетение защитных систем, вплоть до истощения резервных возможностей – как фагоцитарного звена, так и системы комплемента и лизоцима. Это может привести к персистенции *C. trachomatis*, диссеминации её в организме, слабой иммуногенности и отсутствию напряжённого иммунитета. Клинически это выражается хронизацией процесса, торпидностью течения, многоочаговостью поражения, периодическими обострениями и склонностью к формированию различных осложнений [33].

При развитии УГХ в организме происходит последовательный синтез иммуноглобулинов классов М, А и G. На ранней стадии первичного иммунного ответа появляется IgM, его основное количество находится в сосудистом русле, и это предохраняет организм от возможной диссеминации *C. trachomatis*. В последующем продукция IgM в крови нарастает и достигает максимума, после чего начинает снижаться, но появляются IgA. В течение короткого периода времени могут регистрироваться параллельно IgM и IgA, что свидетельствует об активности инфекционного процесса.

В организме человека IgA находится в двух формах – сывороточный и секреторный. Около 40 % IgA находится в крови. На слизистых оболочках генитального тракта продуцируется секреторный IgA, который ингибирует связывание микроорганизмов с поверхностью клеток слизистых оболочек, тем самым предотвращая проникновение бактерий в ткани. Высокий уровень секреторного IgA в выделениях слизистых оболочек генитального тракта свидетельствует о хорошей защитной функции «местного» иммунитета. Далее происходит постепенное нарастание IgG и снижение IgA. Около 48 % количества IgG находится вне кровяного русла [105; 116]. Высокие титры IgG свидетельствуют о хронизации процесса и осложнениях [136].

По данным Т. Л. Могилевец (2002), у женщин при хламидийной инфекции выявлено снижение секреторного IgA в секрете цервикального канала, по сравнению с нормой, и доказана зависимость его концентрации от фазы менструального цикла. Высокий уровень секреторного IgA служит хорошим прогностическим критерием течения болезни. Далее происходит постепенное нарастание IgG и постепенное снижение уровня IgA. Одновременное обнаружение диагностически значимых титров IgA и IgG в сыворотке указывает на хронический характер течения болезни. При первичной хламидийной инфекции титры IgA и IgG изменяются в динамике, как в сторону повышения, так и понижения. Однако, при хроническом процессе показатели IgA и IgG остаются на одной величине постоянно. В ряде случаев (от 3 до 10 %) при хроническом течении хламидийной инфекции прежде, чем появятся IgG, в течение нескольких недель регистрируются низкие титры IgA в крови. У пациентов с бессимптомным течением болезни и постоянно низким титром IgA и IgG (при отсутствии других Ig) в течение многих недель, следует думать о наличии персистентной формы *C. trachomatis* [106].

Учитывая способность хламидий ингибировать слияние фагосом с лизосомами, фагоцитоз при хламидийной инфекции непродуктивный. При этом рост хламидий в моноцитах приостанавливается в промежуточном состоянии на стадии между ЭТ и РТ. На этом этапе в цитоплазме моноцитов обнаруживается

липополисахарид (ЛПС) клеточной стенки и отсутствует главный белок наружной мембраны (МOMP – major outer membrane protein). Таким образом, макрофаги презентируют Т-хелперам ЛПС-антиген и не презентируют основной протективный антиген хламидий МOMP. Следовательно, иммунный ответ заведомо формируется к вариабельному ЛПС и оказывается неспецифическим по отношению к *C. trachomatis* [19; 125].

Исходно организм располагает защитными механизмами, эффективно уничтожающими хламидии. Но эти механизмы достаточно сложны, многофакторны и пути дальнейшего распространения инфекции зависят от состояния макрофагальной функции, иммунокомпетентных клеток, способа переключения цитокинового ответа по Th1 или Th2 типу, уровней секреции цитокинов и многих других факторов [139].

В свете современных представлений о протективном иммунитете при хламидийной инфекции ведущая роль принадлежит реакциям Т-системы иммунитета. Изучение механизма презентации хламидийного антигена Т-клетками выявило, что макрофаги осуществляют процессинг и презентацию хламидийного антигена CD4⁺ Т-клеткам, обеспечивая Т-клеточную пролиферацию [41; 125; 128]. При изучении Д. В. Окладниковым и соавт. (1998) оценки степени тяжести Т-клеточного иммунодефицита у женщин с урогенитальным хламидиозом было выделено три группы степени тяжести при активном и при хроническом УГХ. Результаты исследования показали, что при хронической форме частота иммунодефицитных состояний увеличена почти на 20 %.

Бинарное деление РТ, их созревание и обратная трансформация в ЭТ приводят к гибели эпителиальной клетки, при этом гибнущие эпителиальные клетки могут выделять цитокины, которые приводят к усилению кровотока, повышению проницаемости базальных мембран и миграции лейкоцитов в очаг воспаления. При иммунологическом ответе на ХИ цитокины не влияют непосредственно на хламидии, но, изменяя метаболизм клетки-хозяина, сочетаются с процессами нормального внутриклеточного развития хламидий

[141].

Необходимым условием для реализации иммунного ответа с образованием цитокинов является синтез бактериальных белков. ЛПС, ассоциированный с мембраной хламидий, индуцирует продукцию цитокинов моноцитами и макрофагами, что, в свою очередь, стимулирует выработку фактора некроза опухоли – потенциального инициатора воспалительного процесса. Цитокины могут выступать в роли хемоаттрактантов и активаторов нейтрофилов, моноцитов и Т-лимфоцитов. Другие цитокины вызывают плеiotропный эффект, включающий появление молекул адгезинов на поверхности клеток эндотелия, а также секрецию белков острой фазы клетками эпителия и макрофагами [139].

Известно, что под действием активационного сигнала Т-лимфоцит дифференцируется до праймированного Т-хелпера и далее до Т-хелперов 1-го или 2-го типа (Th1, Th2). Эта реакция является ключевой в становлении иммунитета, так как на этой стадии определяется по какому пути – клеточному или гуморальному – пойдёт дальнейшее развитие иммунного ответа, что зависит от баланса Th1/Th2 [56; 128]. В случае нарушения соотношения Th1 и Th2 и превалирования одного из типов клеток развиваются разнообразные патологические состояния [73]. Основными цитокинами, которые продуцируют Th1, являются интерлейкин-2 (IL-2) и гамма-интерферон (γ -ИФ), Th2 продуцируют главным образом IL-4 и IL-10 [56].

Иммунный ответ при хламидийной инфекции носит преимущественно Т1-хелперный характер, и ему принадлежит решающая роль в выздоровлении [17; 129]. В связи с этим, важную роль во взаимодействии хламидийной инфекции с иммунной системой организма-хозяина играет синтез γ -ИФ [11].

Интерфероны – это особая группа белков, которые продуцируются клетками иммунной системы у большинства животных и человека в процессе защитной реакции на чужеродные агенты. Известно более 20 интерферонов, различающихся по структуре и биологическим свойствам и составляющих три вида: интерферон-альфа (α -ИФ), интерферон-бета (β -ИФ), γ -ИФ. Они объединены в два типа (1-й тип – α -ИФ, β -ИФ и 2-й тип – γ -ИФ). Все они не только обладают

антивирусным, противоопухолевым действием, но, что важнее, обладают свойством активировать такие клетки иммунной системы, как макрофаги.

Одним из существенных различий между интерферонами типов 1 и 2 является то, что индукторы типа 1 действуют на многие виды клеток, а индукторы типа 2 – только на иммунокомпетентные клетки. Соответственно наиболее мощными иммуностимулирующими свойствами и способностью активировать неспецифическую защиту организма обладает γ -ИФ.

Взаимодействие интерферонов с клеткой осуществляется только через специфический рецептор, который пронизывает цитоплазматическую мембрану. Внеклеточная его часть содержит распознающий домен, а внутриклеточная, довольно значительная (около 500 аминокислотных остатков) – осуществляет передачу сигнала контрольными элементами, представляющим ген.

Между иммунной и интерфероновой системами существуют тесные прямые и обратные связи. Интерфероны могут воздействовать на иммунную систему различными путями: изменяя экспрессию мембранных рецепторов и антигенов МНС, продукцию и секрецию внутриклеточных белков, функциональную активность иммунокомпетентных клеток, количественный и качественный состав секретируемых цитокинов [29].

α -ИФ продуцируется макрофагами, моноцитами, лимфобластами и фибробластами, а также различными типами вирус-активированных клеток (Наборы и оборудование..., 2007). β -ИФ выделяется фибробластами, γ -ИФ продуцируется Т-клетками и естественными киллерами. В большинстве случаев продукция интерферона провоцируется проникновением в организм бактерий, вирусов или продуктов их жизнедеятельности. Интерферон не только самостоятельно борется с патогенными микроорганизмами и злокачественными опухолями, но и активирует другие факторы защиты – макрофаги и естественные киллеры.

Биологические свойства интерферонов α и β , насколько известно, одинаковы. По совокупности эти интерфероны усиливают экспрессию антигенов главного комплекса тканевой совместимости – МНС-1 (но не МНС-2, в отличие

от γ -ИФ).

γ -ИФ регулирует иммунный ответ и выраженность воспалительных реакций. Он продуцируется активированными Т-клетками и естественными киллерами. Процесс синтеза зависит от присутствия вспомогательных клеток, в основном моноцитов и макрофагов. Последние не вырабатывают γ -ИФ сами, но в их присутствии синтез этого лимфокина резко усиливается. Помимо Т-лимфоцитов, возможными продуцентами γ -ИФ также могут быть В-лимфоциты в присутствии вспомогательных клеток [29].

Исследования, проведённые на мышах, показали, что $CD8^+$ Т-лимфоциты, секретирующие γ -ИФ, могут препятствовать развитию хламидийной инфекции, в параллельных исследованиях пассивная иммунизация иммунодефицитных мышей γ -ИФ приводила к выздоровлению некоторых из них от хронической ХИ.

Было доказано, что, как при первичной, так и при повторной хламидийной инфекции в ткани маточных труб приматов образуются м-РНК, IL-2, γ -ИФ, IL-6 и IL-10. Эти данные позволили предположить, что цитокины Th1 (γ -ИФ и IL-2) могут обладать внутриклеточной бактерицидной активностью по отношению к *C. trachomatis* [141].

Одним из главных свойств γ -ИФ является активация Т-хелперов 1-го типа (Th1) – лимфоцитов и макрофагов. Он ингибирует пролиферацию и усиливает функциональную активность цитолитических Т-лимфоцитов, а также может увеличивать количество Т-супрессоров (Tc) за счёт активации пула макрофагов и непосредственной стимуляции пролиферации $CD8^+$ клеток. β -ИФ выступает как антагонист γ -ИФ, являясь мощным ингибитором Т-супрессоров [29]. Несмотря на то, что роль $CD4^+$ Т-клеток изучена лучше, чем $CD8^+$ Т-клеток, обе субпопуляции Т-лимфоцитов играют важную роль в формировании иммунного ответа [121].

При исследовании показателей Т-системы иммунитета у больных с УГХ у 86,8 % было установлено снижение общего количества Т-лимфоцитов ($CD3^+$) в периферической крови с нарушением их функциональной активности, проявляющейся в тенденции к более вялому течению воспалительного процесса. Также выявлено снижение Т-супрессоров ($CD8^+$) периферической крови с

одновременным повышением общего количества Т-хелперов ($CD4^+$). Наряду с этим отмечается понижение фагоцитарной активности нейтрофилов, выраженное в снижении фагоцитарного числа и индекса [16].

Многие авторы считают, что у больных УГХ отмечается снижение общего числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, а также коэффициента Th/Tс. При этом значительные нарушения наблюдаются в интерфероновом статусе больных [3; 60; 97].

Е. И. Юнусова (2006) проводила исследования параметров цитокинового, клеточного, гуморального и местного иммунитета у женщин при осложнённом и неосложнённом варианте урогенитального хламидиоза. При оценке изменений клеточного звена иммунитета отмечена тенденция снижения общего количества $CD3^+$ -, $CD4^+$ -лимфоцитов, при одновременном повышении $CD8^+$, что указывает на нарастание их супрессорного влияния. При развитии осложнений в системе органов репродукции, изменения, указывающие на угнетение Т-клеточного звена, становятся более выраженными, что, скорее всего, можно объяснить переходом из локального характера в системный.

При оценке цитокинового звена при неосложнённом инфекционном процессе отмечено увеличение продукции IL-1, IL-2, γ -ИФ. В ответ на антигенный стимул при неосложнённом урогенитальном хламидиозе происходит активация их продукции клетками иммунной системы. При осложнённом инфекционном процессе IL-2 не превышал показатели, а продукция IL-1 и γ -ИФ были ниже в 2,6 и 3,2 раза.

Отмечено незначительное увеличение при неосложнённом и существенное снижение – при осложнённом хламидиозе относительного и абсолютного количества натуральных киллеров ($CD16$). Это указывает на недостаточную активность неспецифического звена иммунитета в противoinфекционной защите организма. Повышение количества $CD18$ -лимфоцитов характеризует недостаточную фагоцитарную активность лимфоцитов и их способность к адгезии. Увеличение $CD72$ -лимфоцитов свидетельствует о напряжённости гуморального звена. Отмечается также снижение уровня сывороточного IgA,

повышение уровня секреторного IgA при неосложнённом УГХ и увеличение сывороточного и понижение секреторного IgA при осложнённом течении заболевания.

Поскольку между хелперами 1-го и 2-го типов существуют реципрокные взаимоотношения, активация Th2 и, как следствие, активация продукции IL-4, IL-10 приводит к подавлению функций хелперов 1-го типа, в результате происходит снижение синтеза γ -ИФ [35]. При дефиците γ -ИФ происходит переключение на Th2 тип иммунного ответа, что приводит к затяжному течению заболевания [42]. При хронических формах инфекции изменяются биологические свойства возбудителя, состояние самого макроорганизма, в частности, его иммунной системы. По-видимому, под действием цитокина устанавливается определённое равновесие между *C. trachomatis* и клеткой-хозяином. При этом полного внутриклеточного уничтожения хламидий не происходит, генетический материал хламидий сохраняется и передаётся последующим поколениям макрофагов [141].

При хронически протекающих инфекциях происходит выраженное подавление интерфероногенеза [127]. Большое количество исследований посвящено роли γ -ИФ при хламидиозе [133; 151]. Эти исследования показали, что изменение его концентрации может приводить к персистенции инфекции [3; 130].

Аберрантные формы хламидий способствуют синтезу в увеличенном количестве высокоиммуногенного белка теплового шока – hsp60 [162]. Он обладает характерными иммунологическими свойствами. Аминокислотная последовательность этого белка высоко консервативна и на 48 % гомологична последовательности аминокислот аналогичного белка человека. Следовательно, аутоиммунная реакция на собственный белок hsp60, как правило, развивается при поражении *C. trachomatis* верхних отделов половых путей и может быть обусловлена наличием иммунных перекрёстных реакций на hsp60 хозяина и хламидийный Chsp60 [3; 121; 155]. Hsp60 является одним из первых белков, синтезируемых в организме женщины эпителиальными клетками децидуальной оболочки после оплодотворения. На ранних стадиях беременности у женщин с

хронической хламидийной инфекцией антитела против hsp60 хламидий могут взаимодействовать также с hsp60 эмбриона, что может привести к отторжению эмбриона [120]. Гиперэкспрессия hsp60 ведёт:

- к антигенной перегрузке организма и запуску вторичного гуморального ответа с повышенной продукцией иммуноглобулинов;
- к активации реакции гиперчувствительности замедленного типа, обуславливая инфильтрацию слизистых оболочек лимфоцитами и моноцитами;
- к эффекту теплового шока у клетки хозяина;
- стимуляции стресс-реакции у микроорганизма, проявлением которой является остановка клеточного цикла на стадии РТ.

Персистенция является отклонением от нормального цикла развития и определяет длительное взаимодействие хламидий с клеткой-хозяином. Они остаются жизнеспособными, но нормальный цикл развития прерывается, уменьшается их метаболическая активность. В результате этого изменяются биохимические и антигенные свойства персистирующего микроорганизма, делая их менее чувствительными к воздействию защитных факторов организма и антибиотиков. Особенность аберрантных форм *C. trachomatis* в том, что они не размножаются, т. е. «не культурабельны», не вырабатывают LPS и MOMP. Однако, аберрантные формы активно нарабатывают hsp60.

Факторы, индуцирующие персистенцию хламидий, разнообразны. К ним относятся субтерапевтические дозы антибиотиков, дефицит питательных веществ, в частности эссенциальных аминокислот [19].

Процесс превращения РТ в ЭТ требует не только энергии, но и присутствия целого ряда биологических субстратов, среди которых важнейшее место занимает аминокислота триптофан. В процессе развития воспаления лимфоциты выделяют разнообразные цитокины, в том числе, γ -ИФ, который индуцирует клеточный фермент индоламин-2,3-диоксигеназу, снижающий уровень внутриклеточного триптофана. Уменьшение содержания триптофана в окружающей среде вызывает недостаток питания в виде этой незаменимой аминокислоты, что в свою очередь приводит или к гибели хламидий, или к замедлению процессов репликации, т. е.

клеточного деления [20; 163]. В результате в эпителиальной клетке начинают накапливаться неинфекционные, неделящиеся РТ. Цикл развития хламидий таким образом нарушается, но, несмотря на неблагоприятные условия, РТ сохраняют свою жизнеспособность, т. е. персистируют. Дальнейшее развитие и исход этого состояния зависит от продолжительности и уровня содержания триптофана. Уменьшение содержания γ -ИФ и, соответственно, увеличение внутриклеточного пула триптофана приводят к редифференцировке персистирующих форм в инфекционные ЭТ, их выходу из клетки и продолжению инфекционного процесса. Однако существует мнение, что генитальные хламидии имеют собственный фермент, который позволяет синтезировать триптофан, используя в качестве субстрата индол, в результате чего полного нарушения жизненного цикла может не наступить, и образование инфекционных ЭТ будет продолжаться. Продуцентом индола, в частности, может быть микробиота влагалища. Это важно иметь в виду при наличии ассоциированных влагалищных инфекций (хламидии-анаэробы) [3; 11; 60; 115; 141].

Как уже было сказано выше, важным классом медиаторов, принимающих активное участие в функционировании иммунокомпетентных клеток при инфицировании *C. trachomatis*, является система цитокинов, в частности интерфероны [164]. Нарушения функционирования системы интерферона, с одной стороны, являются отражением нарушения функции иммунной системы, с другой – влияют на её функциональное состояние. Для многих инфекционных заболеваний характерен дисбаланс в выработке интерферона в организме. Для характеристики дисбаланса был разработан тест, называемый «интерфероновый статус» [68].

В основу оценки интерферонового статуса положено определение трёх основных параметров: 1) циркулирующего в крови или так называемого «сывороточного» интерферона; 2) уровня продукции α -ИФ в ответ на обработку лейкоцитов вирусными индукторами; 3) уровня продукции γ -ИФ в ответ на обработку лимфоцитов митогенами.

Здоровые лица характеризуются низким содержанием сывороточного

интерферона и значительной продукцией α - и γ -ИФ. Стрессы, острые вирусные инфекции и аллергические состояния характеризуются повышением уровня сывороточного ИФ и снижением уровня индуцируемой продукции α - и γ -ИФ. Определение интерферонового статуса при использовании препаратов экзогенного интерферона, его индукторов и иммуномодуляторов может служить критерием эффективности терапии. Нормализация показателей интерферонового статуса обычно совпадает с процессами выздоровления [28].

Ф. И. Ершовым и соавт. (1996) при исследовании интерферонового статуса у больных женщин с вирус-ассоциированными и хламидийной инфекциями урогенитального тракта (УГТ) наблюдалось резкое угнетение, а в ряде случаев – и отсутствие γ -ИФ-продуцирующей способности, что характерно для гинекологических больных со смешанной хронической рецидивирующей вирусной и хламидийной инфекций.

Н. С. Логинова и соавт. (1997) исследовали особенности состояния интерфероновой системы у мужчин и женщин с УГХИ в зависимости от того, как протекало заболевание: была ли это моноинфекция или *C. trachomatis* сочеталась с другими урогенитальными инфекциями. Исследовали интерфероновую реакцию лейкоцитов на индукторы α -, α/β - и γ -ИФ. Показано, что у 98,2 % пациентов подавлена способность лейкоцитов к индуцированному синтезу α -ИФ, у 61,4 % – α/β -ИФ и у 88,5 % – γ -ИФ. Достоверно в большей степени синтез γ -ИФ подавлен в тех случаях, когда хламидиоз ассоциирован с другими инфекциями генитального тракта, чем при монохламидиозе. В тоже время для пациентов с монохламидиозом характерны повышенные уровни сывороточного интерферона и спонтанной продукции интерферона лейкоцитами, тогда как при смешанных инфекциях эти значения находятся в пределах нормы. Предполагается, что при монохламидиозе инфекционный процесс протекает преимущественно в острой или умеренно острой форме, тогда как наличие сопутствующих инфекций коррелирует с хронизацией или ремиссией.

В исследованиях Т. Ш. Букия и соавт. (2002) показано, что высокое содержание γ -ИФ в крови при инфицировании урогенитального тракта мужчин

C. trachomatis способствует эффективному лечению и быстрому выздоровлению больных; хроническое течение хламидийной инфекции урогенитального тракта характеризуется относительно низкими показателями γ -ИФ в крови.

Таким образом, при УГХ сначала происходит активация неспецифических факторов защиты. Данные факторы защиты связаны с повышением активности фагоцитов и макрофагов. Затем запускаются реакции иммунного ответа, с участием Т-лимфоцитов (CD4 и CD8) которые, в свою очередь, активизируют В-лимфоциты на выработку элиминирующих Ig. Фагоцитоз при хламидийной инфекции часто является незавершённым из-за ингибирующего влияния *C. trachomatis* на лизосомы, и рост микроорганизма в моноцитах и макрофагах способен останавливаться в промежуточной стадии между ЭТ и РТ. Тогда же в цитоплазме моноцитов и макрофагов накапливается ЛПС и исчезает МOMP *C. trachomatis*, из-за чего моноциты и макрофаги предъявляют Т-лимфоцитам не МOMP-антиген, а ЛПС-антиген. Формирующийся иммунный ответ на ЛПС не является специфическим по отношению к *C. trachomatis*, Т-хелперы не могут в данном случае обеспечить серотипоспецифический иммунитет. На этой стадии важным звеном является система цитокинов, обеспечивающая функционирование иммунокомпетентных клеток при инфицировании *C. trachomatis*. γ -INF играет особую роль в антихламидийном иммунитете, регулирует иммунный ответ и выраженность воспалительных реакций [55]. Тому, что γ -ИФ является важным звеном в иммунопатогенезе ХИ есть следующее объяснение.

В контроле за ХИ основная роль принадлежит Т-хелперам. Иммунный ответ по варианту Th 1-го типа, секретирующих IL-2, IL-3, TNF- α и γ -ИФ, взаимосвязан с функциональной активностью макрофагов, натуральных киллеров и связан с выздоровлением. Переключение иммунного ответа с Th1 на Th2 приведёт к развитию в генитальном тракте иммунопатологических реакций [156], а в последующем – и к образованию аберрантных форм хламидий. γ -ИФ способен супрессировать Th2, но интерлейкины (IL-4, IL-10), которые продуцируют Th2, могут подавлять действие γ -ИФ, тогда иммунный ответ пойдёт по пути Th2. Поэтому очень важно соблюдать баланс системы Th1/Th2. И здесь очень важен

достаточный синтез и количество γ -ИФ, который как раз будет поддерживать баланс системы Th1/Th2. По данным Л. К. Глазковой (2005), высокие дозы γ -ИФ полностью ингибируют рост хламидий. Низкие же, напротив, индуцируют развитие морфологически аберрантных форм включений.

Необходимо учитывать, что попадание в организм любого чужеродного агента способствует активации иммунного ответа, в связи с чем представляет интерес изучение иммунной реакции организма на инфекцию.

Немногочисленные публикации, посвящённые иммунологическому аспекту уреаплазменной инфекции, свидетельствуют о том, что заболевания урогенитального тракта, ассоциированные с *Ur. urealyticum*, способны вызывать нарушения в механизмах местной резистентности и кооперации иммунокомпетентных клеток, результатом чего является образование в слизистой урогенитального тракта очагов поражения преимущественно лимфоидно-гистиоцитарного характера, спаечных процессов в фаллопиевых трубах, простате, органах малого таза, доступ антибактериальных препаратов к которым ограничен [49].

Согласно исследованиям О. И. Летяевой (2014), хронический воспалительный процесс, ассоциированный с *Ur. urealyticum*, сопровождается дисфункциями в системе локальной антимикробной защиты, проявляющимися в увеличении общего числа лейкоцитов, на фоне депрессии фагоцитарной активности нейтрофилов, ассоциированной с дефектом продукции активных форм кислорода и снижением их функционального резерва, что клинически манифестирует многоочаговостью поражения, рецидивирующим течением, торпидностью к проводимой этиотропной терапии.

По данным Е. П. Тарабриной (2009), у женщин с миомой матки и урогенитальной уреаплазменной инфекцией существует дисбаланс в системе Т-клеточного иммунитета в виде абсолютного снижения субпопуляций Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD3+-, CD4+-рецепторы, депрессии фагоцитарной реакции нейтрофильных гранулоцитов, выражающейся в снижении их поглотительной способности и киллинговой функции, формируя местную

колонизационную резистентность.

Инфицирование *Ur. urealyticum* сопровождается нарушениями в системе локальной защиты слизистых оболочек урогенитального тракта, наиболее значимыми из которых являются увеличение содержания анафилотоксина С5а в 2 раза, IL-17 – в 2,5 раза, NO2 – в 2 раза, уменьшение концентрации субклассов Ig G1, Ig G2 в 2 раза, Ig G3 – в 3,5 раза и Ig G4 – в 10 раз [47].

В исследовании Н. К. Султановой (2009) у 46,4 % из 459 больных с урогенитальной хламидийной инфекцией выявлено сочетание с *M. hominis* и *U. urealyticum*, при этом осложнения зарегистрированы у 167 обследованных (36,4 %). Осложнения с поражением восходящих отделов урогенитального тракта регистрировались, в основном, при микст-инфекции (118 больных с хламидийной и микоплазменной инфекцией, что составляет 70,7 %), значительно реже – при монохламидийной инфекции (29,3 %). Было установлено, что у женщин с вагинитом при колонизации микоплазмами и/или уреоплазмами имеет место угнетение фагоцитоза, при этом страдает как способность фагоцитов к поглощению микроорганизмов, так и киллинг, т. е. имеет место незавершённость фагоцитоза. При оценке гуморального звена иммунитета выявлено достоверное снижение уровня секреторного и общего IgA. В данном исследовании также доказано, что у больных хламидийной инфекцией в сочетании с микоплазменной инфекцией чаще выявлялись осложнения со стороны органов малого таза. Сочетание микоплазменной инфекции с хламидийной проявляется, в отличие от монохламидийной инфекции, увеличением в периферической крови уровня циркулирующих иммунных комплексов, ФНО- α , снижением фагоцитарного числа и γ -ИФ.

При хронических рецидивирующих заболеваниях мочеполовой системы, особенно при микст-инфекциях, часто наблюдается угнетение иммунитета, а именно снижение иммунологической реактивности и изменение интерферонового статуса. По мнению, В. Н. Прилепской и О. В. Быковской (2007), в таких ситуациях этиотропная терапия должна сочетаться с иммуномодулирующей.

В связи с тем, что хламидийная и смешанная хламидийно-уреаплазменная инфекция УГТ сопровождается изменением иммунных показателей, врачи часто прибегают к добавлению иммуномодулирующих препаратов к основному антибактериальному лечению.

По мнению иммунологов, в иммунную систему можно вмешиваться только при наличии соответствующих показаний, а именно, при наличии иммунологических признаков иммунодефицита. Отсюда следует, что перед назначением таких препаратов необходимо провести дополнительные иммунологические исследования.

Как уже обсуждалось выше, у больных УГХ выявляются изменения со стороны неспецифической защиты, а также в интерфероновом статусе. Продукция α -ИФ обычно снижена по сравнению с нормой в 2–4 раза. На основании этого некоторые авторы рекомендуют включение в комплекс терапевтических мероприятий препаратов интерферона, индукторов интерферона, а также других иммуотропных средств.

Интерферон обладает способностью ингибировать внутриклеточное размножение хламидий. Хотя доказана антихламидийная активность α -, β - и γ -ИФ, на практике используются чаще α - и β -ИФ. γ -ИФ – цитокин, который высокоактивен против ЭТ, в условиях достаточного и/или большого количества этого фактора происходит полное ингибирование роста хламидий. На сегодняшний день существует несколько лекарственных форм на его основе. Для подбора схемы лечения данными препаратами необходимо проведение дополнительных клинических испытаний, при этом данная категория препаратов является достаточно дорогостоящими [17]. В доступной литературе исследований, посвящённых лечению ХИ препаратами γ -ИФ, не нашлось.

Препараты, вызывающие образование эндогенного интерферона, получили название индукторов интерферона. При использовании индукторов синтезируется собственный ИФ, который, в отличие от наиболее широко используемых в настоящее время рекомбинантных ИФ, не обладает антигенностью. В своих исследованиях W. L. Beatty et al. (1995) показали, что под действием эндогенного

интерферона подавляется цикл развития *C. trachomatis*.

Из индукторов интерферона наиболее часто применяются: меглумина акридоацетат, натриевая соль 10-метиленкарбоксилат-9-акридина, тилорон, полиадениловая кислота+уридиловая кислота, натрия рибонуклеат. Препараты этой группы способны стимулировать иммунореактивность организма, повышая фагоцитоз и выработку антител [24; 103].

По мнению Ю. Н. Линьковой и Н. Е. Горелышевой (2013), применение в комплексной терапии у женщин с УГХ комбинированного рекомбинантного человеческого интерферона α -2 снижает выраженность воспалительных явлений, улучшает состав микробиоты влагалища и способствует более выраженной инволюции кистозных образований в шейке матки. Очевидно, целью терапии хламидийной инфекции, и в этом исследовании, прежде всего, являлась эффективная элиминация возбудителя заболевания. Как в случае монотерапии антибиотиком, так и при сочетанной терапии с иммуномодулятором, элиминация *C. trachomatis* составила 100 %. Воспалительные явления во влагалище, как и состав влагалищной микробиоты, а также наличие кист в шейке матки не зависят от присутствия *C. trachomatis* у женщин репродуктивного возраста, в связи с этим, невозможно оценить противохламидийное действие препарата и рекомендовать его в терапии этого заболевания.

Ю. Н. Перламутров с соавт. (2011) обсуждают эффекты препарата, включающего в себя комбинацию рекомбинантного человеческого интерферона α -2, таурина и анестезина при совместном применении его у пациентов с персистирующей хламидийной инфекцией УГТ. 1-я группа пациентов (19 чел.) получала иммуномодулирующий препарат в общей сложности в течение 38 дней вместе с антибактериальной терапией (в течение 2 недель); 2-я группа, контрольная (9 чел.) получала тот же антибиотик в течение 2 недель в комбинации с плацебо, также в течение 38 дней. Авторы указывают, что элиминация *C. trachomatis* наступила у 100 % пациентов обеих групп через 22 дня после окончания терапии. Но, по их данным, воспалительные признаки сохранялись на 60-й день от начала терапии (т.е. на 22-й день после окончания

лечения) у 26,3 % пациентов, а на 120-й день от начала терапии (на 82-й день после окончания лечения) – у 29,4 %. Те же показатели, но чуть выше, констатированы у контрольной группы.

По мнению Ю. Н. Перламутрова с соавт., уровень секреторного IgA и антител к белку теплового шока активнее снижался у пациентов, получавших препарат с интерфероном, что может служить профилактикой хронизации воспалительного процесса и формирования аутоиммунного процесса.

Одним из наиболее хорошо изученных препаратов иммуностропного ряда является меглумина акридонатацетат – синтетический низкомолекулярный индуктор интерферона, относящийся к гетероароматическим соединениям, к классу акриданов. Представляет собой растворимый синтетический аналог природного алкалоида из культуры *Citrus grandis*. Обладает пролонгированным иммунокорректирующим эффектом, основанным на индукции α -ИФ. В тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, меглумина акридонатацетат индуцирует высокий уровень интерферона, сохраняющийся в течение 72 часов. Клетками-продуцентами интерферона являются иммунокомпетентные клетки: моноциты, макрофаги, лимфоциты [28; 43].

С. Б. Рыбалкин с соавт. (2000) отметили положительный эффект от комбинации антибактериальной терапии с линиментом меглумина акридонатацетата, применявшимся в виде инстилляций в уретру. Элиминация возбудителя в группе пациентов с УГХ составила 86,2 %, в группе пациентов с хламидийным и уреоплазменным уретритом – 79,4 %. В статье не приводится сравнение с контрольной группой, получавшей только антибиотикотерапию, в связи с чем судить о повышении эффективности лечения при добавлении иммуномодулятора к антибактериальному препарату невозможно. Необходимо подчеркнуть, что эффективность в 79–86 % не является допустимой в соответствии с требованиями ВОЗ об использовании этиотропных препаратов для лечения ИППП (95 %).

А. Н. Баринев и С. Л. Плавинский (2010) провели анализ влияния включения модуляторов иммунного ответа (на примере меглумина

акридонацетата) в схемы лечения УГХ. По мнению авторов, включение модуляторов иммунного ответа в схему лечения УГХ способствует снижению распространённости заболевания в популяции на 6–30 %. Авторы исследования предлагают использовать меглумина акридонацетат пациентам группы высокого риска, с чем связано сокращение длительности «заразного» периода.

По мнению В. А. Аковбяна, одновременное назначение, помимо антибиотиков, многих лекарственных препаратов (например, интерферонов, иммуномодуляторов и др.) не имеет достаточных оснований.

На основании проанализированных литературных данных можно сказать, что иммунопатологические механизмы, связанные с нарушением цитокиновой регуляции, играют большую роль в патогенезе УГХ. Цитокиновое звено иммунной системы организма является важным аспектом в течении ХИ, а также в выздоровлении. В лечении хламидиоза на протяжении многих лет широко применялись иммуномодуляторы в сочетании с антибиотиками, по данным литературы их эффективность составляет от 50 до 98 %. Авторы в своих исследованиях свидетельствуют о нарушении иммунной функции организма при УГХ и рекомендуют сочетать антибиотики с иммуностропными препаратами. Приводятся положительные результаты лечения, связанные с изменением иммунных показателей в лучшую сторону [8; 21; 43; 62; 112].

В имеющихся публикациях, посвящённых иммунологическим изменениям при уреаплазменной, также как и при хламидийной инфекции, предлагается комбинация этиотропных препаратов с иммуностропными с целью повышения эффективности лечения.

В исследованиях Р. М. Загртдиновой и соавт. (2014) комплексная терапия, включающая доксициклин и иммуномодулятор аминодигидрофалазиндион натрия, оказалась эффективной и позволила добиться клинико-лабораторного излечения мико-уреаплазменной инфекции в 92 % случаев, а также улучшения показателей иммунитета. Группы сравнения, где пациентки получали бы только антибактериальную терапию, в исследовании не приведено.

По данным Н. К. Султановой (2009), комплексная этиопатогенетическая

терапия урогенитальной микоплазменной инфекции рокситромицином и доксициклином с включением меглума акридонацетата является высокоэффективной. Полная микробиологическая санация достигается у 89,9 % больных с моноинфекцией и в 83,1 % случаев при наличии ассоциаций микоплазм и уреаплазм. В исследовании также не приведено сравнение с группой, не получавшей меглума акридонацетат.

Н. Г. Короткий с соавт. (2003) провели исследование, в котором параллельно с этиотропными препаратами при лечении уреаплазменной инфекции назначался меглума акридонацетат. 27 пациенток получали доксициклина моногидрат (по 100 мг 2 раза в сутки – 10 дней) и 29 больных – джозамицин (по 500 мг 2 раза в сутки – 10 дней). Всем пациенткам был назначен индуктор интерферона – меглума акридонацетат. После лечения элиминация при лечении доксициклина моногидратом составила 70,3 %, при лечении джозамицином – 93 %. При этом, в исследовании не приводится группа сравнения, где пациентки получали бы только этиотропную терапию, без добавления иммуномодулирующего препарата.

При анализе литературных данных, посвящённых данному вопросу, не встретилось работ, где бы проводился сравнительный анализ лечения хламидийной и сочетанной хламидийно-уреаплазменной инфекции джозамицином, доксициклина моногидратом и комбинированной антибиотикотерпии с иммуностропными препаратами. С учётом этих положений было спланировано и выполнено научное исследование.

При выполнении научной работы было необходимо оценить уровень γ -ИФ. Именно с нормальной или повышенной продукцией этого цитокина связано выздоровление пациента с урогенитальным хламидиозом, а также предотвращение развития аберрантных форм хламидий. Поскольку γ -ИФ продуцируется в основном Т-лимфоцитами, целесообразным явилось изучение количества Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ в общем пуле Т-лимфоцитов.

Таким образом, на основании изучения динамики иммунологических

показателей до и после лечения будет возможна оценка эффективности комбинированной терапии с иммуномодулятором. На наш взгляд, подобное исследование является актуальным в решении вопроса о рациональности терапии урогенитального хламидиоза и уреаплазменной инфекции.

1.3 Этиотропное лечение урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции

Своевременное и адекватное лечение хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции генитального тракта имеет большое значение для предотвращения тяжёлых осложнений у женщин и предупреждения заражения сексуального партнёра, а также плода в период беременности и новорождённого во время родов.

Основными лекарственными средствами для лечения хламидийной являются препараты, действующие на возбудителя заболевания. Они должны отвечать следующим требованиям:

- обладать высокой активностью в отношении хламидий;
- свободно проникать внутрь клетки, в которой локализуются хламидии, и создавать в ней концентрацию, подавляющую размножение хламидий;
- длительно сохранять эффективную концентрацию в органах и тканях, так как цикл размножения хламидий длится 48 часов, а чувствительностью к антибиотикам обладают только ретикулярные клетки, в то время как элементарные тельца к ним устойчивы;
- иметь низкую токсичность и приемлемую стоимость.

Антихламидийный агент должен активно воздействовать на РТ. Активность определяется минимальной подавляющей концентрацией (МПК) агента на возбудителей *in vitro* [103].

Для этиотропного лечения хламидийной инфекции применяют антибиотики тетрациклинового ряда, макролиды и фторхинолоны. Рифампицины, также проявляющие высокую антихламидийную активность, оценивают как

антибиотики резерва, вследствие необходимого сохранения их в запасе для лечения туберкулёза. β -лактамы антибиотики подавляют рост хламидий *in vitro*, однако вызывают L-подобную трансформацию и способствуют развитию аберрантных форм хламидий, поэтому не рекомендованы для лечения хламидийной инфекции [32; 52; 101].

Основными лекарственными средствами для лечения уреаплазменной инфекции являются препараты группы тетрациклинов и макролидов.

Тетрациклины. Из препаратов этой группы предпочтение отдают доксициклину [36; 118; 122]. Это полусинтетический аналог тетрациклина с пролонгированным действием, быстро достигающий бактерицидной концентрации в крови в отношении *C. trachomatis*, сохраняющейся в течение 72 часов после завершения приёма препарата; препарат активен также в отношении L-форм хламидий [62].

Доксициклин существует в двух формах: в виде моногидрата и гидрохлорида. Преимущество доксициклина моногидрата заключается в том, что моногидрат обеспечивает нейтральную реакцию pH и практически не вызывает у пациентов раздражения, язв пищевода и других диспептических расстройств [39].

В основе механизма антибактериального действия доксициклина лежит проникновение в бактериальную клетку путём пассивной диффузии с последующим взаимодействием с 30S субъединицей рибосом, результатом которого является ингибирование синтеза белка микробной клетки.

Доксициклин обладает широким спектром антибактериальной активности, включающим грамположительные и грамотрицательные бактерии, анаэробы, спирохеты, риккетсии, многие внутриклеточные микроорганизмы, а также имеет высокую активность в отношении *C. trachomatis*, *Ur. urealyticum* и *M. hominis*; полностью всасывается из ЖКТ, обладает хорошей проницаемостью тканевых барьеров, обратимо связывается с белками плазмы, накапливается в высоких концентрациях в половых органах и активно воздействует на инфекционный агент. Обладает длительным периодом полувыведения. При этом период полувыведения препарата у пациентов с нарушением функции почек не меняется,

что расширяет возможности его применения. Биодоступность доксициклина моногидрата составляет 95 % и не зависит от приёма пищи [9; 36; 52; 83; 135].

В.И. Кисиной изучена клиническая эффективность препарата доксициклина моногидрата в лечении хламидийной инфекции. Результаты свидетельствуют о его значительной эффективности (88,4 % клинко-микробиологического излечения) при несущественных побочных явлениях.

Противопоказаниями для назначения тетрациклинов являются возраст до 12 лет, беременность, лактация, тяжёлая патология печени, почечная недостаточность. Известно побочное действие этих препаратов на желудочно-кишечный тракт, а также возможно развитие фотосенсибилизации [39].

Макролиды. В настоящее время известно более 20 макролидных антибиотиков. В основе химической структуры макролидов лежит макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от числа атомов углерода в этом кольце, макролиды делятся на три группы: с 14-членным, 15-членным и 16-членным лактонным кольцом.

Существуют природные (эритромицин, спирамицин, олеандомицин, джозамицин) и полусинтетические (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин) макролиды.

Механизм действия макролидных антибиотиков связан с ингибированием синтеза белка бактериальной клетки. Одной из фармакологических особенностей макролидов является их способность накапливаться внутри клеток макроорганизма и создавать высокие концентрации. Это свойство определяет их выраженную бактерицидную активность не только в отношении стрептококков, стафилококков, аэробных грамотрицательных микроорганизмов, но и в отношении ряда внутриклеточных возбудителей [37; 38].

К основным преимуществам макролидных антибиотиков относятся: длительный постантибиотический эффект, воздействие на специфические и неспецифические защитные реакции организма, быстрая всасываемость при пероральном приёме и быстрое достижение максимальных концентраций, низкая токсичность. А также макролиды являются препаратами выбора при лечении

детей, беременных и кормящих женщин [25; 101].

Первым природным макролидом является эритромицин. Препарат имеет ряд недостатков: период полувыведения его составляет 1,5–2,5 часа, поэтому он требует назначения каждые 6 часов. Кроме того, эритромицин чаще других макролидов вызывает диспептические явления, а также аллергические реакции, имеет достаточно низкую эффективность лечения внутриклеточных инфекций.

Макролиды нового поколения, в отличие от эритромицина, не разрушаются в кислой среде желудка. Для достижения равного химиотерапевтического эффекта необходимы более низкие дозы, чем при приёме эритромицина. Макролидные антибиотики нового поколения являются наиболее безопасными среди всех антибактериальных средств [92].

Макролиды оказывают подавляющее влияние на диапедез активированных ЛПС бактерий лейкоцитов в очаг инфекции, тем самым уменьшая избыточную индукцию тканей и вероятность замещения её соединительной тканью в последующем [143].

Азитромицин отличается продолжительным периодом полувыведения, высоким уровнем всасывания и устойчивости в кислой среде, а также способностью транспортироваться лейкоцитами к месту воспаления [135]. Препарат отличается высокой и продолжительной концентрацией в тканях, а также возможностью проникновения внутрь клетки. Благодаря тому, что высокая терапевтическая концентрация азитромицина в тканях достигается после однократного приёма стандартной дозы антибиотика и сохраняется в местах воспаления не менее 7 суток, стало возможным лечить неосложнённую хламидийную инфекцию однократным приёмом азитромицина внутрь [39; 158]. Однако, в настоящее время доказано формирование резистентности к антибактериальным препаратам при использовании кратких курсов лечения УГХ азитромицином. Массовое назначение азитромицина, как антибактериального препарата широкого спектра действия, заключается в селекции резистентных штаммов *C. trachomatis* и других микроорганизмов [142].

При сравнительных исследованиях азитромицина и доксициклина были

получены совершенно идентичные результаты по срокам, частоте излечения и побочным эффектам [2].

Напротив, В. В. Рафальским и соавт. (2014) был проведён метаанализ исследований, в которых сравнивалась эффективность и безопасность доксициклина в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней и однократного приёма азитромицина в дозе 1,0 г у мужчин с хламидийным негонококковым уретритом. По данным исследования, у пациентов, получивших доксициклин, эрадикация *C. trachomatis* отмечалась чаще, чем у пациентов, получивших азитромицин (100 и 92,5 %, соответственно).

Одним из наиболее активных макролидов является джозамицин. Он обладает высокой активностью против *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *M. hominis* и *Ur. urealyticum*. Джозамицин накапливается в лимфатических узлах, органах малого таза. Обладает высокой биодоступностью, создаёт высокие концентрации в тканях и клетках организма [25; 80; 101].

В исследованиях С. Ю. Юрьева (2006) было показано, что эффективность антимикробной терапии для лечения урогенитального хламидиоза у беременных женщин зависит от формы заболевания и срока гестации. Однократный приём азитромицина в дозе 1 г в первом триместре беременности имеет хороший противовоспалительный эффект. При наличии аберрантных форм хламидий лечение в такой дозе неэффективно.

М. А. Гомберг (2014) процитировал сообщение М. Scerlev (2014), показавшего, что у *C. trachomatis* медленнее происходит развитие резистентности к джозамицину по сравнению с эритромицином и азитромицином.

В отличие от других макролидов, джозамицин способен активно аккумулироваться в фагоцитарных клетках – макрофагах, фибробластах, полиморфноядерных гранулоцитах и с ними транспортироваться в воспалительный очаг, кроме того, он повышает активность Т-киллеров. Джозамицин является эффективным антибиотиком для лечения хламидийных инфекций [25; 52; 80; 101].

При сравнительном анализе эффективности лечения первичного

генитального хламидиоза джозамицином и азитромицином установлено, что джозамицин является достоверно более эффективным этиотропным препаратом в комплексной терапии монохламидийного уретрита у мужчин, по сравнению с аналогичной терапией азитромицином (элиминация возбудителя, принимавших джозамицин, составила 89,28 %, а принимавших азитромицин – 78,04 % случаев). Отмечено, что при использовании джозамицина практически не встречались диспептические и другие побочные осложнения. Также было показано, что джозамицин стимулирует функциональную активность макрофагов, резко повышая их поглотительную и переваривающую функции, что ведёт к санации организма от хламидийной инфекции [81].

А. А. Лукач и соавт. (2003) изучили применение джозамицина в комплексном лечении эндометриоза в сочетании с хламидиозом. Эффективность проведённой терапии джозамицином составила 81–91 %. Также было показано, что при урогенитальном хламидиозе джозамицин обладает иммуномодулирующим эффектом в отношении цитотоксических лимфоцитов, так как после лечения выявлено повышение содержания CD8 и CD16; и стимулирующим эффектом – за счёт увеличения показателя функциональной активности нейтрофилов. Исследователи полагают, что действие джозамицина можно объяснить двояко: прямым действием на иммунокомпетентные клетки и, опосредованно, в результате эрадикации хламидий и восстановления функции цитотоксических лимфоцитов [80].

В литературе имеются сведения о влиянии макролидов и, в частности, джозамицина, на выработку интерлейкинов и интерферонов моноцитами периферической крови человека [93; 134; 138]. Макролидные антибиотики взаимодействуют с лимфоцитами и макрофагами и способствуют увеличению выработки противовоспалительных цитокинов, а также стимулируют процессы хемотаксиса и фагоцитоза [154].

Из всех макролидов джозамицин обладает наименьшим тератогенным эффектом, поэтому его применение рекомендовано при лечении беременных женщин, больных хламидиозом. В отличие от других макролидов джозамицин не

связывается с цитохромом р-450, не влияет на НАДФ-цитохром с-редуктазу и поэтому не оказывает побочного действия на ЖКТ. Таким образом, применение джозамицина представляется весьма перспективным в лечении больных урогенитальным хламидиозом [25].

И. О. Малова и соавт. (2006) провели сравнительный анализ эффективности лечения хламидийной инфекции у беременных женщин джозамицином и спирамицином. Было отмечено, что этиологическое выздоровление при использовании джозамицина было выше на 46,2 %, чем при лечении спирамицином. Кроме того, по мнению И. О. Маловой и соавторов, джозамицин нужно назначать в виде монотерапии и не сочетать его с иммуномодулирующими препаратами, так как известно положительное влияние джозамицина на функциональную активность фагоцитов.

Хорошая переносимость и отличные органолептические свойства джозамицина определяют его ценность в педиатрической практике. Этот препарат можно рекомендовать для лечения хламидийной и смешанных с ней уреамикоплазменных инфекций урогенитального тракта у детей младшего возраста [104].

По мнению многих авторов, джозамицин является эффективным противохламидийным средством, позволяющим добиться успеха при лечении больных урогенитальным хламидиозом [4; 25; 93; 101].

Фторхинолоны – группа антимикробных препаратов, объединённых единым механизмом действия: ингибированием фермента бактериальной клетки ДНК-гиразы, которая нарушает процессы роста и деления бактериальной клетки, что приводит к её гибели. Антимикробная активность этой группы препаратов обусловлена также влиянием на РНК бактерий и синтез бактериальных белков, на стабильность мембран клетки и на другие жизненные процессы клеток. Фторхинолоны являются препаратами широкого антимикробного спектра, охватывающего грамположительные и грамотрицательные, аэробные и анаэробные микроорганизмы. Их относят к тканевым антибиотикам, которые при распределении в организме накапливаются преимущественно в органах и тканях,

избирательно в очаге воспаления, создавая там высокие концентрации. Широкое применение фторхинолонов в течение последних 20 лет привело к появлению устойчивости некоторых бактериальных агентов и к этой группе антибиотиков.

В настоящее время офлоксацин – единственный из фторхинолонов, который входит в стандарты лечения урогенитального хламидиоза. Ограничения в использовании фторхинолонов для лечения хламидийной инфекции связаны с высоким процентом рецидивов. Этот препарат противопоказан при эпилепсии, а также беременным, кормящим матерям и детям до 14 лет [24]. Показанием к использованию фторхинолонов при хламидиозе может быть смешанная гонорейно-хламидийная инфекция или сочетание *C. trachomatis* с другими микроорганизмами, чувствительными к этим антибиотикам, т.е. требующая терапии сопутствующая кокковая или палочковая микробиота [72].

Также недостатком фторхинолонов является высокая частота аллергических реакций [18].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путём, и урогенитальными инфекциями (2015), показанием к проведению лечения урогенитальных заболеваний, вызванных *Ur. urealyticum* является наличие клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса, при котором не выявлены другие, более вероятные возбудители: *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*.

Показанием к проведению лечения при отсутствии клинических признаков воспалительного процесса является выявление *Ur. urealyticum* у доноров спермы, лиц с диагнозом «бесплодие» и женщин с невынашиванием беременности и перинатальными потерями в анамнезе.

Лечение проводится доксициклином моногидратом по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней или джозамицином по 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней.

По мнению А. А. Гависовой и соавт. (2013), своевременное назначение джозамцина позволяет добиться излечения уреаплазмоза в 97,5 % случаев.

Особенности течения и эффективность проводимой терапии

воспалительных заболеваний, ассоциированных с микоплазмами, зависят от многих факторов: своевременно начатого лечения, активности антибактериальных препаратов, состояния секреторного иммунитета слизистых оболочек, который до настоящего времени изучен недостаточно. Но именно эти сведения крайне важны, так как снижение локальной неспецифической защиты может явиться причиной неэффективности антибактериальной терапии и сохранения постинфекционного воспалительного процесса [57].

По данным литературы, джозамицин и доксициклина моногидрат эффективны при лечении хламидийной и уреаплазменной инфекции. Требования ВОЗ к лечению ИППП включают этиологическую эффективность не менее 95 %. Джозамицин и доксициклина моногидрат соответствуют этим требованиям, и вновь возникает вопрос о необходимости добавления иммуотропных препаратов к основному лечению.

На сегодняшний день нет единого мнения о необходимости коррекции иммунного статуса при лечении хламидийной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции. Этому аспекту и посвящено настоящее исследование.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническое обследование женщин с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией

Исследования проводились на базе ГБУЗ Областного кожно-венерологического диспансера г. Иркутска (главный врач – к. м. н. Н. А. Долженицина). За период с 2006–2011 гг. обследовано 110 женщин репродуктивного возраста с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией урогенитального тракта.

В исследование не включались больные с другими инфекциями, передаваемыми половым путём, беременные женщины и пациентки с ВИЧ-инфекцией.

Клиническое обследование женщин включало общепринятый минимум врача дерматовенеролога: сбор анамнеза, общий и объективный осмотр, осмотр в зеркалах, бимануальное исследование матки.

При сборе анамнеза учитывались жалобы пациенток на зуд, дискомфорт в области наружных половых органов, наличие выделений из влагалища, диспареунию, дизурические явления, боли внизу живота. Проводился анализ возможных путей инфицирования, развития и продолжительности клинических симптомов. В половом анамнезе учитывалось начало половой жизни, количество половых партнёров, ранее перенесённые инфекции, передаваемые половым путём. В акушерско-гинекологическом анамнезе учитывали количество беременностей, родов, медицинских абортов, выкидышей, мертворождений и замершей беременности, наличие гинекологической патологии в прошлом и настоящем.

При объективном исследовании проводили оценку общего статуса пациентки, пальпацию живота и придатков матки, определяли симптом Щеткина – Блюмберга. Проводили осмотр наружных половых органов, перианальной области, определяли наличие свободных выделений из влагалища.

Проводили осмотр области уретры, слизистой влагалища и шейки матки, оценивали количество и характер выделений из цервикального канала. Параллельно проводили забор материала для микроскопического, культурального и молекулярно-биологического исследований.

2.2 Лабораторные методы исследования

Лабораторная диагностика урогенитальных инфекций проводилась согласно Стандартным операционным процедурам по лабораторной диагностике ИППП (2006–2010 гг.), методическим указаниям по организации работ лабораторий, использующих метод амплификации нуклеиновых кислот при работе с микроорганизмами и действующими приказами МЗ России на базе ГБУЗ ОКВД г. Иркутска (главный врач – к. м. н. Н.А. Долженицина).

Метод световой микроскопии использовали для исследования нативного препарата (для идентификации *T. vaginalis*) и окрашенного метиленовым синим, по Граму (для выявления *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, дрожжеподобных грибов и «ключевых клеток»). При проведении световой микроскопии подсчитывалось количество нейтрофильных лейкоцитов в поле зрения.

Материалом для микроскопического исследования служило отделяемое из уретры, влагалища, цервикального канала и прямой кишки.

Культуральный метод использовали для выявления *N. gonorrhoeae*, с помощью питательных сред для выявления гонококков (г. Ставрополь) и выявления *T. vaginalis* с помощью сред для выявления *T. vaginalis* (г. Санкт-Петербург).

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовался для выявления ДНК *C. trachomatis*, *Ur. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium* и установления диагноза. Материалом для исследования служили эпителиальные клетки и отделяемое цервикального канала и уретры. Для проведения исследования методом ПЦР применялись амплификатор Rotor-Gene 6 000 (Австралия) и диагностические наборы АмплиСенс – 100-R (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора).

Для выявления *Ur. urealyticum* использовался набор реагентов АмплиСенс *Ur. urealyticum/Ur. parvum* для дифференциации и количественного определения ДНК *Ur. urealyticum* и *Ur. parvum* с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени».

На момент начала настоящей работы (2006 г.), обследование на условно-патогенные генитальные микоплазмы (*Ur. urealyticum*, *M. hominis*) являлось обязательным. Для унификации результатов, несмотря на изменение подходов к ведению пациентов с микоплазменной и уреоплазменной инфекциями (с 2008 г.), все женщины продолжали обследоваться на наличие *Ur. urealyticum*, *M. hominis*.

2.3 Иммунологические методы исследования

Иммунологические исследования проводились на базе Иркутского диагностического центра (главный врач – к. м. н. И. В. Ушаков, зав. иммунологической лабораторией – М. В. Промтов).

Материалом для исследования иммунологических показателей явилась цельная венозная кровь. Забор крови у больных проводили трижды: до лечения, на 1–2-й день после курса антибиотикотерапии, а также на контроле излеченности через 4 недели. Пациенткам, которые получали меглумина акридонацетат, забор крови проводили до лечения, после окончания лечения меглумина акридонацетатом и на контроле излеченности через 4 недели.

Относительное и абсолютное содержание в периферической крови лейкоцитов, лимфоцитов, базофилов, нейтрофилов и моноцитов определялось общепринятыми гематологическими методами. Материалом для исследования служила кровь с EDTA в количестве 0,5 мл.

Определение функциональной активности нейтрофилов периферической крови

Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) периферической крови определяли по их способности захватывать частицы латекса [74; 75].

Проводился расчёт показателей фагоцитоза:

1) *фагоцитарный индекс (ФИ)* – процент нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз, от общего их числа; рассчитывали на 100 клеток;

2) *фагоцитарное число (ФЧ)* – среднее количество частиц латекса, находящихся в 1 нейтрофиле (внутриклеточно); рассчитывали как частное от деления общего числа поглощённых частиц латекса на число нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз.

Метаболическую активность нейтрофилов исследовали в НСТ-тесте – спонтанном (НСТ-сп.) и индуцированном (НСТ-инд.).

Определение содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, в общем пуле Т-лимфоцитов

Процент содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон (Тл-ИФ), от общего количества Т-лимфоцитов периферической крови определяли методом проточной цитометрии на проточном цитофлюориметре Beckman Coulter Cytomics FC 500 с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex XT 2000i (Roche, Швейцария). Оценка интерферон-секретирующих клеток производилась с помощью реактива для пермеабиллизации лейкоцитов – IntraPrep (Beckman Coulter, Франция) и моноклональных антител – IFN-gamma-PE (Beckman Coulter, Франция).

Уровень γ -интерферона в сыворотке крови

Содержание γ -интерферона в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью иммуноферментного набора для количественного определения человеческого γ -интерферона в сыворотке крови (Bender MedSystems CmbH, Австрия).

Группу сравнения составили 30 здоровых женщин репродуктивного возраста. Как и больным, контрольной группе были проведены аналогичные исследования.

2.4 Терапия женщин с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией

Под нашим наблюдением находилось 110 женщин с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией уrogenитального тракта. Из 110 женщин у 30 был хламидиоз, у 20 – уреаплазмоз в виде моноинфекции, у 60 пациенток констатировано сочетание *C. trachomatis* с *U. urealyticum*. Группу контроля составили 30 здоровых женщин.

До лечения всем 110 пациенткам были проведены иммунологические исследования: определение доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон в общем пуле Т-лимфоцитов, и уровень γ -интерферона в сыворотке крови. В связи с тем, что в общей группе больных значения до лечения достоверно не отличались от показателей группы здоровых людей, все пациентки (110 женщин) были разделены на 3 подгруппы, в зависимости от уровня показателей Тл-ИФ и уровня γ -ИФ: подгруппа 1 – выше нормальных значений, подгруппа 2 – в пределах нормы и подгруппа 3 – ниже нормы.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путём, лечение хламидийной и уреаплазменной инфекции, при наличии клинико-лабораторных признаков воспаления, проводится одинаковыми антибактериальными препаратами.

Для лечения хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции использовали джозамицин и доксициклина моногидрат. Пациенткам со сниженными иммунными показателями до лечения в группах с хламидийной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией в качестве иммуностропного препарата использовали индуктор интерферона – меглумина акридонатацетат, в показания к применению которого включён уrogenитальный хламидиоз.

Все женщины методом случайной выборки получали лечение по одному из трёх вариантов, в результате чего были разделены на группы:

1-я группа (ДЖ) – 40 (36,3 %) пациенток, в качестве этиотропного препарата

получавших джозамицин («Вильпрафен», Yamanouchi, Нидерланды) по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней;

2-я группа (Д) – 50 (45,5 %) пациенток, получавших доксициклина моногидрат («Юнидокс солютаб», Yamanouchi, Нидерланды) по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней;

3-я группа (Д + МА) – 20 (18,2 %) пациенток, которые помимо этиотропного лечения доксициклина моногидратом по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней получали иммуностропный препарат, индуктор интерферона – меглумина акридоната по 2 мл 12,5% раствор внутримышечно 1 раз в сутки на приём на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20-е и 23-е сутки лечения. Антибиотик подключали на третью инъекцию меглумина акридоната [66; 85]. Пациентки с моноуреаплазменной инфекцией в данную группу не входили (рисунок 1).

При отсутствии возбудителей ИППП показанием к проведению лечения уреаплазменной инфекции является наличие клинко-лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса в УГТ, а также выявление *Ur. urealyticum* при отсутствии воспаления в УГТ и наличия невынашивания беременности и выкидышей в анамнезе, согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путём. Лечение уреаплазменной инфекции проводится в течение 10 дней, соответственно, женщины с уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией получали антибиотикотерапию в течение 10 дней. Все пациентки с монохламидийной инфекцией получали антибиотикотерапию в течение 7 дней.

Лечение проходило по одному из трёх вариантов (Дж, Д и Д+МА), в связи с чем сформировались подгруппы:

- пациентки с хламидийной инфекцией с показателями Тл-ИФ и уровня γ -ИФ выше нормы – подгруппа 1.1, в пределах нормы – подгруппа 1.2, ниже нормы – подгруппа 1.3;
- женщины с уреаплазменной инфекцией с показателями Тл-ИФ и уровня γ -ИФ выше нормы – подгруппа 2.1, в пределах нормы – подгруппа 2.2. Пациенток с низкими показателями Тл-ИФ и уровня γ -ИФ с уреаплазменной инфекцией

не было;

- пациентки с хламидийно-уреаплазменной инфекцией с показателями Тл-ИФ и уровня γ -ИФ выше нормы – подгруппа 3.1, в пределах нормы – подгруппа 3.2, ниже нормы – подгруппа 3.3.

2.5 Клинико-лабораторный контроль излеченности

Клинико-лабораторный контроль излеченности проводился через 4 недели после окончания этиотропной терапии и включал клиническое обследование (изучение динамики субъективных и объективных симптомов) и молекулярно-биологическое исследование (ПЦР) на наличие *C. trachomatis* и *Ur. urealyticum*. Пациенткам, которые получали меглумина акридонат, клинико-лабораторный контроль проводили также через 4 недели после окончания антибиотикотерапии.

2.6 Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась совместно с кафедрой педагогических и информационных систем ИГМАПО (зав. кафедрой – И.М. Михалевич). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью электронной таблицы Excel, пакета прикладных программ Biostat и STATISTICA версия 6.1. Распределение признаков осуществлялось с помощью критериев Шапиро-Уилка, Лиллиефорса и Колмогорова – Смирнова. Рассчитывались средние арифметические значения (M), ошибка средней арифметической (m), стандартные отклонения (σ). Данные представляли в виде $M \pm \sigma$. Учитывая, что группы были небольшими, среднее значение и стандартное отклонение представлены только для лучшего понимания полученных результатов. Статистически значимыми различия между сравниваемыми величинами считали при $p < 0,05$. Статистически значимые различия между двумя, не связанными между собой группами по количественным признакам, определяли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента в

случае соответствия закону нормального распределения признака и равенства дисперсий выборочных совокупностей; при распределении признака отличного от нормального использовали непараметрический критерий Манна – Уитни.

Для проверки различия групп по набору клинических признаков был использован дискриминантный анализ [58]. С помощью этого метода была проведена процедура выбора множественных признаков и проверена точность различия групп между собой «до» и «после» лечения. При использовании дискриминантного анализа все значения были стандартизированы [54; 58; 84].

2.7 Утверждение работы этическим комитетом

Работа была утверждена этическим комитетом ГБОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России от 21.12.2011 г., все пациентки предварительно были проинформированы относительно обследования, диагноза, лечения и подтвердили участие в исследовании добровольным согласием.

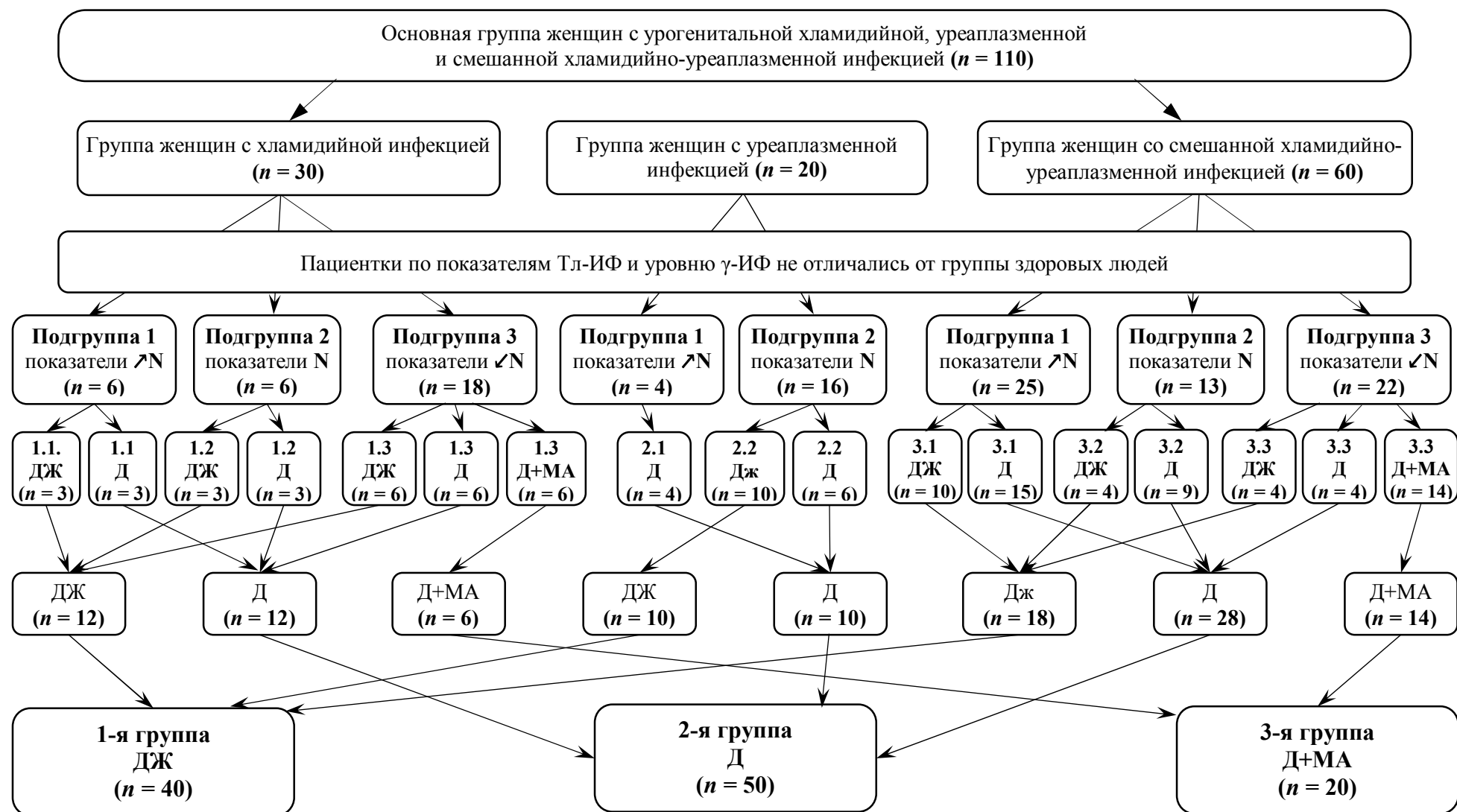


Рисунок 1 – Дизайн исследования

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Анамнез пациенток с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией

Под нашим наблюдением находилось 110 женщин с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией урогенитального тракта. Диагноз хламидийной инфекции был поставлен 90 пациенткам, у 30 из них хламидиоз протекал в виде моноинфекции, у 60 пациенток констатировано сочетание *C. trachomatis* и *U. urealyticum*. Диагноз уреаплазменной инфекции был поставлен 20 пациенткам. Клинические признаки трёх исследуемых групп до лечения были сравнены между собой по критерию Манна – Уитни. Данные признаки, в основном, не имели различия, т. е. $p < 0,05$. Это указывает на то, что группы до лечения сформированы случайной выборкой и не отличались между собой.

Возраст обследуемых женщин варьировал от 18 до 46 лет, преобладала группа больных в возрасте 21–30 лет, средний возраст пациенток с хламидийной инфекцией составил $(26,4 \pm 7,2)$ года, со смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией – 27,6 лет и 28,1 года – с уреаплазменной инфекцией (рисунок 2).

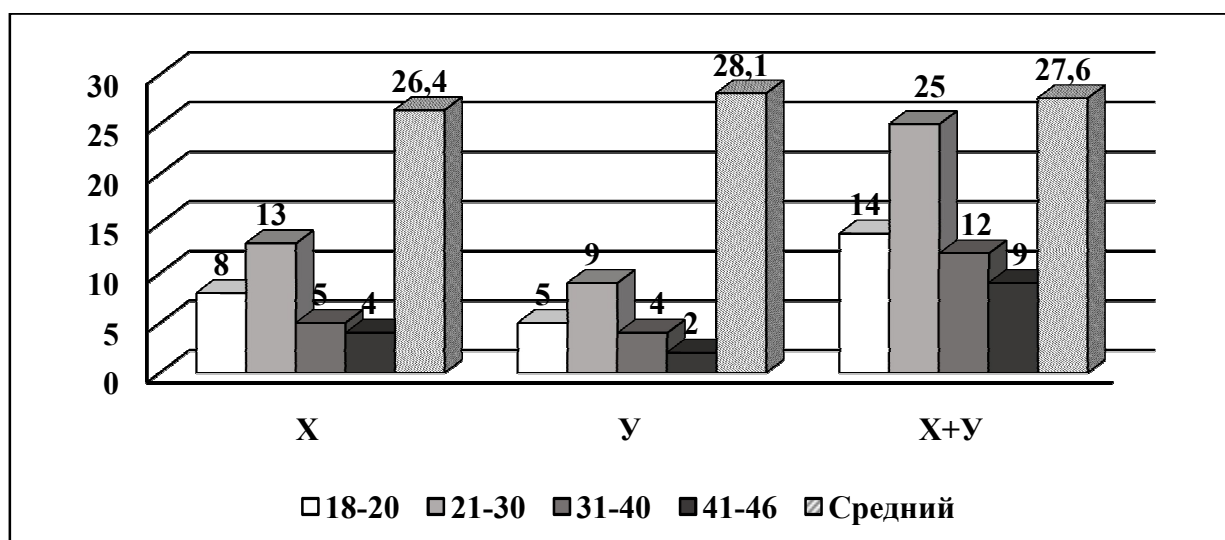


Рисунок 2 – Возраст пациенток ($n = 110$)

Воспалительный процесс в УГТ носил хронический характер (рисунок 3).

Из анамнеза у 22 (73,3 %) пациенток с хламидийной инфекцией, у 14 (70 %) пациенток с уреаплазменной инфекцией и у 53 (88,3 %) женщин со смешанной хламидийной и уреаплазменной инфекцией длительность заболевания была установлена точно. У 21 (19,1 %) женщины из 110 (100 %) давность заболевания точно установить не удалось: у 8 (26,7 %) с хламидийной, у 6 (30 %) с уреаплазменной и у 7 (11,7 %) со смешанной инфекцией. Заболевания хламидийной, уреаплазменной и смешанной инфекцией протекали малосимптомно, с чередованием клинических ремиссий и обострений. В период обострения пациентки с хламидийной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией отмечали зуд, дискомфорт в области наружных половых органов, увеличение количества выделений из половых путей. Оценить частоту обострений и длительность ремиссий не представилось возможным ввиду того, что женщины не могли указать количество обострений в год (рисунок 3).

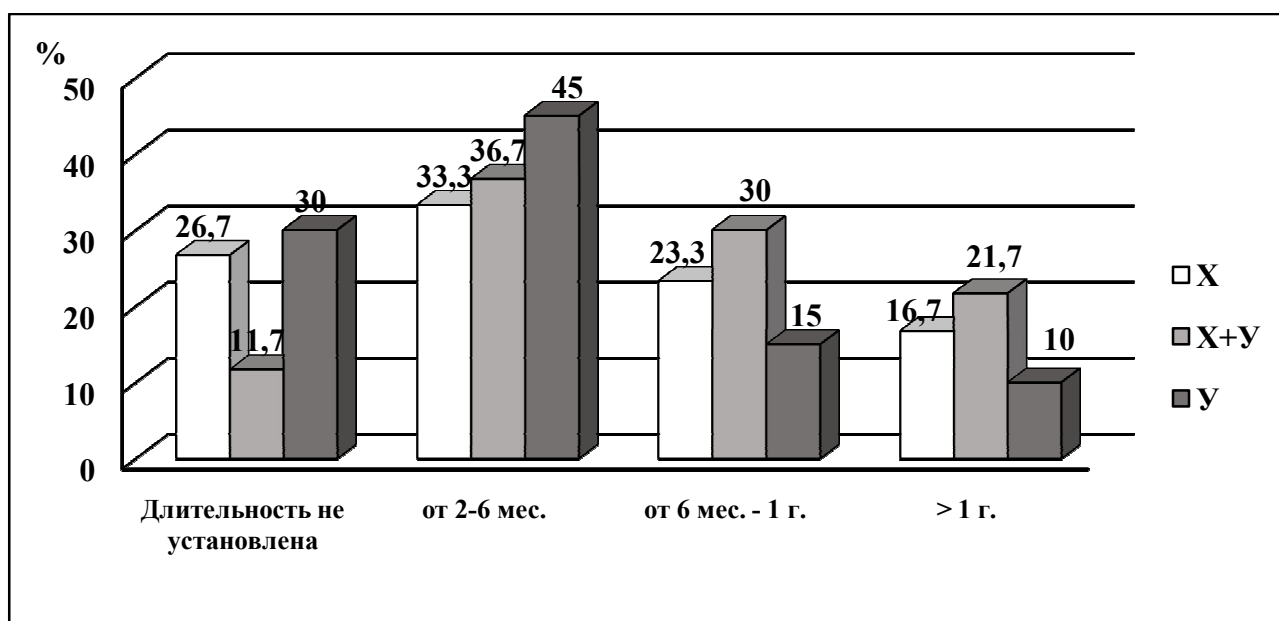


Рисунок 3 – Давность заболевания у обследованных пациенток с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией ($n = 110$)

На момент обращения пациентки с хламидийной инфекцией предъявляли

жалобы: на выделения из влагалища – 15 (50 %), на зуд и дискомфорт в области наружных половых органов – 3 (10 %). У 4 (13,3 %) больных отмечались периодические боли внизу живота, у 1 (3,3 %) – болезненность при мочеиспускании, у 2 (6,7 %) женщин – диспареуния. У 5 (16,7 %) женщин жалобы отсутствовали (таблица 1).

Пациентки с уреаплазменной инфекцией предъявляли жалобы: на выделения из влагалища – 3 (15 %), на зуд и дискомфорт в области наружных половых органов – 6 (30 %), на болезненность при мочеиспускании – 2 (10 %), на диспареунию – 1 (5 %). Жалобы не предъявляли 8 (40 %) женщин (таблица 1).

У пациенток со смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией жалобы на выделения из половых путей предъявляли 25 (41,6 %) женщин, на зуд и дискомфорт в области наружных половых органов – 5 (8,3 %). У 7 (11,7 %) больных отмечались периодические боли внизу живота, у 5 (8,4 %) – болезненное мочеиспускание, у 4 (6,7 %) женщин – диспареуния. Жалобы отсутствовали у 14 (23,3 %) пациенток (таблица 1).

Таблица 1 – Субъективные симптомы у обследованных пациенток ($n = 110$)

Жалобы	Показатели					
	X ($n = 30$)		Y ($n = 20$)		X+Y ($n = 60$)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Выделения из половых путей	15	50	3	15	25	41,6
Зуд и дискомфорт в области НПО	3	10	6	30	5	8,3
Диспареуния	2	6,7	1	5	4	6,7
Периодические боли внизу живота	4	13,3	0	0	7	11,7
Болезненное мочеиспускание	1	3,3	2	10	5	8,4
Отсутствовали	5	16,7	8	40	14	23,3
Примечание: (здесь и далее в таблицах) X – хламидийная инфекция, Y – уреаплазменная инфекция, X + Y – смешанная хламидийно-уреаплазменная инфекция.						

У обследованных пациенток был изучен акушерско-гинекологический анамнез (таблица 2). Среди женщин с хламидийной инфекцией 2 (6,7 %)

пациентки имели нерегулярный менструальный цикл, 9 (30 %) – предъявляли жалобы на болезненные менструации, 8 (26,7 %) – на обильные. Из сопутствующей патологии у 1 (3,3 %) пациентки в анамнезе были частые циститы, у 2 (6,7 %) – хронический пиелонефрит. Из гинекологической патологии у 1 (3,3 %) пациентки имелись кисты яичников, у 4 (13,3 %) – в анамнезе значился сальпингоофорит, у 2 (6,7 %) – эндометрит.

У женщин с уреоплазменной инфекцией нерегулярный менструальный цикл был у 3 (15 %) пациенток. Из сопутствующей патологии у 4 (20 %) пациенток в анамнезе были частые циститы, у 1 (5 %) – хронический пиелонефрит. Из гинекологической патологии у 3 (15 %) пациенток имелись кисты яичников, у 1 (5 %) – диагностирован сальпингоофорит.

У женщин с хламидийно-уреоплазменной инфекцией нерегулярный менструальный цикл был у 9 (15 %) пациенток (таблица 2, рисунок 4).

Таблица 2 – Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток с хламидийной, уреоплазменной и смешанной хламидийно-уреоплазменной инфекцией ($n = 110$)

Показатели		X ($n = 30$)		Y ($n = 20$)		X+Y ($n = 60$)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Характер менструального цикла	регулярные menses	28	93,3	17	85	51	85
	нерегулярные menses	2	6,7	3	15	9	15
Беременности	1	7	23,3	7	35	19	31,7
	2	9	30	4	20	13	21,7
	3	4	13,3	1	5	5	8,3
	4	1	3,3	1	5	2	3,3
	5	1	3,3	2	25	1	1,7
	отсутствие беременностей	8	26,7	5	20	20	33,3
	Роды	22	73,3	15	75	40	66,7
	Аборты	6	20	3	15	9	15
	Выкидыши	3	10	2	10	9	15
	замершая беременность	2	6,7	0	0	4	6,7

Из сопутствующей патологии у 5 (8,3 %) пациенток в анамнезе были частые циститы, у 2 (3,3 %) – хронический пиелонефрит. Из гинекологической патологии у 2 (3,3 %) пациенток имелись кисты яичников, у 5 (8,3 %) – диагностирован сальпингоофорит, у 3 (5 %) – эндометрит.

Хронический сальпингоофорит у пациенток значился только в анамнезе и на момент исследования диагноз не был подтверждён гинекологами (рисунок 4).

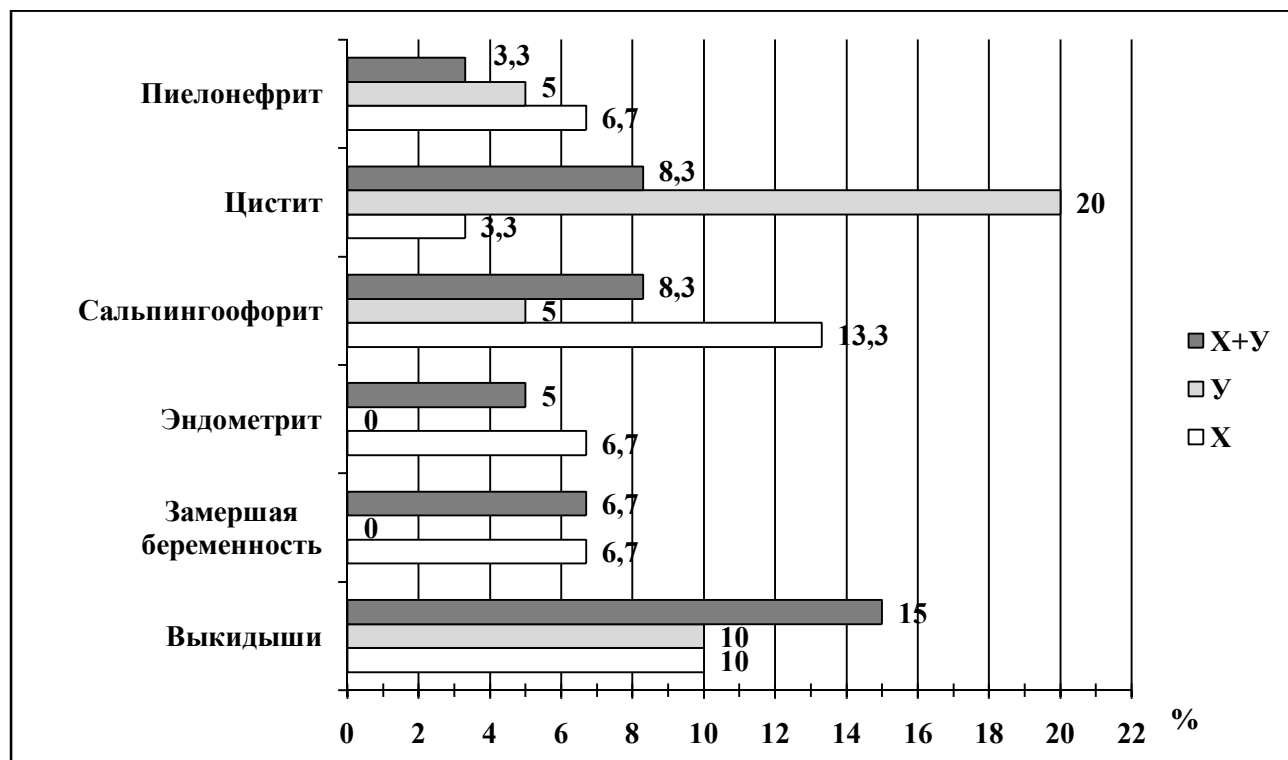


Рисунок 4 – Акушерско-гинекологический анамнез и сопутствующая патология УГТ у пациенток с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией

3.2 Клиническая характеристика пациенток с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией

При осмотре пациенток с хламидийной инфекцией признаки цервицита констатированы у всех 30 (100 %) пациенток. Характерным симптомом были выделения из цервикального канала: преимущественно слизистые – у 24 (80 %),

слизисто-гнойные – у 2 (6,7 %). При микроскопии отделяемого из цервикального канала выявлены признаки воспаления. Лейкоцитарная реакция у большинства пациенток (60 %) была до 20 клеток в поле зрения, у 40 % – от 20 до 40 и более. Клинически: гиперемия вокруг наружного зева с чёткой границей цилиндрического эпителия и многослойного плоского эпителия. У всех пациенток *C. trachomatis* были выявлены из цервикального канала. Уретрит был у 2 (6,7 %) пациенток с выявлением ДНК *C. trachomatis* из уретры. Симптомы были слабовыраженными и представлены незначительной отёчностью и гиперемией губок наружного отверстия уретры и скудными выделениями из неё. Лейкоцитоз составил 10–20 клеток в поле зрения. Сочетания цервицита и уретрита было у 2 (6,7 %) пациенток данной группы, при этом *C. trachomatis* были выявлены из цервикального канала и из уретры (таблица 3, рисунок 5).

Таблица 3 – Клинические проявления воспалительного процесса УГТ у пациенток с хламидийной инфекцией ($n = 30$)

Клинические проявления			абс.	%
Цервицит			30	100
Выделения из цервикального канала	Характер выделений	Слизистые	24	80
		слизисто-гнойные	2	6,7
	Количество выделений	нет выделений	4	13,3
		Скудные	5	16,7
		Умеренные	17	56,7
		Обильные	8	26,7
Лейкоциты в цервикальном канале		от 10 до 20 в п. зр.	18	60
		от 20 до 40 в п. зр.	8	26,7
		40 и более	4	13,3
Уретрит			2	6,7
Выделения из уретры	Характер выделений	Слизистые	2	6,7
	Количество выделений	Скудные	2	6,7
Лейкоциты в уретре		от 10–20	2	6,7

У большинства пациенток (14–70 %) с уреаплазменной инфекцией наблюдались

признаки уретрита, с выявлением ДНК *Ur. urealyticum* из уретры у 6 (30 %) имелись симптомы цервицита с выявлением ДНК *Ur. urealyticum* из цервикального канала. Сочетания цервицита с уретритом у пациенток данной группы не встречалось. При уретрите губки уретры были гиперемированы, отёчны, выделения при массаже были слизистыми, у 6 (30 %) пациенток – скудными, у 8 (40 %) – умеренными. Пациентки жаловались на частое, умеренно болезненное мочеиспускание. При микроскопии отделяемого уретры лейкоцитоз составил: до 10 клеток в поле зрения – у 4 (20 %) женщин, от 10 до 20 – у 7 (35 %) и от 20 до 40 клеток в поле зрения – у 3 (15 %) пациенток (таблица 4, рисунок 5).

Таблица 4 – Клинические проявления воспалительного процесса УГТ с уреаплазменной инфекцией ($n = 20$)

Клинические проявления			абс.	%
Цервицит			6	30
Выделения из цервикального канала	Характер выделений	слизистые	5	25
		нет выделений	1	5
	Количество выделений	скудные	2	10
		умеренные	1	5
		обильные	2	10
Лейкоциты в цервикальном канале		до 10 в п. зр.	1	3,3
		от 10 до 20 в п. зр.	2	10
		от 20 до 40 в п. зр.	2	10
Уретрит			14	70
Выделения из уретры	Характер выделений	Слизистые	14	70
	Количество выделений	Скудные	6	30
		Умеренные	8	40
Лейкоциты в уретре		до 10 в п. зр.	4	20
		от 10 до 20 в п. зр.	7	35
		от 20 до 40 в п. зр.	3	15

Характерным симптомом цервицита были выделения из цервикального канала: преимущественно слизистые – у 5 (25 %), у 1 пациентки выделений из

цервикального канала не было, цервицит был представлен гиперемией, отёчностью цервикального канала и лейкоцитозом при микроскопии отделяемого цервикального канала. По характеру выделений: скудные – у 2 (10 %) женщин, умеренные – у 1 (5 %), обильные – у 2 (10 %) пациенток. При микроскопическом исследовании в отделяемом из цервикального канала лейкоциты были обнаружены: до 10 клеток в поле зрения – у 1 (3,3 %) женщины, от 10 до 20 – у 3 (15 %) и до 40 клеток в поле зрения – у 2 (10 %) пациенток. Клинически наблюдалась гиперемия наружного зева цервикального канала.

При обследовании женщин со смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией цервицит был констатирован у всех 60 (100 %) пациенток. Из цервикального канала *C. trachomatis* выявлены у 60 (100 %) пациенток, *Ur. urealyticum* – у 49 (81,7 %) женщин. У 55 (91,6 %) пациенток с цервицитом наблюдались слизистые выделения из цервикального канала. У 5 (8,3 %) пациенток выделений не было, но на фоне гиперемии и отёчности шейки матки у данных пациенток при микроскопии был констатирован лейкоцитоз до 40 клеток в поле зрения.

У 11 (18,3 %) пациенток был уретрит, у 3 (11,6 %) из них заболевание протекало без клинических симптомов уретрита. Симптомы уретрита, выявленные у 8 (13,3 %) женщин, представлены отёчностью и незначительной гиперемией губок наружного отверстия уретры. Субъективно пациентки отмечали дискомфорт в области уретры и учащённое мочеиспускание.

Сочетание цервицита и уретрита было у 11 (18,3 %) женщин. У 4 (6,7 %) пациенток выявлены ДНК *C. trachomatis* и *Ur. urealyticum* из уретры и из цервикального канала. У 7 (11,6 %) женщин из уретры методом ПЦР обнаружена ДНК *Ur. urealyticum*, при этом *C. trachomatis* у данных пациенток выявлены из цервикального канала (таблица 5, рисунок 5).

Таблица 5 – Клинические проявления воспалительного процесса УГТ у пациенток со смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией ($n = 60$)

Клинические проявления			абс.	%
Цервицит			60	100
Выделения из цервикального канала	Характер выделений	слизистые	55	91,6
		нет выделений	5	8,3
	Количество выделений	скудные	11	36,7
		умеренные	41	68,3
		обильные	8	13,3
		от 10 до 20 в п. зр.	59	53,6
		от 20 до 40 в п. зр.	40	36,3
		40 и более	11	10
Уретрит			11	18,3
Выделения из уретры	Характер выделений	слизистые	11	18,3
	Количество выделений	скудные	7	11,7
		умеренные	4	6,7
Лейкоциты в уретре		от 10 до 20 в п. зр.	2	3,3
		от 20 до 40 в п. зр.	9	15

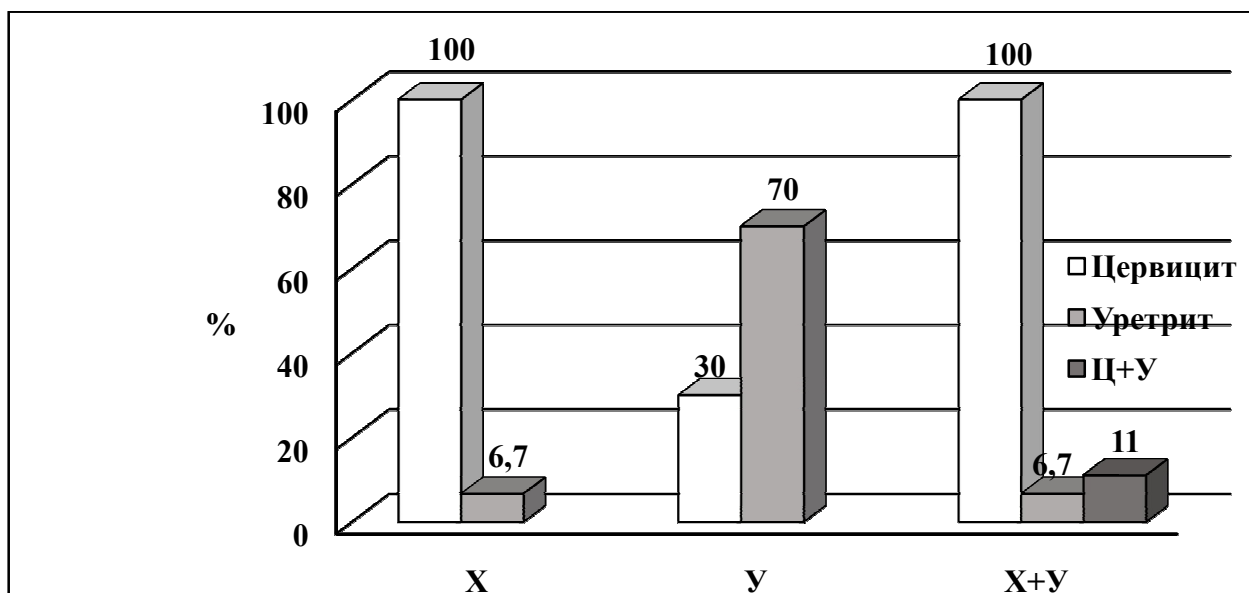


Рисунок 5 – Клинические проявления воспалительного процесса УГТ у женщин с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией

Таким образом, анализ клинической характеристики у женщин репродуктивного возраста с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции показал следующее:

- воспалительный процесс у 73,3 % женщин с хламидийной, у 86 % с уреаплазменной и у 88,4 % пациенток со смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией урогенитального тракта носил хронический характер с давностью заболевания от 2 месяцев до года;

- основной субъективный симптом при хламидийной инфекции был представлен жалобами на выделения из половых путей – у 15 (50 %) женщин; при смешанной хламидийной инфекции жалобы на выделения предъявляли 25 (41,6 %) женщин, при уреаплазменной моноинфекции пациентки предъявляли жалобы в основном на зуд и дискомфорт в области наружных половых органов – 6 (30 %);

- основным проявлением хламидийной инфекции был цервицит – у 30 (100 %), у 2 (6,7 %) женщин цервицит сопровождался уретритом. Сочетания цервицита и уретрита было у 2 (6,7 %) женщин, *C. trachomatis* у данных пациенток были выявлены из цервикального канала и из уретры.

- основным проявлением уреаплазменной инфекции явился уретрит (70 %), у 6 (30 %) пациенток – цервицит. Сочетание цервицита с уретритом у пациенток данной группы не встречалось. *Ur. urealyticum* выявлена: из уретры – у 14 (70 %) пациенток, из цервикального канала – у 6 (30 %);

- при смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции у всех 60 (100 %) пациенток был констатирован цервицит, у 11 (18,3 %) женщин цервицит сопровождался уретритом. Из цервикального канала выявлены: *C. trachomatis* – у 60 (100 %) пациенток, *Ur. urealyticum* – у 49 (81,7 %) женщин. Из уретры выявлены: *C. trachomatis* – у 4 (6,7 %), *Ur. urealyticum* – у 11 (18,3 %) пациенток. У 4 (6,7 %) женщин ДНК *C. trachomatis* и *Ur. urealyticum* выявлены из цервикального канала и из уретры.

3.3 Показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови женщин с хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией до лечения

Иммунологический ответ организма на наличие инфекции включает ряд механизмов клеточного и гуморального иммунитета и факторов неспецифической защиты. Одним из факторов неспецифической антимикробной защиты организма является фагоцитоз.

Прежде всего, нам необходимо было оценить показатели функциональной активности нейтрофилов. Выявить различия, если таковые имеются, существующие между группами больных и контрольной группой практически здоровых людей, а также произвести оценку между группами пациенток, получивших этиотропную и комбинированную с иммуностропными препаратами терапию.

В группах исследуемые показатели до лечения были сравнены между собой по критерию Манна – Уитни. Эти признаки, в основном, не имели различия, т. е. $p < 0,05$.

В таблице 6 представлены показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови женщин с хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией в сравнении с контрольной группой практически здоровых людей.

Таблица 6 – Показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови женщин с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией

Показатель	Контрольная группа (<i>n</i> = 30)	Группа больных ХИ (<i>n</i> = 30)	Группа больных У (<i>n</i> = 20)	Группа больных Х+У (<i>n</i> = 60)
ФИ (%)	64,87 ± 7,29	54,32 ± 7,64*	57,12 ± 10,52*	55,18 ± 9,73*
ФЧ	5,30 ± 1,83	5,11 ± 3,12	5,20 ± 1,94	4,95 ± 2,07
НСТ-сп. (%)	37,3 ± 6,27	35,51 ± 6,95	36,19 ± 4,94	35,54 ± 5,83
НСТ-инд. (%)	51,0 ± 6,26	44,38 ± 7,38*	44,28 ± 6,38*	45,24 ± 6,58*
Примечание: При анализе использовали критерий Манна – Уитни. <i>p</i> – уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения с группой контроля. * – <i>p</i> < 0,05.				

Анализ параметров ФАН показал, что у пациенток с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией отмечалась однонаправленная тенденция к снижению способности нейтрофилов к поглощению чужеродных веществ (ФИ) по сравнению с контрольной группой. Показатель ФЧ во всех группах был незначительно, но достоверно снижен.

Показатели метаболической активности в НСТ-тесте спонтанном и индуцированном, в сравнении с группой контроля, также имели тенденцию к снижению.

Проанализировав параметры ФАН до лечения у пациенток с хламидийной и уреаплазменной, а также смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией, можно сказать о слабой поглотительной и метаболической активности фагоцитарной системы, т. е. о сниженном ответе фагоцитов на наличие инфекции во всех группах (таблица 6).

3.4 Доля Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, в общем пуле Т-лимфоцитов и γ -интерферона в сыворотке крови у женщин с хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией до лечения

Известно, что при ХИ иммунный ответ связан с Т-лимфоцитами. В свою очередь, Т-лимфоциты являются продуцентами γ -интерферона – цитокина, который играет важную роль в течении ХИ и, соответственно, в выздоровлении. Поэтому целесообразно было провести оценку доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, и оценку количества этого цитокина в сыворотке крови.

Таблица 7 – Доля Тл-ИФ в общем пуле Т-лимфоцитов и уровень γ -ИФ в сыворотке крови у больных с УГИ

Показатели	Контрольная группа ($n = 30$)	Общая группа больных ($n = 110$)	Группа Х ($n = 30$)	Группа У ($n = 20$)	Группа Х+У ($n = 60$)
Тл-ИФ (%)	$4,34 \pm 1,94$	$4,88 \pm 3,73$	$4,93 \pm 2,57$	$4,50 \pm 4,26$	$4,35 \pm 2,52$
γ -ИФ (пг/мл)	$2,67 \pm 0,47$	$2,85 \pm 0,88$	$2,61 \pm 1,24$	$2,68 \pm 0,98$	$2,51 \pm 1,29$
Примечания: При анализе использовали критерий Манна – Уитни. p – уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения с группой контроля. * – $p < 0,05$.					

Из таблицы 7 видно, что при сравнении показателей γ -ИФ и доли Тл-ИФ все значения в общей группе больных до лечения достоверно не отличались от показателей группы здоровых людей ($p > 0,05$). При сравнении групп не выявлено никаких корреляционных зависимостей. Обращает на себя внимание то, что в сравнении с группой пациенток с хламидийной инфекцией, у пациенток со смешанной инфекцией присоединение к хламидиям уреаплазм не изменило иммунных показателей.

В связи с тем, что в общей группе больных значения до лечения достоверно не отличались от показателей группы здоровых людей, все пациентки (110 женщин) были разделены на 3 подгруппы, в зависимости от уровня показателей

Тл-ИФ и уровня γ -ИФ: подгруппа 1 – выше нормальных значений, подгруппа 2 – в пределах нормы и подгруппа 3 – ниже нормы, при этом уровень γ -ИФ соответствовал секреторной активности Т-лимфоцитов (рисунок 6, таблицы 8, 9 и 10).

Таблица 8 – Содержание Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, в общем пуле Т-лимфоцитов и уровень γ -ИФ в периферической крови у больных с хламидийной инфекцией УГТ

Показатели	Контрольная группа	1-я подгруппа ($n = 6$)	2-я подгруппа ($n = 6$)	3-я подгруппа ($n = 18$)
Тл-ИФ (%)	$4,34 \pm 1,94$	$8,04 \pm 3,14^*$	$4,03 \pm 1,57$	$1,17 \pm 0,76^*$
γ -ИФ (пг/мл)	$2,67 \pm 0,47$	$3,29 \pm 0,63^*$	$2,59 \pm 0,19$	$1,85 \pm 0,55^*$
Примечание: При анализе использовали критерий Манна – Уитни. p – уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения с группой контроля. * – $p < 0,05$				

Таблица 9 – Содержание Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, в общем пуле Т-лимфоцитов и уровень γ -ИФ в периферической крови у больных с уреоплазменной инфекцией УГТ

Показатели	Контрольная группа	1-я подгруппа ($n=4$)	2-я подгруппа ($n=16$)	3-я подгруппа ($n = 0$)
Тл-ИФ (%)	$4,34 \pm 1,94$	$7,59 \pm 3,26^*$	$4,15 \pm 1,07$	—
γ -ИФ (пг/мл)	$2,67 \pm 0,47$	$3,76 \pm 0,40^*$	$2,53 \pm 0,21$	—
Примечание: При анализе использовали критерий Манна – Уитни. p – уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения с группой контроля. * – $p < 0,05$				

Таблица 10 – Содержание Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, в общем пуле Т-лимфоцитов и уровень γ -ИФ в периферической крови у больных со смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией УГТ

Показатели	Контрольная группа	1-я подгруппа (<i>n</i> = 25)	2-я подгруппа (<i>n</i> = 13)	3-я подгруппа (<i>n</i> = 22)
Тл-ИФ (%)	4,34 ± 1,94	7,64 ± 2,98*	4,27 ± 1,07	1,05 ± 0,80*
γ -ИФ (пг/мл)	2,67 ± 0,47	3,59 ± 0,43*	2,64 ± 0,24	1,94 ± 0,52*

Примечание: При анализе использовали критерий Манна – Уитни. *p* – уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения с группой контроля. * – *p* < 0,05.

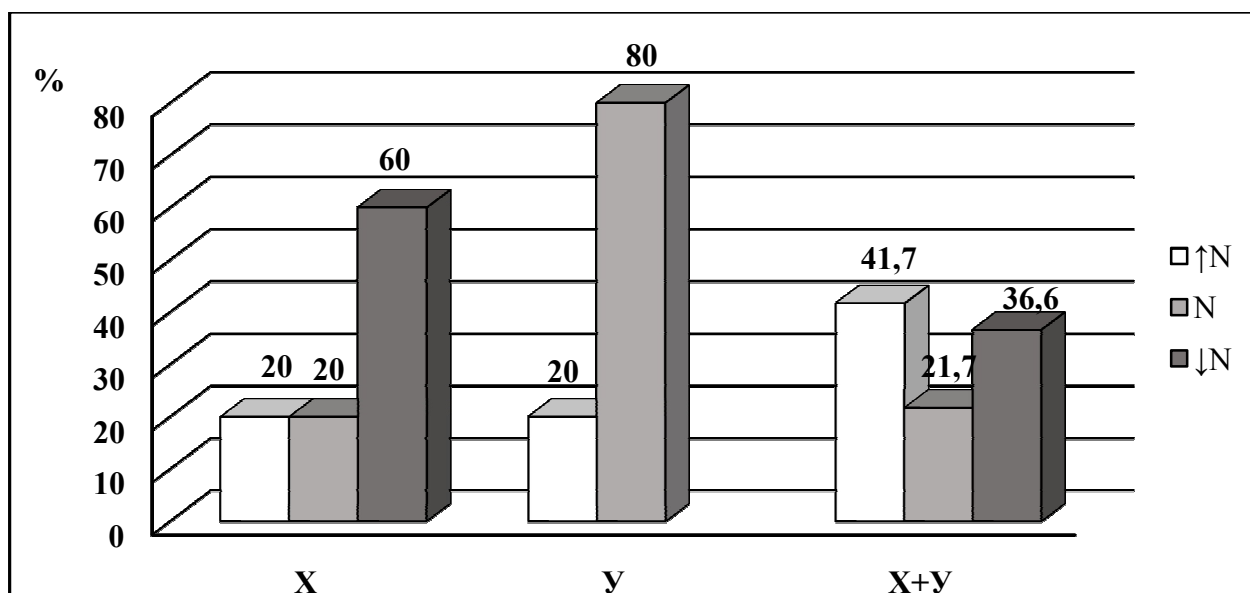


Рисунок 6 – Подгруппы пациенток в зависимости от уровня показателей Тл-ИФ и уровня γ -ИФ

При сравнении групп пациенток с группой здоровых лиц видно, что у большинства пациенток (70 чел., 63,6 %) реакция изучаемых показателей на присутствие возбудителя была в пределах нормы или повышенной. И только у 40 (36,4 %) из 110 женщин содержание Тл-ИФ и уровень γ -ИФ были значительно ниже нормы. Данные пациентки, с иммунологической точки зрения, представляли проблемную группу и, таким женщинам, с целью повышения

эффективности лечения, возможно назначение иммуностропных препаратов.

3.5 Терапевтическая эффективность лечения женщин с хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией

Следующим этапом работы стало определение эффективности лечения. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путём, лечение хламидийной и уреаплазменной инфекцией проводится одинаковыми антибактериальными препаратами, а именно, джозамицином и доксициклина моногидратом, в связи с этим пациенткам (из 110 – 90 женщин с монохламидийной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией, 20 – с уреаплазменной инфекцией) методом случайной выборки, было назначено лечение.

Из 90 (81,8 %) женщин с монохламидийной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией:

- 50 (45,5 %) пациенток с нормальными и повышенными иммунологическими показателями до лечения получали: джозамицин – 20 (18,2 %) и доксициклина моногидрат – 30 (27,3 %) пациенток;

- 20 (18,2 %) пациенток со сниженными значениями доли Тл-ИФ и уровня γ -ИФ до лечения: 10 (9,1 %) женщин получали джозамицин, 10 (9,1 %) – доксициклина моногидрат.

- 20 (18,2 %) женщинам со сниженными до лечения исследуемыми показателями к основному лечению доксициклина моногидратом был назначен иммуностропный препарат меглумина акридонатацетат.

При уреаплазменной моноинфекции у пациенток до лечения показатели доли Тл-ИФ и уровня γ -ИФ были повышенными или в пределах нормальных значений, поэтому группу с низкими показателями составили только женщины с хламидийной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией.

Для лечения уреаплазменной инфекции из 20 (18,2 %) женщин 10 (9,1 %) человек получали джозамицин, 10 (9,1 %) – доксициклина моногидрат.

Анализ эффективности лечения джозамицином показал, что элиминация *C. trachomatis* произошла у 100 % больных (12 – с хламидийной инфекцией и 18 – со смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией). Элиминация *Ur. urealyticum* составила 88,9 % (у 16 из 18 пациенток со смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией) (рисунок 7).

Эффективность лечения доксициклина моногидратом в общей группе пациенток с хламидийной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией также была высокой. Элиминация *C. trachomatis* наступила у 97,5 % (у 39 из 40) пациенток, *Ur. urealyticum* – у 85,7 % (у 24 из 28 пациенток) (рисунок 7).

Элиминация *C. trachomatis* в группе пациенток, получавших доксициклина моногидрат в комбинации с меглумина акридоацетатом, была ниже и составила 95 % (у 19 из 20), а элиминация *Ur. urealyticum* не превысила таковую при монотерапии доксициклина моногидратом и составила 85,7 % (у 12 из 14 пациенток) (рисунок 7).

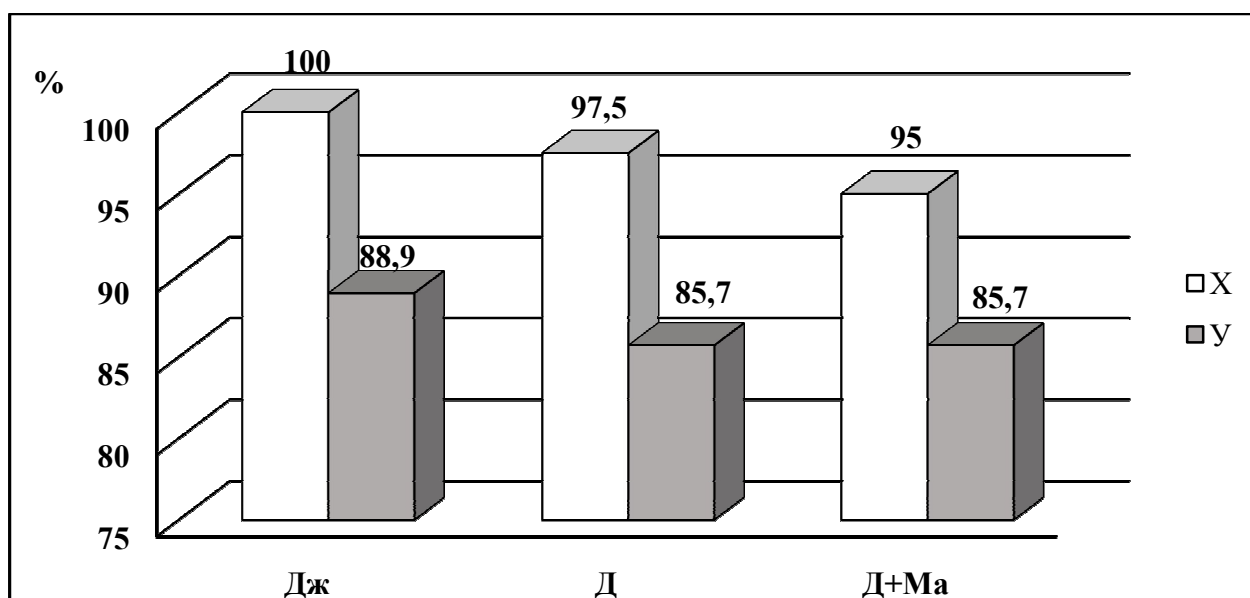


Рисунок 7 – Элиминация *C. trachomatis* и *Ur. urealyticum* в группе пациенток с хламидийной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией, в зависимости от проведённой терапии ($n = 90$)

Элиминация в группе пациенток с уреаплазменной инфекцией при лечении доксициклина моногидратом составила 100 % (у 10 из 10 женщин), при лечении джозамицином – 90 % (у 9 из 10 женщин). У 1 пациентки симптомы уретрита регрессировали, но в отделяемом уретры методом ПЦР обнаружена ДНК *Ur. urealyticum*. Через 2 недели *Ur. urealyticum* не обнаружена, симптомов воспаления не выявлено.

Анализ этиотропного лечения показал практически одинаковую эффективность двух антибактериальных препаратов, а также показано, что элиминация хламидий и уреаплазм в группе, где пациентки получали комбинированную терапию, не зависела от добавления иммуотропного препарата. Больших различий между элиминацией в процессе монотерапии доксициклина моногидратом и комбинированной терапии с иммуотропным препаратом меглумина акридонацетатом не установлено. Элиминация хламидий при лечении доксициклина моногидратом составила 97,5 %, а при комбинированной терапии – 95 %. Элиминация уреаплазм была одинаковой – 85,7 % (рисунок 7).

Для более наглядной иллюстрации результатов лечения в трёх группах пациенток, получивших джозамицин, доксициклина моногидрат и доксициклина моногидрат с меглумина акридонацетатом, представлена схема взаимной близости (удалённости) исследуемых групп больных, составленная на основе расчётов в дискриминантном анализе с использованием меры Махалобиса (рисунок 8). В данном случае, чем больше расстояние Махалобиса между признаками «до» и «после» лечения, тем выше эффективность лечения, при контроле клинических признаков [58].

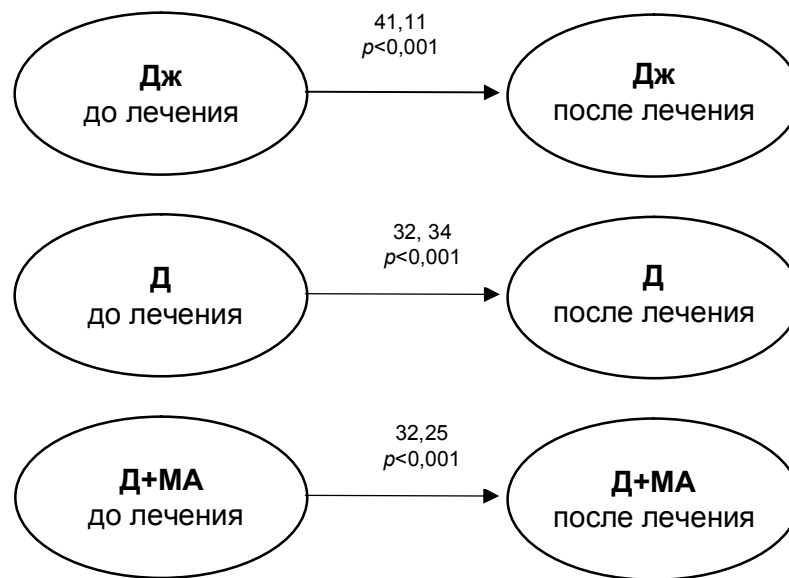


Рисунок 8 – Схема взаимной близости (удалённости) групп до и после лечения по квадрату расстояния Махаланобиса

Наибольшее расстояние квадрата Махаланобиса (41,11) констатировано у группы пациенток, получивших джозамицин, это говорит о наибольшей эффективности данного варианта лечения. В группах, получивших доксициклин и комбинированную терапию, значения оказались практически равными (32,34 и 32,25). В настоящем исследовании добавление к основному лечению иммуностропного препарата не повысило эффективности лечения.

3.6 Динамика показателей функциональной активности нейтрофилов периферической крови в процессе трёх вариантов лечения женщин с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией

Проведён анализ показателей ФАН периферической крови в динамике этиотропной терапии в каждой из трёх групп (Дж, Д, Д + МА).

После проведения этиотропной терапии джозамицином наблюдалось повышение всех показателей функциональной активности нейтрофилов: ФИ – с $55,36 \pm 8,74$ до $66,24 \pm 7,76$, ФЧ – с $5,61 \pm 2,16$ до $6,89 \pm 2,26$, НСТ-сп. – с $34,86 \pm 7,06$ и до $44,10 \pm 7,46$, НСТ-инд. – с $43,47 \pm 7,42$ до $51,06 \pm 9,48$ (таблица 11).

Таблица 11 – Показатели ФАН периферической крови женщин, получавших джозамицином ($n = 40$)

Группы	ФИ (%)	ФЧ	НСТ-сп. (%)	НСТ-инд. (%)
Контрольная группа ($n = 30$)	$64,87 \pm 7,29$	$5,30 \pm 1,83$	$37,3 \pm 6,27$	$51,0 \pm 6,26$
Группа Дж до лечения ($n = 40$)	$55,36 \pm 8,74$	$5,61 \pm 2,16$	$34,86 \pm 7,06$	$43,47 \pm 7,42$
Группа Дж после лечения ($n = 40$)	$66,24 \pm 7,76^*$	$6,89 \pm 2,26^*$	$44,10 \pm 7,46^*$	$51,06 \pm 9,48^*$
Примечания: при анализе использовали критерий Манна – Уитни. p – уровень статистической значимости при сравнении показателей до и после лечения. $^* - p < 0,05$				

После лечения в группе пациенток, получавших монотерапию доксициклина моногидратом, все показатели оставались практически на прежнем уровне (таблица 12).

Таблица 12 – Показатели ФАН периферической крови женщин, получавших монотерапию доксициклина моногидратом ($n = 50$)

Группы	ФИ (%)	ФЧ	НСТ-сп. (%)	НСТ-инд. (%)
Контрольная группа ($n = 30$)	$64,87 \pm 7,29$	$5,30 \pm 1,83$	$37,3 \pm 6,27$	$51,0 \pm 6,26$
Группа Д до лечения ($n = 50$)	$56,29 \pm 9,43$	$4,86 \pm 2,08$	$36,55 \pm 6,54$	$44,26 \pm 6,25$
Группа Д после лечения ($n = 50$)	$56,35 \pm 10,16$	$4,90 \pm 2,09$	$37,04 \pm 6,19$	$44,25 \pm 6,66$
Примечания: при анализе использовали критерий Манна – Уитни. p – уровень статистической значимости при сравнении показателей до и после лечения. $^* - p < 0,05$				

В группе больных, получавших доксициклина моногидрат с меглумина акридонацетатом ($n = 20$), показатели функциональной активности нейтрофилов после лечения не имели положительной динамики и оставались практически на прежнем уровне (таблица 13, рисунки 9 и 10).

Таблица 13 – Показатели ФАН периферической крови женщин, получавших комбинированную терапию доксициклина моногидратом с меглумина акридонацетатом ($n = 20$)

Группы	ФИ (%)	ФЧ	НСТ-сп. (%)	НСТ-инд. (%)
Контрольная группа ($n = 30$)	$64,87 \pm 7,29$	$5,30 \pm 1,83$	$37,3 \pm 6,27$	$51,0 \pm 6,26$
Группа Д+МА до лечения ($n = 20$)	$55,48 \pm 11,54$	$5,26 \pm 2,93$	$36,19 \pm 4,94$	$44,28 \pm 6,38$
Группа Д+МА после лечения ($n = 20$)	$54,22 \pm 12,37$	$5,29 \pm 1,66$	$36,28 \pm 5,92$	$44,18 \pm 6,63$
Примечания: при анализе использовали критерий Манна – Уитни. p – уровень статистической значимости при сравнении показателей до и после лечения. * – $p < 0,05$				

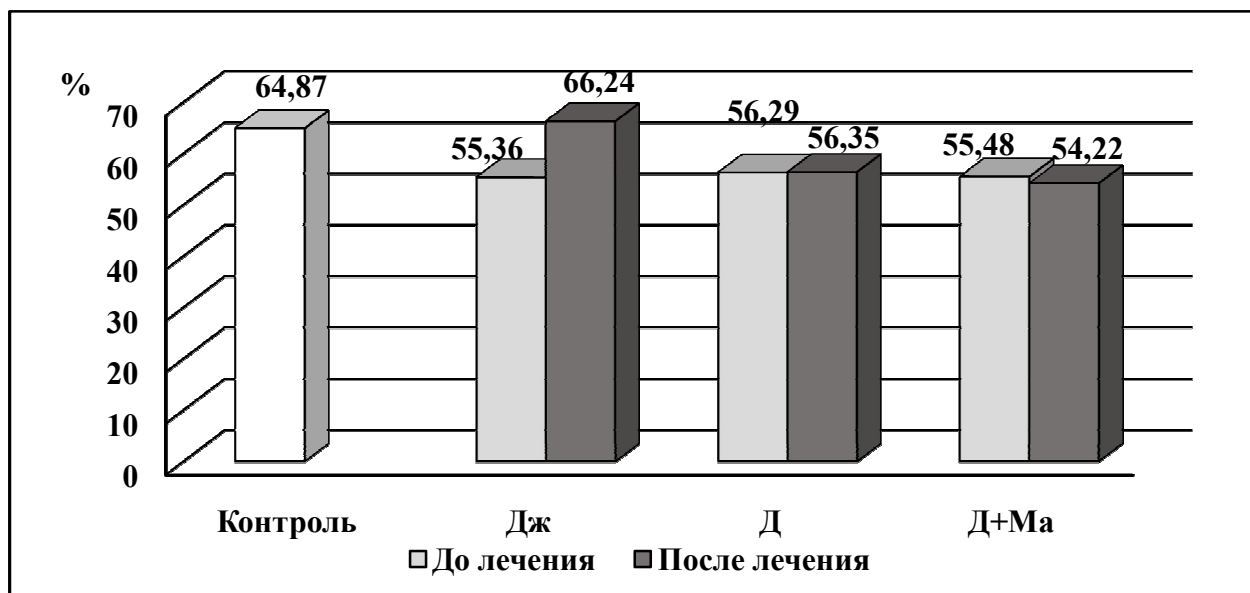


Рисунок 9 – Изменение ФИ в процессе лечения урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции в сравнении с группой контроля

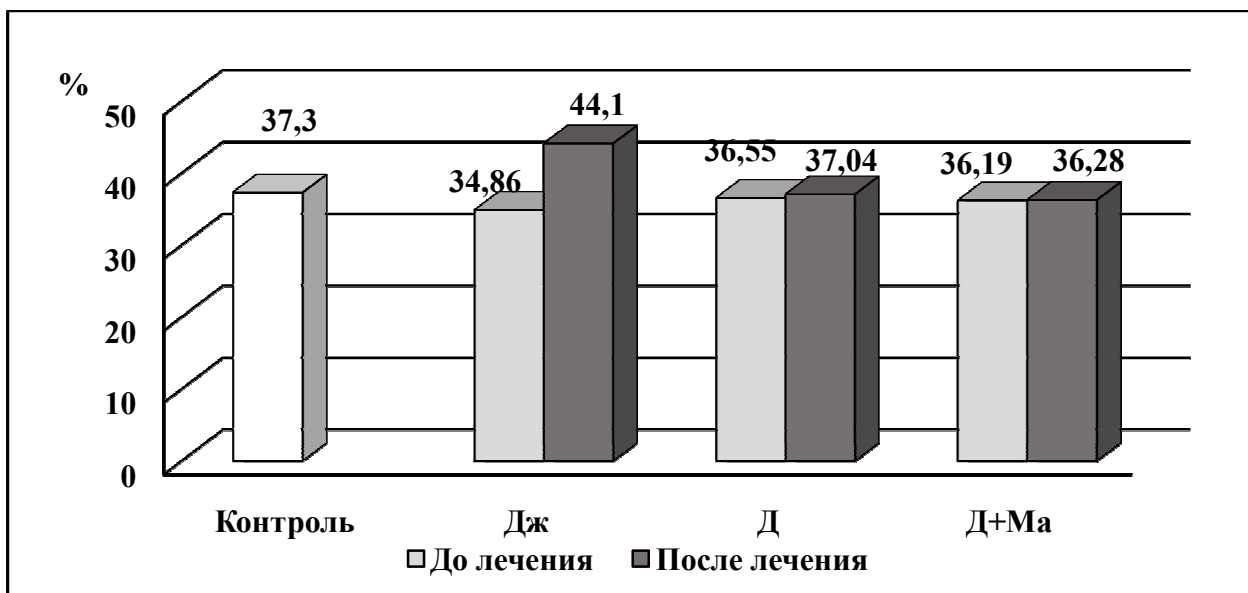


Рисунок 10 – Изменение НСТ-сп. в процессе лечения урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции в сравнении с группой контроля

Результат данного исследования показал, что под действием джозамицина и доксициклина моногидрата показатели функциональной активности нейтрофилов улучшились. При сравнительном анализе монотерапии джозамицином и доксициклина моногидратом показатели ФАН значительно увеличились в группе больных, получавших джозамицин. При добавлении к этиотропному лечению иммуностропного препарата, исследуемые параметры достоверных изменений не претерпели. При этом процент элиминации возбудителей в трёх группах был практически одинаковым.

При одинаковой эффективности лечения доксициклина моногидратом и доксициклина моногидратом в сочетании с меглума акридонатацетатом, добавление иммуностропного препарата не оказало влияния на улучшение показателей функциональной активности фагоцитов, то есть комбинация доксициклина моногидрата с меглума акридонатацетатом не является рациональной.

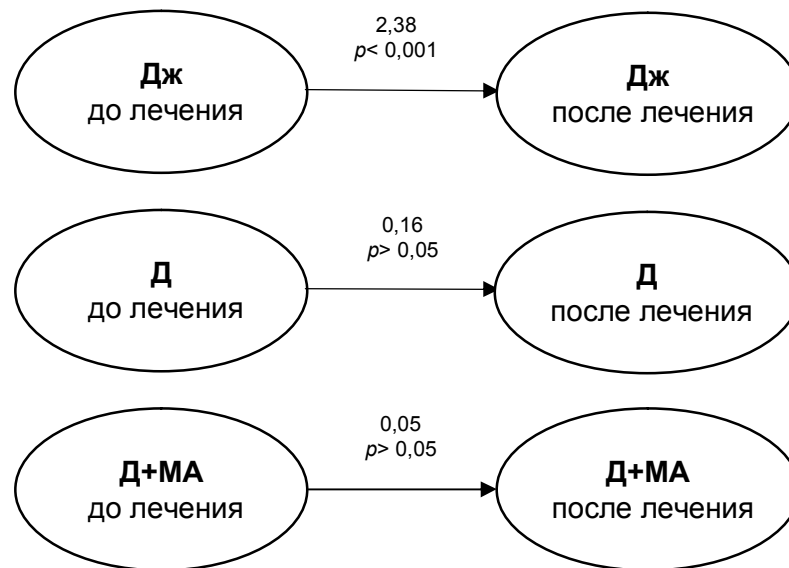


Рисунок 11 – Схема взаимной близости (удалённости) показателей ФАН до и после лечения джозамицином, доксициклина моногидратом и доксициклина моногидратом с меглумина акридонацетатом по квадрату расстояния Махаланобиса

Из приведённой схемы следует, что гораздо большее расстояние квадрата Махаланобиса имеется у группы женщин, получавших джозамицин, по сравнению с двумя другими группами, то есть эффективность этого лечения выше по сравнению с эффективностью двух других вариантов лечения (рисунок 11).

При сравнении группы Д с группой Д + МА, расстояние квадрата Махаланобиса оказалось практически одинаковым (0,16 при лечении доксициклина моногидратом и 0,05 при комбинированном лечении). Также обращает на себя внимание то, что в группе, где пациентки получали монотерапию доксициклина моногидратом, расстояние квадрата Махаланобиса больше, чем в группе получивших доксициклина моногидрат с меглумина акридонацетатом. На основании схемы, можно сделать вывод, что добавление иммуномодулятора не оказало влияния на динамику показателей функциональной активности нейтрофилов.

3.7 Динамика доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, в общем пуле Т-лимфоцитов периферической крови, и уровня γ -ИФ в сыворотке крови женщин в процессе трёх вариантов лечения

Проведённый нами анализ изменения показателей Тл-ИФ и уровня γ -ИФ после лечения джозамицином ($n = 40$) показал достоверное повышение показателей во всех подгруппах пациенток. Доля Тл-ИФ повысилась: в подгруппе 1 – в 1,5 раза, в подгруппе 2 – в 2,5 раза, в подгруппе 3 – в 5 раз. Уровень γ -ИФ также повысился: в подгруппе 1 – в 1,5 раза, в подгруппе 2 – в 2,2 раза, в подгруппе 3 – в 1,4 раза (таблица 14).

Таблица 14 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения джозамицином

Показатели	Контрольная группа ($n = 30$)	Подгруппа 1 ($n = 13$)	Подгруппа 2 ($n = 17$)	Подгруппа 3 ($n = 10$)
Тл-ИФ (%) до лечения	$4,34 \pm 1,94$	$7,26 \pm 1,46^*$	$4,21 \pm 0,87^*$	$0,86 \pm 0,65^*$
Тл-ИФ (%) после лечения	—	$10,18 \pm 2,56^{**}$	$9,89 \pm 2,11^{**}$	$4,29 \pm 0,96$
Тл-ИФ (%) на контроле излеченности	—	$5,48 \pm 1,63^{***}$	$4,78 \pm 1,12$	$4,42 \pm 0,97^{***}$
γ -ИФ (пг/мл) до лечения	$2,67 \pm 0,47$	$4,08 \pm 1,09^*$	$2,57 \pm 0,17^*$	$2,02 \pm 0,33^*$
γ -ИФ (пг/мл) после лечения	—	$6,28 \pm 0,79^{**}$	$5,61 \pm 0,54^{**}$	$2,84 \pm 0,56$
γ -ИФ (пг/мл) на контроле излеченности	—	$3,12 \pm 0,74^{***}$	$3,14 \pm 0,39^{***}$	$2,86 \pm 0,42^{***}$
Примечание: сравнение проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. * – достоверные различия между сравниваемыми величинами $p < 0,05$: * – различия между значениями до лечения и после лечения; ** – различия между значениями после лечения и на контроле излеченности; *** – различия между значениями до лечения и контролем излеченности.				

На контроле излеченности через 4 недели показатели Тл-ИФ и γ -ИФ снизились до пределов нормальных значений (таблица 14).

Исследуемые параметры в подгруппах 1 и 2 были в пределах нормы или

повышены, однако, все исследуемые показатели после этиотропного лечения джозамицином повысились, что указывает на наличие иммуномодулирующего эффекта джозамицина. Через 4 недели после окончания лечения показатели снизились до значений нормы.

Особый интерес представляет 3-я подгруппа больных, у которых изначально отмечалось снижение доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, а также и сам уровень γ -ИФ в сыворотке крови был понижен, что говорило о недостаточности функциональной активности этой системы. Однако, при монотерапии джозамицином эти параметры, как и сниженные до лечения показатели функциональной активности нейтрофилов, значительно улучшились после лечения, повысившись до показателей контрольной группы, и сохранялись на этом уровне через 4 недели после окончания лечения при проведении контроля излеченности (таблица 14, рисунки 12 и 13).

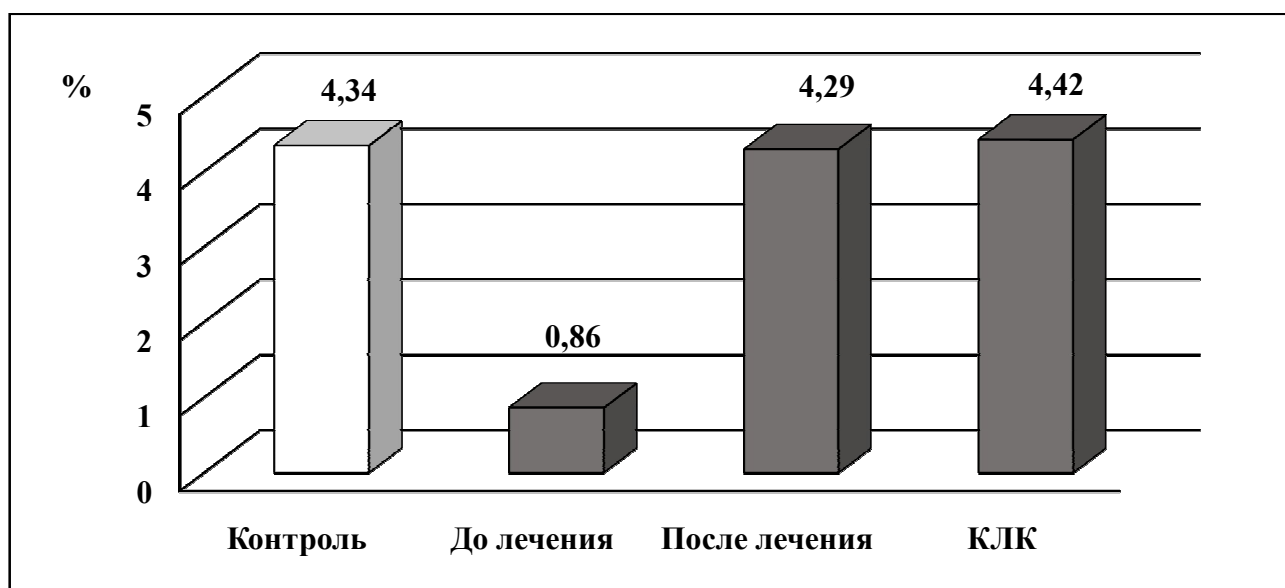


Рисунок 12 – Доля Тл-ИФ в общем пуле Тл в динамике лечения пациенток джозамицином со сниженными до лечения уровнем Тл-ИФ и γ -ИФ (%)

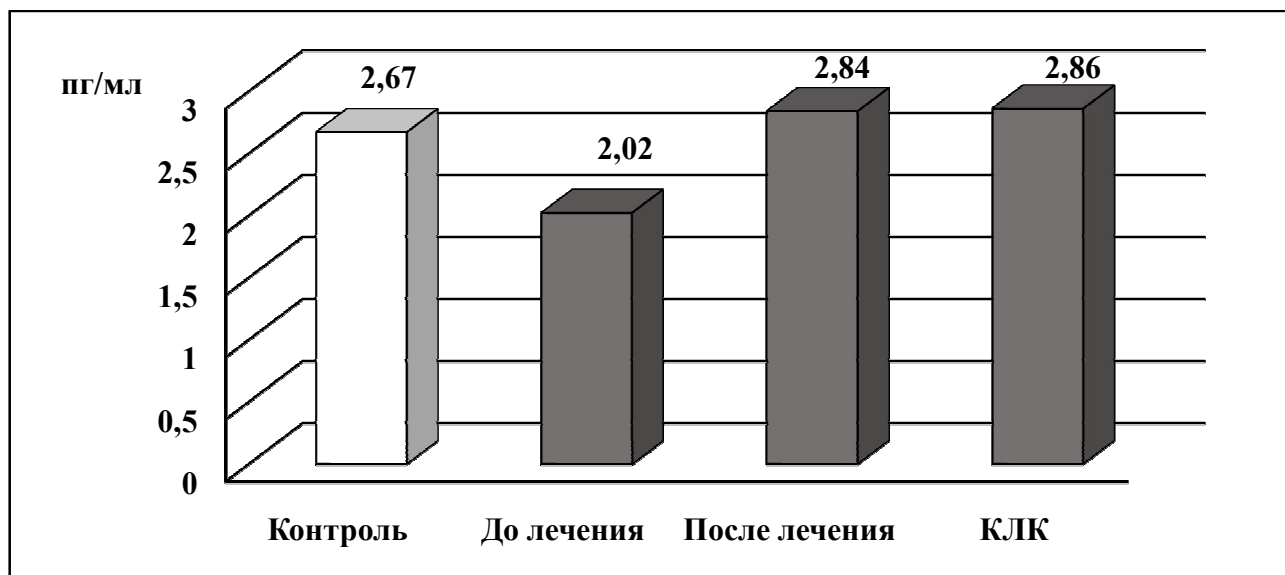


Рисунок 13 – Уровень γ -ИФ в сыворотке крови в динамике лечения пациенток джозамицином со сниженными до лечения уровнем Тл-ИФ и γ -ИФ (пг/мл)

Оба исследуемых показателя в трёх подгруппах пациенток после лечения джозамицином повысились. Причём, в подгруппе, где значения до лечения были выше нормы, на контроле излеченности они снизились, а в подгруппе, где значения были ниже нормы, они повысились до нормальных и оставались в этих пределах.

После элиминации хламидий и уреоплазм продукция интерферона начинала снижаться, но до пределов нормальных значений, т.е. джозамицин стимулирует не только положительную динамику иммунных показателей, но и способен удерживать их в нормальных пределах, что является важным аспектом в профилактике образования aberrantных форм *C. trachomatis*, так как известно, что низкие дозы γ -интерферона могут привести к персистенции.

Динамика показателей доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, в общем пуле Т-лимфоцитов периферической крови и уровня γ -ИФ в сыворотке крови позволила нам заключить, что джозамицин способен положительно влиять на клетки иммунного звена и обладает иммуномодулирующим действием.

Анализ исследуемых параметров пациенток, получавших лечение джозамицином, показал, что в подгруппе 2 оба показателя после лечения и на

контроле излеченности практически не изменились. В подгруппе 1 оба показателя, повышенные до лечения, после лечения снизились до нормальных и на этом же уровне оставались на контроле излеченности. В подгруппе 3 оба показателя после лечения и на контроле излеченности оставались практически на одном уровне (таблица 15, рисунки 14 и 15).

Таблица 15 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе монотерапии доксициклина моногидратом

Показатели	Контрольная группа ($n = 30$)	Подгруппа 1 ($n = 22$)	Подгруппа 2 ($n = 18$)	Подгруппа 3 ($n = 10$)
Тл-ИФ (%) до лечения	$4,34 \pm 1,94$	$8,06 \pm 2,65^{***}$	$3,46 \pm 1,42$	$1,26 \pm 1,03$
Тл-ИФ (%) после лечения	—	$4,63 \pm 0,92$	$3,48 \pm 1,31$	$1,32 \pm 1,22$
Тл-ИФ (%) на контроле излеченности	—	$4,16 \pm 0,91^{***}$	$3,49 \pm 1,20$	$1,31 \pm 1,14$
γ -ИФ (пг/мл) до лечения	$2,67 \pm 0,47$	$3,94 \pm 0,55^*$	$2,69 \pm 0,16$	$2,01 \pm 0,28$
γ -ИФ (пг/мл) после лечения		$2,89 \pm 0,54$	$2,64 \pm 0,34$	$2,04 \pm 0,52$
γ -ИФ (пг/мл) на контроле излеченности		$2,85 \pm 0,57^{***}$	$2,63 \pm 0,27$	$2,05 \pm 0,33$
Примечание: сравнение проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. * – достоверные различия между сравниваемыми величинами $p < 0,05$: * – различия между значениями до лечения и после лечения; ** – различия между значениями после лечения и на контроле излеченности; *** – различия между значениями до лечения и контролем излеченности.				

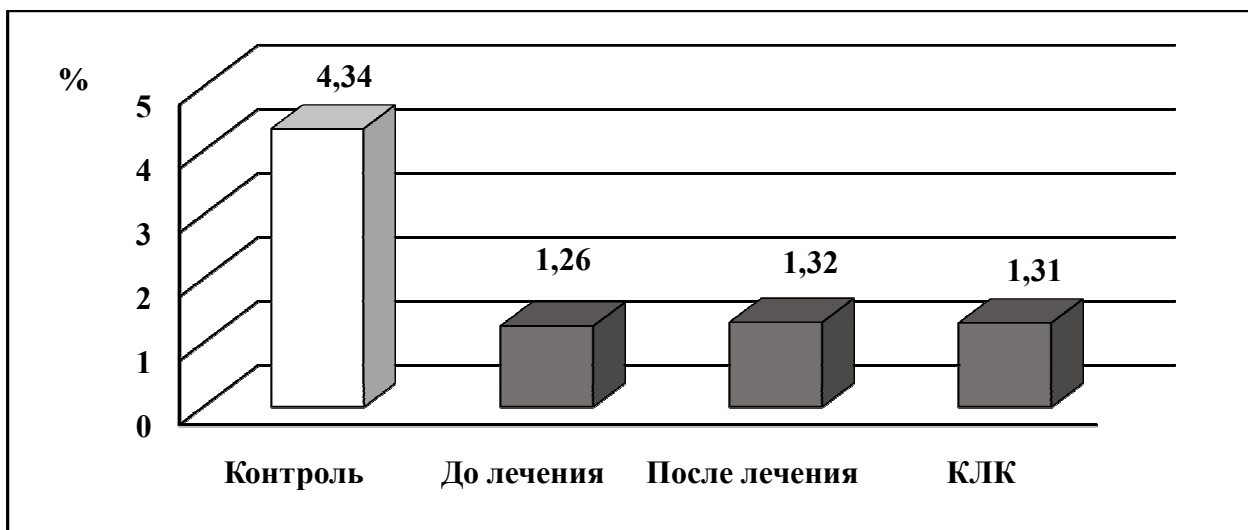


Рисунок 14 – Доля Тл-ИФ в общем пуле Тл в динамике лечения пациенток доксициклина моногидратом со сниженными до лечения уровнями Тл-ИФ и γ -ИФ (%)

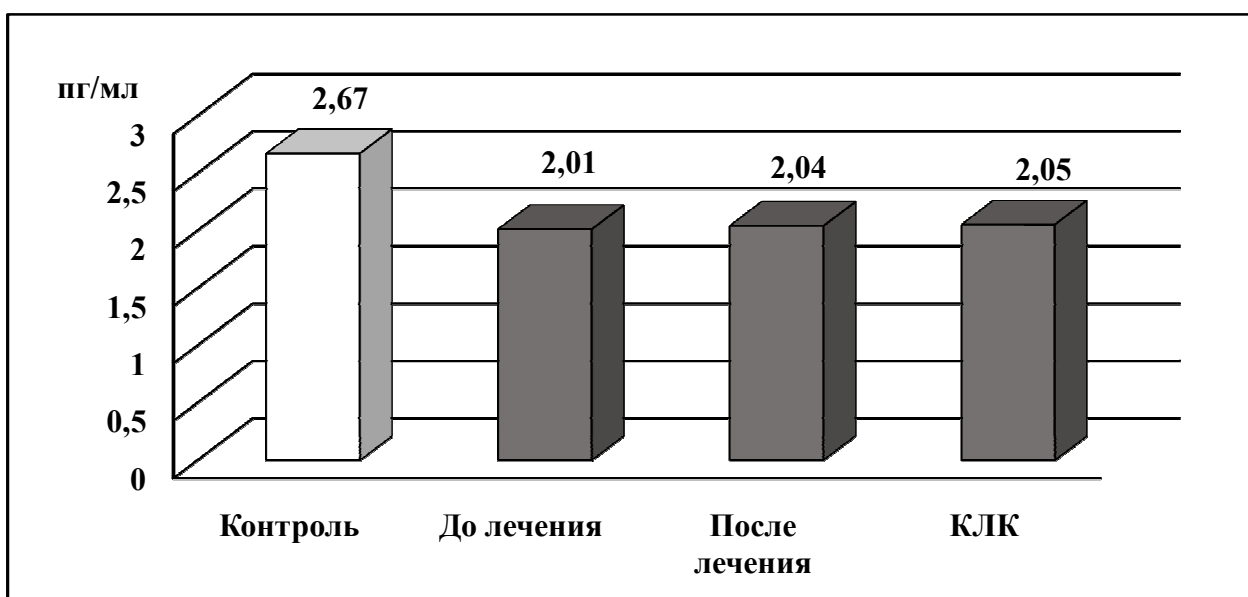


Рисунок 15 – Уровень γ -ИФ в сыворотке крови в динамике лечения пациенток доксициклина моногидратом со сниженным до лечения уровнем Тл-ИФ и γ -ИФ (пг/мл)

Проанализировав динамику иммунологических показателей в группе пациенток, получавших доксициклина моногидрат, можно сказать, что данный

препарат, в отличие от джозамицина, не обладает иммуномодулирующим эффектом. При высокой терапевтической эффективности этого препарата оба показателя после лечения практически не изменились у 28 (56 %) из 50 больных.

Анализ изучаемых параметров в группе пациенток с низким уровнем доли Тл-ИФ и γ -ИФ до лечения, получавших доксициклина моногидрат в комбинации с меглумина акридонацетатом, показал, что после лечения и на контроле излеченности отмечено повышение доли Тл-ИФ и γ -ИФ. Разница степени увеличения этих параметров такова: доля Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, возросла в 1,9 раза после лечения и в 1,6 раза через 4 недели после окончания лечения. Но обращает на себя внимание, что, несмотря на положительную динамику со стороны Тл-ИФ, уровень γ -ИФ в сыворотке крови увеличился только в 1,3 раза после лечения и в 1,2 раза на контроле излеченности (таблица 16, рисунки 16 и 17).

Таблица 16 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе комбинированного лечения доксициклина моногидратом и меглумина акридонацетатом

Показатели	Контрольная группа (<i>n</i> = 30)	Подгруппа 3 (<i>n</i> = 20)
Тл-ИФ (%) до лечения	4,34 ± 1,90	1,12 ± 0,61*
Тл-ИФ (%) после лечения	—	2,18 ± 0,82**
Тл-ИФ (%) на контроле излеченности	—	3,54 ± 1,09***
γ -ИФ (пг/мл) до лечения	2,67 ± 0,47	1,89 ± 0,56*
γ -ИФ (пг/мл) после лечения	—	2,53 ± 0,45**
γ -ИФ (пг/мл) на контроле излеченности	—	2,97 ± 0,34***
Примечание: сравнение проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. * – достоверные различия между сравниваемыми величинами $p < 0,05$: * – различия между значениями до лечения и после лечения; ** – различия между значениями после лечения и на контроле излеченности; *** – различия между значениями до лечения и контролем излеченности		

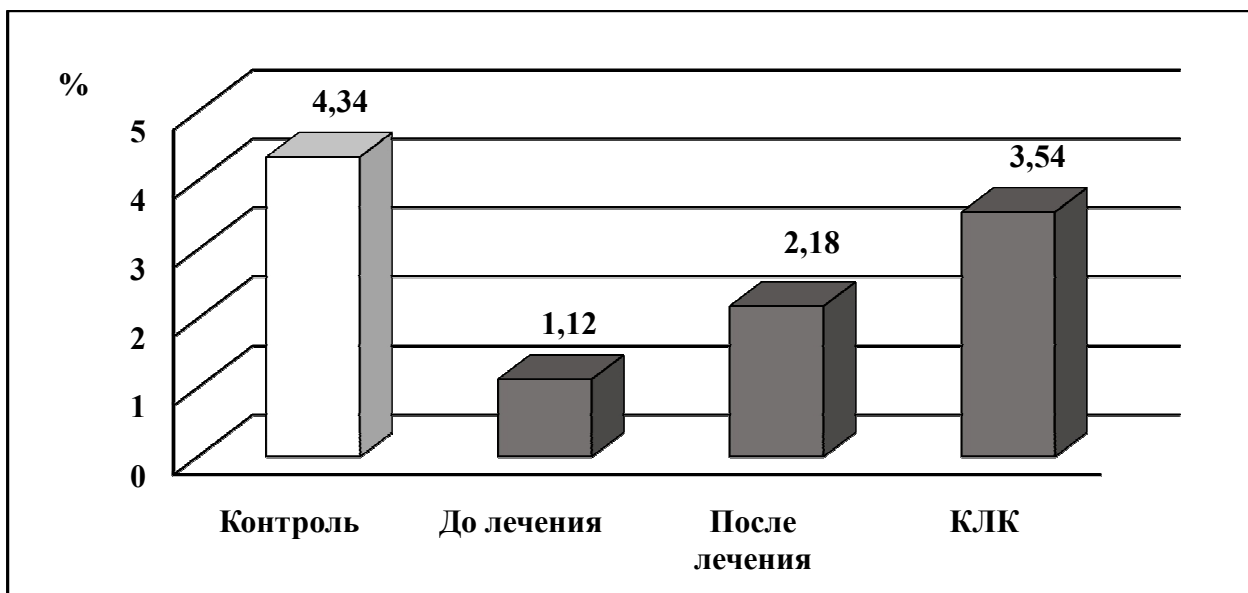


Рисунок 16 – Доля Тл-ИФ в общем пуле Тл в динамике лечения пациенток доксициклина моногидратом с меглумина акридонацетатом со сниженными до лечения уровнем Тл-ИФ и γ -ИФ (%)

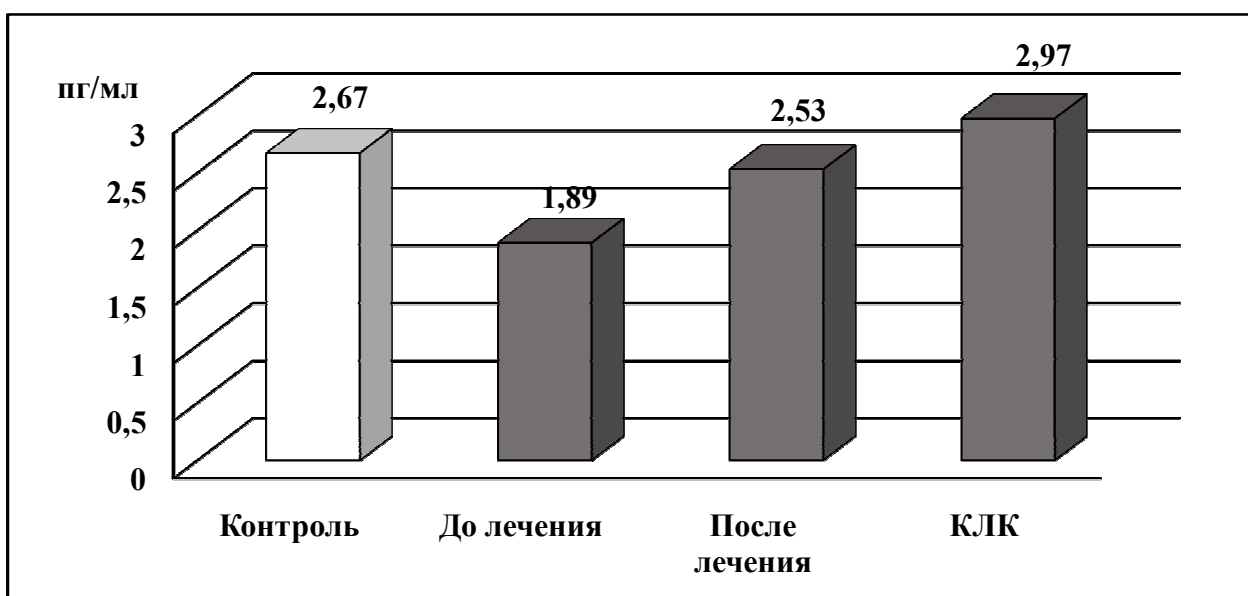


Рисунок 17 – Уровень γ -ИФ в сыворотке крови в динамике лечения пациенток доксициклина моногидратом с меглумина акридонацетатом со сниженными до лечения уровнем Тл-ИФ и γ -ИФ (пг/мл)

При комбинированной терапии УГХ в подгруппе, где показатели до лечения низкие, после лечения они незначительно повышаются, элиминация уже

наступила, а интерферон продолжает вырабатываться и достигает максимального повышения много позже, в чём уже нет необходимости.

Т-лимфоциты, вырабатывающие γ -ИФ, адекватно отреагировали на действие меглума акридонацетата, повысив выработку этого цитокина, но эта реакция практически ничего не дала для процесса элиминации.

Анализ доли Тл-ИФ и уровня γ -ИФ в сыворотке крови в динамике лечения пациенток со сниженными параметрами до лечения показал, что при лечении джозамицином доля Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, повысилась в 5 раз после лечения и не изменилась на клинико-лабораторном контроле, соответственно улучшился и показатель уровня γ -ИФ – в 1,5 раза после лечения и сохранялся практически на этом уровне на клинико-лабораторном контроле. В сравнении с джозамицином, при лечении доксициклина моногидратом в подгруппе 3 доля Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, и уровень γ -ИФ практически не изменились после лечения и на контроле излеченности. Значения исследуемых показателей после комбинированной с меглума акридонацетатом терапии изменились: доля Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, повысилась в 1,9 раза после лечения и ещё в 1,6 раза – на контроле излеченности, уровень γ -ИФ повысился в 1,3 раза после лечения и в 1,2 раза – на клинико-лабораторном контроле.

Из приведённого анализа следует, что при лечении джозамицином исследуемые иммунные показатели значительно улучшились. Присоединение меглума акридонацетата к этиотропному лечению, с целью усиления иммунного ответа организма человека, не повысило эффективности лечения.

3.8 Динамика доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ в общем пуле Т-лимфоцитов периферической крови и уровня γ -ИФ в сыворотке крови в процессе лечения в группах женщин, разделённых по этиологическому признаку: с хламидийной, уреаплазменной и сочетанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией

В настоящем исследовании особый интерес заключается в воздействии лекарственных препаратов на изменение иммунологических показателей. Пациентки с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией лечение получали по одному из трёх вариантов (джозамицином, доксициклина моногидратом и доксициклина моногидратом с меглумина акридоацетатом).

Следующим этапом данного исследования стало изучение динамики показателей Тл-ИФ и уровня γ -ИФ в процессе лечения в группах женщин, разделённых по этиологическому признаку.

Пациентки с хламидийной инфекцией с показателями Тл-ИФ и уровня γ -ИФ выше нормы сформировали подгруппу 1.1, в пределах нормы – подгруппу 1.2, ниже нормы – подгруппу 1.3.

Пациентки с уреаплазменной инфекцией с показателями Тл-ИФ и уровня γ -ИФ выше нормы составили подгруппу 2.1, в пределах нормы – подгруппу 2.2. Женщин с низкими показателями Тл-ИФ и уровня γ -ИФ с уреаплазменной инфекцией не было.

Пациентки с хламидийно-уреаплазменной инфекцией с показателями Тл-ИФ и уровня γ -ИФ выше нормы составили подгруппу 3.1, в пределах нормы – подгруппу 3.2, ниже нормы – подгруппу 3.3.

Таблица 17 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения ХИ джозамицином

Показатели	Контрольная группа ($n = 30$)	Подгруппа 1.1 (ДЖ) ($n = 3$)	Подгруппа 1.2 (ДЖ) ($n = 3$)	Подгруппа 1.3 (ДЖ) ($n = 6$)
Тл-ИФ (%) до лечения	$4,34 \pm 1,94$	$8,11 \pm 1,87^*$	$4,36 \pm 0,91^*$	$0,91 \pm 0,55^*$
Тл-ИФ (%) после лечения	—	$12,05 \pm 2,08^{**}$	$10,04 \pm 4,06^{**}$	$4,19 \pm 0,91$
Тл-ИФ (%) на контроле излеченности	—	$6,05 \pm 1,63^{***}$	$4,96 \pm 1,18^{***}$	$4,52 \pm 0,94^{***}$
γ -ИФ (пг/мл) до лечения	$2,67 \pm 0,47$	$4,31 \pm 0,84^*$	$2,66 \pm 0,23^*$	$2,13 \pm 0,43^*$
γ -ИФ (пг/мл) после лечения	—	$6,38 \pm 0,83^{**}$	$5,70 \pm 0,44^{**}$	$2,93 \pm 0,64$
γ -ИФ (пг/мл) на контроле излеченности	—	$3,11 \pm 0,86^{***}$	$3,06 \pm 0,42^{***}$	$2,99 \pm 0,52^{***}$
Примечание: сравнение проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. * – достоверные различия между сравниваемыми величинами $p < 0,05$; * – различия между значениями до лечения и после лечения; ** – различия между значениями после лечения и на контроле излеченности; *** – различия между значениями до лечения и контролем излеченности.				

При хламидийной моноинфекции изучаемые показатели – доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ – после лечения джозамицином в подгруппах 1.1 и 1.2 достоверно повысились, через 4 недели после окончания лечения показатели снизились до значений нормы. В подгруппе 1.3 у пациенток, у которых изначально отмечалось снижение доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, а также уровень γ -ИФ в сыворотке крови был понижен, при монотерапии джозамицином эти параметры повысились до показателей контрольной группы, и сохранялись на этом уровне через месяц после окончания лечения при проведении контроля излеченности (таблица 17).

Элиминация *C. trachomatis* при лечении джозамицином во всех подгруппах пациенток составила 100 %.

Таблица 18 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения ХИ доксициклина моногидратом

Показатели	Контрольная группа ($n = 30$)	Подгруппа 1.1 (Д) ($n = 3$)	Подгруппа 1.2 (Д) ($n = 3$)	Подгруппа 1.3 (Д) ($n = 6$)
Тл-ИФ (%) до лечения	$4,34 \pm 1,94$	$7,35 \pm 1,35^{***}$	$4,23 \pm 1,81$	$0,92 \pm 1,55$
Тл-ИФ (%) после лечения	—	$4,56 \pm 2,47$	$4,30 \pm 1,75$	$1,02 \pm 1,52$
Тл-ИФ (%) на контроле излеченности	—	$4,48 \pm 1,58^{***}$	$4,31 \pm 1,70$	$1,04 \pm 1,18$
γ -ИФ (пг/мл) до лечения	$2,67 \pm 0,47$	$4,11 \pm 1,09^*$	$2,69 \pm 0,18$	$1,88 \pm 0,36$
γ -ИФ (пг/мл) после лечения	—	$2,81 \pm 0,85$	$2,64 \pm 0,28$	$1,96 \pm 0,56$
γ -ИФ (пг/мл) на контроле излеченности	—	$2,84 \pm 0,77^{***}$	$2,63 \pm 0,44$	$2,02 \pm 0,42$
Примечание: сравнение проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. * – достоверные различия между сравниваемыми величинами $p < 0,05$; * – различия между значениями до лечения и после лечения; ** – различия между значениями после лечения и на контроле излеченности; *** – различия между значениями до лечения и контролем излеченности.				

Анализ исследуемых параметров пациенток данной группы показал, что в подгруппе 1.1 оба показателя, повышенные до лечения ($7,35 \pm 1,35$ и $4,11 \pm 1,09$), после лечения снизились до нормальных ($4,56 \pm 2,47$ и $2,81 \pm 0,85$) и на этом же уровне оставались на контроле излеченности. В подгруппе 1.2 оба показателя после лечения и на контроле излеченности практически не изменились. В подгруппе 1.3 оба показателя после лечения и на контроле излеченности оставались практически на одном уровне (таблица 18).

Элиминация *C. trachomatis* при лечении доксициклина моногидратом, как и при лечении джозамицином, во всех подгруппах пациенток составила 100 %.

Таблица 19 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения ХИ доксициклина моногидратом и меглумина акридонатацетатом

Показатели	Контрольная группа ($n = 30$)	Подгруппа 1.3 (Д+МА) ($n = 6$)
Тл-ИФ (%) до лечения	$4,34 \pm 1,94$	$0,93 \pm 0,64^*$
Тл-ИФ (%) после лечения	—	$1,90 \pm 0,96^{**}$
Тл-ИФ (%) на контроле излеченности	—	$3,38 \pm 1,04^{***}$
γ -ИФ (пг/мл) до лечения	$2,67 \pm 0,47$	$1,92 \pm 0,33^*$
γ -ИФ (пг/мл) после лечения	—	$2,54 \pm 0,56^{**}$
γ -ИФ (пг/мл) на контроле излеченности	—	$2,96 \pm 0,32^{***}$
Примечание: сравнение проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. * – достоверные различия между сравниваемыми величинами $p < 0,05$; * – различия между значениями до лечения и после лечения; ** – различия между значениями после лечения и на контроле излеченности; *** – различия между значениями до лечения и контролем излеченности		

Анализ изучаемых показателей в группе пациенток, получавших доксициклина моногидрат в комбинации с меглумина акридонатацетатом, показал, что после лечения исследуемые показатели изменились, но не до пределов нормы. Уровень Тл-ИФ повысился в 2 раза, γ -ИФ – в 1,3 раза, а на контроле излеченности уровень Тл-ИФ повысился в 1,8 раза, γ -ИФ – в 1,2 раза. При этом, элиминация *C. trachomatis* составила 100 % (таблица 19).

Таблица 20 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения уреаплазменной моноинфекции джозамицином

Показатели	Контрольная группа ($n = 30$)	Подгруппа 2.2 (ДЖ) ($n = 6$)
Тл-ИФ (%) до лечения	$4,34 \pm 1,94$	$4,04 \pm 0,90^*$
Тл-ИФ (%) после лечения	—	$9,91 \pm 2,15^{**}$
Тл-ИФ (%) на контроле излеченности	—	$4,26 \pm 1,12^{***}$
γ -ИФ (пг/мл) до лечения	$2,67 \pm 0,47$	$2,55 \pm 0,12^*$
γ -ИФ (пг/мл) после лечения	—	$5,42 \pm 0,26^{**}$
γ -ИФ (пг/мл) на контроле излеченности	—	$3,11 \pm 0,33^{***}$
Примечание: сравнение проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. * – достоверные различия между сравниваемыми величинами $p < 0,05$: * – различия между значениями до лечения и после лечения; ** – различия между значениями после лечения и на контроле излеченности; *** – различия между значениями до лечения и контролем излеченности		

В группе пациенток с нормальными показателями доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, а также уровня γ -ИФ в сыворотке крови до лечения, после лечения значения показателей повысились (доля Тл-ИФ в 2,5 раза, уровень γ -ИФ – в 2,1 раза), на клинико-лабораторном контроле исследуемые параметры снизились до значений нормы (таблица 20).

Элиминация уреаплазм в данной группе составила 90 % (у 9 из 10 женщин). У одной пациентки симптомы уретрита регрессировали, но в отделяемом из уретры обнаружена ДНК *Ur. urealyticum*, через 2 недели ДНК *Ur. urealyticum* не выявлена, симптомы уретрита отсутствуют.

Таблица 21 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения уреоплазменной инфекции доксициклина моногидратом

Показатели	Контрольная группа ($n = 30$)	Подгруппа 2.1 (Д) ($n = 4$)	Подгруппа 2.2 (Д) ($n = 10$)
Тл-ИФ (%) до лечения	$4,34 \pm 1,94$	$7,99 \pm 2,24^*$ **	$4,36 \pm 1,78$
Тл-ИФ (%) после лечения	—	$4,61 \pm 0,86$	$4,30 \pm 1,42$
Тл-ИФ (%) на контроле излеченности	—	$4,32 \pm 0,82^{***}$	$4,33 \pm 1,16$
γ -ИФ (пг/мл) до лечения	$2,67 \pm 0,47$	$3,65 \pm 1,12^*$	$2,69 \pm 0,19$
γ -ИФ (пг/мл) после лечения	—	$2,74 \pm 0,52$	$2,65 \pm 0,35$
γ -ИФ (пг/мл) на контроле излеченности	—	$2,70 \pm 0,59^{***}$	$2,64 \pm 0,22$
Примечание: сравнение проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. * – достоверные различия между сравниваемыми величинами $p < 0,05$: * – различия между значениями до лечения и после лечения; ** – различия между значениями после лечения и на контроле излеченности*** – различия между значениями до лечения и контролем излеченности			

В подгруппе, где до лечения доля Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, в общем пуле Т-лимфоцитов и уровень γ -ИФ были повышенными, после лечения доксициклина моногидратом оба исследуемых показателя снизились до нормальных значений (в 1,7 и в 1,3 раза) и на клинико-лабораторном контроле сохранялись на том же уровне. В подгруппе 2.2, с нормальными значениями исследуемых показателей до лечения, после и на контроле излеченности оба показателя практически не изменились (таблица 21).

У всех женщин *Ur. urealyticum* были элиминированы (100 %).

Анализ изменения показателей после лечения в группе пациенток со смешанной хламидийно-уреоплазменной инфекцией показал аналогичный результат, как и при лечении монохламидийной инфекции. В подгруппе 3.1 изучаемые параметры Тл-ИФ и уровень γ -ИФ после лечения джозамицином повысились (в 1,5 раза), на клинико-лабораторном контроле показатели снизились

до значений нормы. В подгруппе 3.2 показатель доли Тл-ИФ повысился в 2,6 раза, уровень γ -ИФ – в 2,1 раза, на клинико-лабораторном контроле исследуемые параметры снизились до пределов нормы. В подгруппе 3.3 больных после лечения джозамицином исследуемые параметры повысились до показателей контрольной группы: доля Тл-ИФ – в 4,5 раза, γ -ИФ – в 1,4 раза, и сохранялись на этом уровне через месяц после окончания лечения на контроле излеченности (таблица 22).

Таблица 22 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения хламидийно-уреаплазменной инфекции джозамицином

Показатели	Контрольная группа ($n = 30$)	Подгруппа 3.1 (ДЖ) ($n = 10$)	Подгруппа 3.2 (ДЖ) ($n = 4$)	Подгруппа 3.3 (ДЖ) ($n = 4$)
Тл-ИФ (%) до лечения	$4,34 \pm 1,94$	$7,04 \pm 2,08^*$	$4,26 \pm 0,95^*$	$0,94 \pm 0,62^*$
Тл-ИФ (%) после лечения	—	$11,05 \pm 2,16^{**}$	$11,06 \pm 3,10^{**}$	$4,27 \pm 0,93$
Тл-ИФ (%) на контроле излеченности	—	$6,23 \pm 1,57^{***}$	$4,86 \pm 1,16^{***}$	$4,60 \pm 0,88^{***}$
γ -ИФ (пг/мл) до лечения	$2,67 \pm 0,47$	$4,31 \pm 0,84^*$	$2,66 \pm 0,23^*$	$2,13 \pm 0,31^*$
γ -ИФ (пг/мл) после лечения	—	$6,38 \pm 0,83^{**}$	$5,70 \pm 0,44^{**}$	$2,88 \pm 0,57$
γ -ИФ (пг/мл) на контроле излеченности	—	$3,11 \pm 0,86^{***}$	$3,06 \pm 0,42^{***}$	$2,87 \pm 0,41^{***}$
Примечание: сравнение проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. * – достоверные различия между сравниваемыми величинами $p < 0,05$: * – различия между значениями до лечения и после лечения; ** – различия между значениями после лечения и на контроле излеченности; *** – различия между значениями до лечения и контролем излеченности.				

Элиминация *C. trachomatis*, *Ur. urealyticum* в подгруппах 3.2 и 3.3 при

лечении джозамицином составила 100 %. В подгруппе 3.1, где значения были выше нормы, элиминация *C. trachomatis* составила 100 %, элиминация *Ur. urealyticum* произошла у 8 (80 %) женщин. У одной пациентки при отсутствии клинических симптомов сохранялись ДНК *Ur. urealyticum*, через 2 недели в анализе методом ПЦР *Ur. urealyticum* не обнаружены.

Таблица 23 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения хламидийно-уреаплазменной доксициклина моногидратом

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Подгруппа 3.1 (Д+МА) (n = 15)	Подгруппа 3.2 (Д+МА) (n = 9)	Подгруппа 3.3 (Д+МА) (n = 4)
Тл-ИФ (%) до лечения	4,34 $\pm$ 1,94	7,86 $\pm$ 2,14* **	3,42 $\pm$ 1,74	1,15 $\pm$ 1,21
Тл-ИФ (%) после лечения	—	4,37 $\pm$ 0,92	3,45 $\pm$ 1,65	1,16 $\pm$ 1,30
Тл-ИФ (%) на контроле излеченности	—	4,15 $\pm$ 0,94***	3,52 $\pm$ 1,43	1,22 $\pm$ 1,36
γ -ИФ (пг/мл) до лечения	2,67 $\pm$ 0,47	3,91 $\pm$ 1,09*	2,56 $\pm$ 0,23	1,91 $\pm$ 0,40
γ -ИФ (пг/мл) после лечения	—	2,84 $\pm$ 0,64	2,58 $\pm$ 0,31	2,04 $\pm$ 0,35
γ -ИФ (пг/мл) на контроле излеченности	—	2,90 $\pm$ 0,67***	2,61 $\pm$ 0,37	2,06 $\pm$ 0,47
Примечание: сравнение проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. * – достоверные различия между сравниваемыми величинами $p < 0,05$: * – различия между значениями до лечения и после лечения; ** – различия между значениями после лечения и на контроле излеченности; *** – различия между значениями до лечения и контролем излеченности.				

У пациенток со смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией после лечения доксициклина моногидратом в подгруппе 3.1 оба показателя после

лечения снизились (доля Тл-ИФ – в 1,7 раза и γ -ИФ – в 1,4 раза) до пределов нормальных значений и на этом же уровне оставались на контроле излеченности. В подгруппе 3.2 оба показателя после лечения и на контроле излеченности практически не изменились. В подгруппе 3.3 оба показателя после лечения и на контроле излеченности оставались практически на одном уровне (таблица 23).

В подгруппе 3.1, где до лечения доксициклина моногидратом показатели были высокими, элиминация *C. trachomatis* наступила у всех (100 %) пациенток, элиминация *Ur. urealyticum* – у 13 (86,7 %) из 15 пациенток. У 2 больных при отсутствии клинических симптомов воспаления со стороны урогенитального тракта на 1-м контроле (через 4 недели) из отделяемого уретры выявлена ДНК *Ur. urealyticum*, через 2 недели в анализе методом ПЦР *Ur. urealyticum* не обнаружена. В подгруппе 3.2 с нормальными показателями до лечения *C. trachomatis* были элиминированы у 8 (88,9 %), *Ur. urealyticum* – у 7 (77,8 %) из 9 пациенток. У одной больной на 1-м клинико-лабораторном контроле сохранялись клинические симптомы цервицита и уретрита, через 2 недели симптомов уретрита выявлено не было, но сохранялись слабо выраженные симптомы цервицита, методом ПЦР обнаружены *C. trachomatis*. У данной пациентки констатирована реинфекция, женщина получила курс лечения джозамицином, после лечения через 4 недели ДНК *C. trachomatis* не обнаружены, клинических симптомов воспаления не выявлено. У 2-й больной при отсутствии клинических симптомов методом ПЦР обнаружена *Ur. urealyticum*, через 2 недели ДНК *Ur. urealyticum* не выявлена.

В подгруппе 3.3 элиминация *C. trachomatis* и *Ur. urealyticum* составила 100 %.

Таблица 24 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения хламидийно-уреаплазменной инфекции доксициклина моногидратом и меглумина акридонацетатом

Показатели	Контрольная группа ($n = 30$)	Подгруппа 3.3 (Д+МА) ($n = 14$)
Тл-ИФ (%) до лечения	$4,34 \pm 1,94$	$1,16 \pm 1,23^*$
Тл-ИФ (%) после лечения	—	$2,21 \pm 1,34^{**}$
Тл-ИФ (%) на контроле излеченности	—	$3,28 \pm 1,18^{***}$
γ -ИФ (пг/мл) до лечения	$2,67 \pm 0,47$	$1,95 \pm 0,23^*$
γ -ИФ (пг/мл) после лечения	—	$2,64 \pm 0,45^{**}$
γ -ИФ (пг/мл) на контроле излеченности	—	$2,97 \pm 0,27^{***}$
Примечание: сравнение проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. * – достоверные различия между сравниваемыми величинами $p < 0,05$; * – различия между значениями до лечения и после лечения; ** – различия между значениями после лечения и на контроле излеченности; *** – различия между значениями до лечения и контролем излеченности		

При комбинированной терапии хламидийно-уреаплазменной инфекции после лечения и на контроле излеченности отмечено постепенное незначительное повышение исследуемых показателей. На клинико-лабораторном контроле показатели увеличились: Тл-ИФ – в 2,8 раза, γ -ИФ – в 1,5 раза.

В данной группе *C. trachomatis* были элиминированы у 13 (92,8 %) из 14 женщин. Элиминация *Ur. urealyticum* при комбинированной терапии наступила у 12 (85,7 %) женщин (таблица 24).

У одной больной на клинико-лабораторном контроле сохранялась клиническая симптоматика цервицита и уретрита, через 2 недели, симптомы уретрита отсутствовали, но сохранялись слабо выраженные клинические симптомы цервицита, методом ПЦР обнаружены хламидии. У данной пациентки была констатирована реинфекция, женщина была пролечена джозамицином, после лечения через 4 недели ДНК *C. trachomatis* не обнаружены, клинические симптомы отсутствуют. Одновременно пролечен половой партнёр. У второй

больной при отсутствии клинических симптомов была выявлена ДНК *Ur. urealyticum*, через 2 недели методом ПЦР *Ur. urealyticum* не обнаружена.

Таким образом, в проведённых исследованиях как в общей группе пациенток, так и отдельно в каждой группе (пациентки с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией) установлено положительное влияние джозамицина на изменение показателей доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, в общем пуле Т-лимфоцитов и уровня γ -интерферона в сыворотке крови, и, наоборот, незначительного изменения исследуемых параметров при лечении доксициклина моногидратом, а также при добавлении к основному лечению иммуотропного препарата меглума акридонацетата.

В зависимости от лечения три исследуемые группы пациенток: ДЖ ($n = 40$), Д ($n = 50$), Д+МА ($n = 20$) с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией сравнивались по следующим показателям: процент Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон в общем пуле Т-лимфоцитов, и уровень γ -интерферона в сыворотке крови в процессе лечения. Сравнение проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. Рассчитанные значения Z-критерия Манна – Уитни приведены в таблице 25. Сравнение проводилось до и после лечения, а также после лечения и контроля излеченности.

Таблица 25 – Значения Z-критерия Манна – Уитни на разных стадиях лечения джозамицином, монотерапией и комбинированной терапией доксициклина моногидратом (по критерию Манна – Уитни)

	Джозамицин		Доксициклина моногидрат		Доксициклина моногидрат +меглумина акридонацетат	
	до и после лечения	после лечения с КЛК	до и после лечения	после лечения с КЛК	до и после лечения	после лечения с КЛК
Тл-ИФ значения выше нормы	4,81*	7,30*	4,81*	0,92	0,26	1,75
Тл-ИФ Норма	8,20*	7,44*	0,02	0,26	0,18	1,81
Тл-ИФ ниже нормы	7,35*	0,32	0,41	3,15*	2,98*	3,42*
γ-ИФ значения выше нормы	9,14*	9,99*	4,95*	0,64	0,60	4,81*
γ-ИФ норма	15,84*	10,21*	0,58	0,17	2,31*	0,48
γ-ИФ ниже нормы	5,33*	2,06	1,34	1,76	4,02*	2,71*
Примечание: * – достоверные различия показателей $p < 0,05$						

Данный статистический анализ показал, что наибольшие и достоверные значения Z при сравнении показателей до, после лечения и на контроле излеченности имела группа пациенток, получавшая джозамицин. В группе пациенток, получавших комбинированную терапию, отмечается повышение исследуемых показателей, но недостоверное, в отличие от монотерапии доксициклина моногидратом. Однако, эти результаты не имели такого значительного различия, как в группе, получавшей джозамицин (таблица 25).

Проанализировав изменение показателей неспецифической и Т-клеточной защитной реакции организма при лечении хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией, можно утвердительно сказать, основная задача – элиминация хламидий и уреаплазм – успешно решается при помощи эффективного этиотропного препарата, какими на сегодняшний день являются джозамицин и доксициклина моногидрат.

В группе пациенток, получивших комбинированную терапию, мы можем констатировать повышение доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, но активность самого γ -ИФ в сыворотке крови очень низкая. При этом наиболее активное повышение этого показателя отмечено только на контроле излеченности, что уже не имеет влияния на элиминацию *C. trachomatis* и *Ur. urealyticum* и для больных не имеет никакого значения.

Очевидно, что применение системного иммуностропного препарата – меглумина акридоната – не оказывало влияния на качество лечения и на процесс выздоровления. Кроме того, применение меглумина акридоната увеличивает курс лечения с 7 дней (этиотропная монотерапия) до 23 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Урогенитальный хламидиоз – одна из важнейших медико-социальных проблем общественного здравоохранения, оказывающая влияние на состояние репродуктивной системы человека [37; 38].

В случае манифестной хламидийной инфекции у женщин чаще всего возникает цервицит, но в большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно. Нелеченый УГХ может привести к поражению верхних отделов генитального тракта и возникновению ВЗОМТ [159]. Второе по частоте осложнений этой инфекции – внематочная беременность, перенесённый УГХ в 2–3 раза повышает риск её возникновения [150].

Процесс воспаления, обусловленного *C. trachomatis*, в последующем приводит к фиброзу, образованию рубцов и нарушению проходимости маточных труб, что влечёт за собой возможное развитие бесплодия [23; 118]. Воспалительные заболевания органов малого таза, вызванные *C. trachomatis*, не только приводят к нарушению репродуктивного здоровья мужчин и женщин, но могут и сопровождаться внутриутробным инфицированием плода [14]. У детей, инфицированных *C. trachomatis*, развивается патология нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, глаз, гениталий [53].

В связи с этим, возникает необходимость своевременной диагностики и, в дальнейшем, адекватного лечения, что может снизить вероятность осложнений УГХ.

В патогенезе УГХ определённое значение имеют иммунные механизмы. На сегодняшний день известно, что формирование иммунного ответа при урогенитальном хламидиозе включает в себя несколько этапов: распознавание антигена и его презентация, индукция гуморального иммунного ответа, активация Т-лимфоцитов, макрофагов, миграция иммунных клеток, контролируемая различными цитокиновыми реакциями [164].

Первая защитная реакция на наличие *C. trachomatis* состоит в активации неспецифических факторов защиты, которые направлены на повышение

фагоцитарной активности, поглотительной и переваривающей способности макрофагов.

Макрофаги осуществляют процессинг и презентацию хламидийного антигена CD4⁺ Т-клеткам, обеспечивая Т-клеточную пролиферацию [125]. Под действием активационного сигнала Т-лимфоцит дифференцируется до праймированного Th и далее до Th1 или Th2 [56; 128].

Наряду с активацией Т-лимфоцитов происходит синтез цитокинов. Из всех цитокинов, участвующих в антихламидийном иммунитете, наиболее значимым является γ -интерферон. Этот цитокин регулирует иммунный ответ, а также выраженность воспалительных реакций [55]. В процессе развития воспаления γ -ИФ усиливает экспрессию фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, что ведёт к разрыву циклической молекулы триптофана, который необходим для размножения хламидий. Кроме того, γ -ИФ усиливает действие оксид азота образующей синтазы в макрофагах и эпителиальных клетках, что приводит к высвобождению азота и бактерицидному эффекту [3; 52].

Определённую роль в патогенезе урогенитального хламидиоза играет так называемая «персистенция» [3]. У аберрантных форм отмечается уменьшение синтеза всех основных структурных компонентов (МОМР, липополисахаридов). На этом фоне идёт непрерывный синтез hsp60, что способствует дефициту Th1-иммунного ответа, и, соответственно, снижению γ -ИФ. Достаточный уровень γ -ИФ необходим для предотвращения формирования аберрантных форм инфекции [124]. Th1-иммунный ответ переключается на Th2-иммунный ответ, вырабатываются цитокины, способствующие стимуляции запуска аутоиммунных реакций. Процесс формирования аберрантных форм *C. trachomatis* способствует поддержанию хронических воспалительных процессов.

Уреаплазменная инфекция – возбудитель *Ur. urealyticum* относится к условно патогенным микроорганизмам и часто встречается у пациентов с ИППП. Частота обнаружения широко варьирует в различных популяционных группах, составляя от 10 до 80 % [46; 109; 145].

По данным литературы, имеются достаточно разные взгляды на эту

проблему. Часть авторов считают, что уреаплазмы способны вызывать воспалительные процессы лишь при определённых условиях, чаще всего при ассоциации с другими патогенными микроорганизмами. Другие, напротив, считают, что *Ur. urealyticum* участвуют в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта, патологии беременности и плода [49; 131; 132; 144].

Клиническая картина уреаплазменной инфекции неспецифична и, как правило, не отличается от клинических проявлений инфекций, вызванных другими возбудителями урогенитальных инфекций. Пациентки жалуются на появляющиеся прозрачные выделения из влагалища, мало отличающиеся от нормальных. У некоторых женщин может возникать чувство жжения при мочеиспускании. Если имеется значительное снижение иммунитета, то уреаплазма может продвигаться выше по половым путям, вызывая эндометрит и сальпингоофорит [15]. Воспалительные заболевания мочеполовых органов, обусловленные *Ur. urealyticum*, продолжают оставаться серьёзной проблемой в связи с возможностью развития осложнений, связанных с репродуктивной функцией. Несмотря на неоднозначность мнений исследователей в отношении патогенной роли уреаплазменной инфекции, в классификации НГУ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2006) эти микроорганизмы выделены как возможные агенты неспецифических негемококковых уретритов, воспалительных заболеваний органов малого таза и бактериального вагиноза [46].

Эксперты Центра по контролю и профилактике заболеваний США [119], наоборот, не считают доказанной этиологическую роль и клиническое значение уреаплазм.

По мнению ряда авторов, при лечении хламидийной и уреаплазменной инфекции применение только этиотропного препарата может быть недостаточным для выздоровления, необходимо воздействовать не только непосредственно на *C. trachomatis* и *Ur. urealyticum*, но и на иммунитет человека [66; 90].

С целью повышения уровня γ -интерферона, который играет значительную роль в течении и исходе урогенитальной хламидийной инфекции, часто

антибактериальную терапию сочетают с препаратами интерферона и его индукторами [8]. Однако, достоверно оценить значение иммуностропных препаратов в элиминации хламидий и повышении эффективности лечения по имеющимся публикациям невозможно.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось: изучить изменение показателей иммунного статуса в процессе лечения женщин с урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией и на основании этого оценить эффективность антибактериальной и комбинированной с иммуностропным препаратом терапии.

Исследование проводилось в 2006–2016 гг. на базе ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер» г. Иркутска (главный врач – к. м. н. Н. А. Долженицина). Для решения поставленной в настоящем исследовании цели проведён анализ историй болезни 110 женщин репродуктивного возраста (средний возраст – $(26,4 \pm 7,2)$ года), находившихся под нашим наблюдением, которые закончили лечение и контроль излеченности по поводу урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции. В исследование не включались пациентки с другими инфекциями, передаваемыми половым путём, беременные женщины и пациентки с ВИЧ-инфекцией.

Лечение проводилось согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов (2008–2015 гг.). Основными препаратами, обладающими высокой активностью в отношении *C. trachomatis* и *Ur. urealyticum*, являются джозамицин и доксициклина моногидрат.

По имеющимся публикациям [8; 70; 112], включение меглумина акридоната в схему лечения урогенитального хламидиоза в качестве иммунокорригирующего препарата оказывает положительное влияние на регресс симптомов и улучшает качество лечения. В связи с этим, в настоящем исследовании пациенткам с хламидийной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией в качестве иммуностропного препарата был выбран индуктор интерферона меглумина акридоната. Кроме того, в

показания к применению этого препарата включён урогенитальный хламидиоз.

Под нашим наблюдением находились 110 женщин репродуктивного возраста с урогенитальной хламидийной (30 пациенток), с уреаплазменной инфекцией (20 женщин) и со смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией (60 пациенток), а также 30 здоровых женщин репродуктивного возраста, составивших группу контроля. У 80,9 % женщин установлен хронический характер заболевания.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путём, лечение хламидийной и уреаплазменной инфекции (при наличии клинико-лабораторных признаков воспаления) проводится одинаковыми антибактериальными препаратами.

Для лечения хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции использовали джозамицин и доксициклина моногидрат. Пациенткам со сниженными иммунными показателями до лечения в группах с хламидийной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией в качестве иммуномодулирующего препарата использовали индуктор интерферона – меглумина акридонатацетат, в показаниях к применению которого включён урогенитальный хламидиоз.

Все женщины методом случайной выборки получали лечение по одному из трёх вариантов, в результате чего были разделены на группы:

1-я группа (ДЖ) – 40 (36,3 %) пациенток, в качестве этиотропного препарата получавших джозамицин («Вильпрафен», Yamanouchi, Нидерланды) по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней;

2-я группа (Д) – 50 (45,5 %) пациенток, получавших доксициклина моногидрат («Юнидокс солютаб», Yamanouchi, Нидерланды) по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней;

3-я группа (Д + МА) – 20 (18,2 %) пациенток, помимо этиотропного лечения доксициклина моногидратом по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней получали иммуномодулирующий препарат – меглумина акридонатацетат – индуктор интерферона по 2 мл 12,5 % раствор внутримышечно 1 раз в сутки на приём на 1,

2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20-е и 23-е сутки лечения. Антибиотик подключали на третью инъекцию меглума акридоацетата [66; 85]. Пациентки с моноуреаплазменной инфекцией в данную группу не входили.

Показания для лечения уреаплазменной инфекции: клинико-лабораторные признаки воспаления урогенитального тракта, при отсутствии возбудителей ИППП, а также выявление *Ur. urealyticum* при отсутствии воспалительного процесса в урогенитальном тракте и наличии невынашивания беременности и выкидышей в анамнезе. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путём, лечение уреаплазменной инфекции проводится в течение 10 дней, соответственно, женщины с уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией получали антибиотикотерапию в течение 10 дней. Все пациентки с монохламидийной инфекцией получали антибиотикотерапию в течение 7 дней.

До лечения всем 110 пациенткам были проведены иммунологические исследования: определение функциональной активности нейтрофилов, а также определение доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон в общем пуле Т-лимфоцитов и уровень γ -интерферона в сыворотке крови. В связи с тем, что в общей группе больных значения доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, в общем пуле Т-лимфоцитов и уровень γ -интерферона в сыворотке крови до лечения достоверно не отличались от показателей группы здоровых людей, все пациентки (110 женщин) были разделены на 3 подгруппы в зависимости от уровня показателей Тл-ИФ и уровня γ -ИФ: подгруппа 1 – выше нормальных значений, подгруппа 2 – в пределах нормы и подгруппа 3 – ниже нормы.

Следующим этапом данного исследования стало изучение динамики показателей Тл-ИФ и уровня γ -ИФ в процессе лечения в группах женщин, разделённых по этиологическому признаку.

Пациентки с хламидийной инфекцией с показателями Тл-ИФ и уровня γ -ИФ выше нормы составили подгруппу 1.1, в пределах нормы – подгруппу 1.2, ниже нормы – подгруппу 1.3.

Женщины с уреаплазменной инфекцией с показателями Тл-ИФ и уровня γ -ИФ выше нормы вошли в подгруппу 2.1, в пределах нормы – подгруппу 2.2. Пациенток с низкими показателями Тл-ИФ и уровня γ -ИФ с уреаплазменной инфекцией не было.

Пациентки с хламидийно-уреаплазменной инфекцией с показателями Тл-ИФ и уровня γ -ИФ выше нормы составили подгруппу 3.1, в пределах нормы – подгруппу 3.2, ниже нормы – подгруппу 3.3.

Лечение пациенток проводилось по одному из трёх вариантов (джозамицином, доксициклина моногидратом и доксициклина моногидратом с меглумина акридонатацетатом). Таким образом, подгруппы, разделённые по уровню показателей доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, в общем пуле Т-лимфоцитов, уровню γ -интерферона в сыворотке крови и этиологическому признаку, сформировали три группы: Дж, Д и Д + МА.

Проведён анализ клинических проявлений урогенитальной хламидийной, смешанной хламидийно-уреаплазменной и уреаплазменной инфекции. У 73,3 % женщин с хламидийной, у 86 % с уреаплазменной и у 88,4 % пациенток со смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией урогенитального тракта установлен хронический характер с давностью заболевания от 2 месяцев до года.

На момент обращения пациентки с хламидийной инфекцией предъявляли жалобы: на выделения из влагалища – 15 (50 %), на зуд и дискомфорт в области наружных половых органов – 3 (10 %). У 4 (13,3 %) больных отмечались периодические боли внизу живота, у 1 (3,3 %) – болезненность при мочеиспускании, у 2 (6,7 %) женщин – диспареуния. У 5 (16,7 %) женщин жалобы отсутствовали.

Пациентки с уреаплазменной инфекцией предъявляли жалобы: на выделения из влагалища – 3 (15 %), на зуд и дискомфорт в области наружных половых органов – 6 (30 %), на болезненность при мочеиспускании – 2 (10 %), на диспареунию – 1 (5 %). Жалобы не предъявляли 8 (40 %) женщин.

У пациенток со смешанной хламидийной и уреаплазменной инфекцией жалобы на выделения из половых путей предъявляли 25 (41,6 %) женщин, на зуд

и дискомфорт в области наружных половых органов – 5 (8,3 %). У 7 (11,7 %) больных отмечались периодические боли внизу живота, у 5 (8,4 %) – болезненное мочеиспускание, у 4 (6,7 %) женщин – диспареуния. Жалобы отсутствовали у 14 (23,3 %) пациенток.

Таким образом, при детализации жалоб установлено, что характер жалоб у пациенток с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией на момент обращения особенно не отличался. При уреаплазменной инфекции 40 % женщин жалоб не предъявляли. При хламидийной и смешанной инфекции пациентки чаще отмечали выделения из половых путей и боли внизу живота. Дизурические расстройства были более характерны при уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции.

Первичным и наиболее частым проявлением хламидийной инфекции является цервицит [105]. По данным В. Н. Прилепской и Э. Р. Довлетхановой (2013), патологические изменения эпителия шейки матки при УГХ встречаются в 83,6 % случаев.

Анализ клинической характеристики пациенток с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией показал, что у обследованных женщин с хламидийной моноинфекцией и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией основным клиническим проявлением был цервицит – он встречался у 100 % пациенток в обеих группах. Напротив, при уреаплазменной моноинфекции гораздо чаще (в 2,3 раза) у женщин выявлялся уретрит, чем цервицит. Отличительной особенностью явилось то, что у женщин с хламидийной инфекцией симптомы уретрита были слабовыраженными и были представлены незначительной отёчностью и гиперемией губок уретры и скудными выделениями из неё. У больных с уреаплазменной инфекцией симптомы уретрита были ярче: губки уретры были гиперемированы, отёчны, в большинстве случаев, с умеренными выделениями из неё.

Необходимо отметить, что в группе больных со смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией присоединение *Ur. urealyticum* достоверно не

отягощало клинических симптомов хламидийной инфекции.

В группе женщин с хламидийной инфекцией цервицит был у всех 30 (100 %) пациенток. Характерным симптомом были выделения из цервикального канала, в основном слизистые – у 80 % женщин. Сочетания цервицита и уретрита было у 2 (6,7 %) пациенток данной группы, при этом *C. trachomatis* были выявлены из цервикального канала и из уретры.

Основным проявлением уреоплазменной инфекции явился уретрит (70 %), у 6 (30 %) пациенток – цервицит. Сочетание цервицита с уретритом у пациенток данной группы не встречалось. *Ur. urealyticum* выявлена: из уретры – у 14 (70 %) пациенток, из цервикального канала – у 6 (30 %) пациенток.

При смешанной хламидийно-уреоплазменной инфекции у всех 60 (100 %) пациенток был констатирован цервицит, у 11 (18,3 %) женщин цервицит сопровождался уретритом. Из цервикального канала выявлены: *C. trachomatis* – у 60 (100 %) пациенток, *Ur. urealyticum* – у 49 (81,7 %) женщин. Из уретры выявлены: *C. trachomatis* – у 4 (6,7 %), *Ur. urealyticum* – у 11 (18,3 %) пациенток. У 4 (6,7 %) женщин ДНК *C. trachomatis* и *Ur. urealyticum* выявлены из цервикального канала и из уретры.

На момент обследования у всех женщин была выявлена сопутствующая патология: у 10 (9,1 %) пациенток в анамнезе были частые циститы, у 10 (9,1 %) в анамнезе диагностирован сальпингоофорит, у 5 (4,5 %) – эндометрит, у 6 (5,5 %) имелись кисты яичников, у 5 (4,5 %) женщин – хронический пиелонефрит.

Проведённый анализ этиотропного лечения хламидийной, уреоплазменной и смешанной хламидийно-уреоплазменной инфекции у пациенток, включённых в настоящее исследование, показал, что оба антибиотика – джозамицин и доксициклина моногидрат – в настоящее время являются высокоэффективными препаратами для элиминации *C. trachomatis* и *Ur. urealyticum*.

Элиминация в группе пациенток с уреоплазменной инфекцией при лечении джозамицином составила 90 %, при лечении доксициклина моногидратом – 100 %.

Этиологическая эффективность лечения джозамицином в группах

пациенток с хламидийной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией составила: элиминация *C. trachomatis* – 100 %, элиминация *Ur. urealyticum* – 88,9 %.

После монотерапии доксициклина моногидратом в группах пациенток с хламидийной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией *C. trachomatis* были элиминированы у 97,5 % женщин, *Ur. urealyticum* в группе пациенток со смешанной инфекцией – у 85,7 % пациенток.

Эффективность комбинированного лечения доксициклина моногидратом с меглумина акридонацетатом в группах пациенток с хламидийной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией составила: элиминация *C. trachomatis* – 95 %, элиминация *Ur. urealyticum* – 85,7 %.

Полученные данные о высокой эффективности джозамицина и доксициклина моногидрата в настоящей работе согласуются с данными Ю. К. Скрипкина (2005), И. В. Хамаганова, Д. Ф. Кашеварова (2005), А. А. Гависовой (2013).

Поскольку одним из основных вопросов в настоящей научной работе являлась целесообразность назначения иммуотропных средств, пациентам в процессе лечения были проведены иммунологические исследования, с помощью которых изучены показатели иммунного статуса пациенток.

Фагоцитоз и система комплемента являются основными среди факторов неспецифической антимикробной защиты организма. У больных хронической хламидийной инфекцией установлено снижение переваривающей функции нейтрофилов периферической крови [19; 33; 86]. При хронической уреаплазменной инфекции также могут наблюдаться нарушения со стороны фагоцитарного звена [30].

В настоящем исследовании при анализе функциональной активности нейтрофилов в исследуемых группах поглотительная и метаболическая активность оказалась сниженной по сравнению с группой контроля. При анализе фагоцитарного звена в группе здоровых людей показатели составили: ФИ – $(64,8 \pm 7,29) \%$, ФЧ – $5,30 \pm 1,83$, НСТ-сп. – $37,3 \pm 6,27$, НСТ-инд. – $51,0 \pm 6,26$.

В группе пациенток с хламидийной инфекцией до лечения:

ФИ – $(54,32 \pm 7,64) \%$, ФЧ – $5,11 \pm 3,12$, НСТ-сп. – $35,51 \pm 6,95$, НСТ-инд. – $44,38 \pm 7,38$.

В группе пациенток с уреаплазменной инфекцией также наблюдалось снижение фагоцитарных показателей, по сравнению с контрольной группой (ФИ – $(57,12 \pm 10,52) \%$, ФЧ – $5,20 \pm 1,94$, НСТ-сп. – $36,19 \pm 4,94$, НСТ-инд. – $44,28 \pm 6,38$).

В группе пациенток со смешанной хламидийной и уреаплазменной инфекцией до лечения: ФИ – $(55,18 \pm 9,73) \%$, ФЧ – $4,95 \pm 2,07$, НСТ-сп. – $35,54 \pm 5,83$, НСТ-инд. – $45,24 \pm 6,58$).

Можно предположить, что угнетение фагоцитарного звена иммунитета, вероятно, вызвано хронической хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией [19].

После проведения этиотропной терапии джозамицином наблюдалось повышение всех показателей функциональной активности нейтрофилов: ФИ – с $55,36 \pm 8,74$ до $66,24 \pm 7,76$, ФЧ – с $5,61 \pm 2,16$ до $6,89 \pm 2,26$; НСТ-сп. – с $34,86 \pm 7,06$ до $44,10 \pm 7,46$, НСТ-инд. – с $43,47 \pm 7,42$ до $51,06 \pm 9,48$. В группах пациенток, получавших монотерапию доксициклина моногидратом и доксициклина моногидратом с меглума акридоацетатом, после лечения все показатели оставались практически на прежнем уровне.

Результат данного исследования показал, что под воздействием джозамицина показатели функциональной активности нейтрофилов значительно улучшились. В исследованиях Т. Г. Храмовой (2007) также показано, что в процессе лечения урогенитального хламидиоза джозамицином отмечена положительная динамика показателей функциональной активности нейтрофилов. В исследованиях В. В. Тюкавкина (2000) показано, что джозамицин стимулирует функциональную активность макрофагов, резко повышая их поглотительную и переваривающую функции, что ведёт к санации организма от хламидийной инфекции.

По мнению М. В. Шапрана (2003), дифференцированный подбор иммуномодуляторов и включение их в комплексную терапию больных

хроническим УГХ на основании предварительного скрининга препаратов *in vitro* позволяет ускорить восстановление функциональной активности клеток фагоцитарного звена.

Напротив, в настоящем исследовании показано, что при добавлении к этиотропному лечению иммуотропного препарата в группе пациенток с хламидийной и смешанной инфекцией исследуемые параметры достоверных изменений не претерпели. При этом элиминация *C. trachomatis* и *Ur. urealyticum* в трёх группах была практически одинаковой.

В последние годы внимание исследователей в патогенезе УГХ привлекли Th1, играющие ведущую роль в иммунном ответе. Есть доказательства, что иммунная защита при УГХ зависит от Th1, которые в свою очередь секретируют такие цитокины, как γ -интерферон и способствуют формированию клеточного иммунитета [164]. Высокие дозы γ -интерферона ингибируют рост *C. trachomatis*, низкие – напротив, индуцируют развитие аберрантных форм.

Поэтому, следующим этапом нашего исследования стал анализ динамики доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, в общем пуле Т-лимфоцитов периферической крови (Тл-ИФ) и концентрации γ -ИФ в сыворотке крови в процессе лечения.

Анализ содержания γ -ИФ в исследованиях Н.Б. Куликовой (2013) показал, что его уровень в сыворотке крови больных УГХ в 1,6 раза ниже, чем у практически здоровых лиц.

В настоящем исследовании в группах распределения до лечения (хламидийная, уреаплазменная и смешанная хламидийно-уреаплазменная инфекция) показатели доли Тл-ИФ в общем пуле Т-л ($4,93 \pm 2,57$ – в группе с хламидийной инфекцией, $4,50 \pm 4,26$ – в группе с уреаплазменной и соответственно $4,35 \pm 2,52$ – в группе со смешанной инфекцией), и уровня γ -ИФ в сыворотке крови ($2,61 \pm 1,24$; $2,68 \pm 0,98$ и $2,51 \pm 1,29$, соответственно) значимо не отличались от аналогичных показателей в группе здоровых людей (Тл-ИФ – $4,88 \pm 3,73$ и уровень γ -ИФ – $2,85 \pm 0,88$). В связи с этим, пациентки в каждой из трёх групп (Х, У, Х + У) были распределены на 3 подгруппы:

подгруппа 1 – уровень Тл-ИФ и γ -ИФ повышен, подгруппа 2 – уровень Тл-ИФ и γ -ИФ в норме, подгруппа 3 – уровень Тл-ИФ и γ -ИФ понижен, последнюю подгруппу составили пациентки только с хламидийной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией, ни у одной пациентки с уреаплазменной моноинфекцией не были снижены исследуемые показатели.

Реакция на инфицирование пациенток подгруппы 1 (35 больных – 31,8 %) была адекватной: активность Т-лимфоцитов по выработке γ -ИФ повышалась, что подтверждалось и повышением уровня γ -ИФ в сыворотке крови. У пациенток подгруппы 2 (35 больных – 31,8 %) ситуация была также удовлетворительной: ответ на внедрение возбудителя хламидийной инфекции со стороны Тл-ИФ был достаточно адекватным (показатели в пределах нормальных значений). У всех пациенток подгруппы 3 (40 пациенток – 36,4 %) значения уровня γ -ИФ и Тл-ИФ были низкими. Мы расценивали их как проблемных, так как их ответ на внедрение *C. trachomatis* и *C. trachomatis* в сочетании с *Ur. urealyticum* не был адекватным: основные исследуемые показатели были ниже нормы.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путём, и урогенитальными инфекциями (2013–2015 гг.) для лечения хламидийной и уреаплазменной инфекции используются одинаковые препараты (джозамицин, доксициклина моногидрат), пациентки получали терапию по одному из трёх вариантов. Группа 1 (ДЖ) – пациентки получали джозамицин: 30 (30,3 %) из 90 женщин с хламидийной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией и 10 (50 %) из 20 женщин с уреаплазменной инфекцией. Группа 2 (Д) – пациентки получали доксициклина моногидрат: 40 (44,4 %) из 90 пациенток с хламидийной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией и 10 (50 %) из 20 человек с уреаплазменной инфекцией. Группа 3 (Д + МА) – пациентки получали комбинированное лечение доксициклина моногидратом и меглумина акридоацетатом: 20 женщин с хламидийной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией. Пациентки с моноуреаплазменной инфекцией в данную группу не входили.

Из 110 пациенток с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией группа Дж составила 36,4 % (40 женщин), Д – 45,5 % (50 чел.), Д + МА – 18,2 % (20 чел.).

Анализ исследуемых показателей уровня доли Тл-ИФ и γ -ИФ в группе пациенток, получавших джозамицин, показал, что во всех трёх подгруппах после лечения эти показатели повысились: в подгруппе 1 – в 1,5 раза, в подгруппе 2 – в 2,5 раза, в подгруппе 3 – в 5 раз. Уровень γ -ИФ также повысился: в подгруппе 1 – в 1,5 раза, в подгруппе 2 – в 2,2 раза, в подгруппе 3 – в 1,4 раза. На контроле излеченности через 4 недели оба показателя снизились до нормальных значений.

В группе пациенток, получавших доксициклина моногидрат, в подгруппе 1 исходные высокие значения показателей доли Тл-ИФ и γ -ИФ ($8,06 \pm 2,65$ и $3,94 \pm 0,55$) после лечения снизились до нормальных пределов ($4,63 \pm 0,92$ и $2,89 \pm 0,54$) и на этом же уровне оставались на контроле излеченности ($4,16 \pm 0,91$ и $2,85 \pm 0,57$). В подгруппе 2 показатели с нормальными значениями после лечения и на контроле излеченности практически не изменились (до лечения – $3,46 \pm 1,42$ и $2,69 \pm 0,16$; после лечения – $3,48 \pm 1,31$ и $2,64 \pm 0,34$; контроль излеченности – $3,49 \pm 1,20$ и $2,63 \pm 0,27$). В подгруппе 3 отмечена аналогичная тенденция: данные показатели, сниженные до лечения, оставались практически на одном уровне после лечения и на контроле излеченности (до лечения – $1,26 \pm 1,03$ и $2,01 \pm 0,28$; после лечения – $1,32 \pm 1,22$ и $2,04 \pm 0,52$; контроль излеченности – $1,31 \pm 1,14$ и $2,05 \pm 0,33$).

Анализ изучаемых показателей в группе пациенток с хламидийной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией, получавших доксициклина моногидрат в комбинации с меглумина акридоацетатом, показал, что в подгруппе 3 после лечения отмечено повышение доли Тл-ИФ и γ -ИФ после лечения и на контроле излеченности. Но обращает на себя внимание значительная разница в темпах увеличения этих параметров: при возрастании доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих ИФ, в 1,9 раза после лечения и в 1,6 раза через 4 недели после окончания лечения, уровень γ -ИФ в сыворотке крови увеличился

только в 1,3 раза после лечения и в 1,2 раза на контроле излеченности от значений этих показателей до лечения.

В настоящее время джозамицин и доксициклина моногидрат являются высокоэффективными антибактериальными препаратами при лечении урогенитальной хламидийной и уреаплазменной инфекции (при наличии клинических и лабораторных признаков воспаления) и рекомендованы Федеральными клиническими рекомендациями РОДВК по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путём, и урогенитальными инфекциями (2015 г.). Полученные данные в настоящей работе также подтверждают преимущество этих препаратов.

Сравнительный анализ результатов лечения доксициклина моногидратом женщин с хламидийной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией, получавших и не получавших иммуномодулирующий препарат, показал, что применение индуктора интерферона не повысило эффективности лечения УГХ, но значительно удлинило продолжительность терапии на 11 дней и увеличило её стоимость (в среднем в 4,2 раза). Так, элиминация хламидий составила: в группе пациенток с монотерапией доксициклина моногидратом – 100 %, в группе пациенток с комбинированной с меглумина акридонатацетатом антибиотикотерапией – 96,7 %.

Параллельно был проанализирован результат лечения отдельно, у женщин с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией, который показал однонаправленное изменение доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, в общем пуле Т-лимфоцитов и уровня γ -интерферона в сыворотке крови, как и в группах (Дж, Д, Д + МА), а также установлено положительное влияние джозамицина на изменение исследуемых показателей, и, наоборот, незначительного изменения исследуемых параметров при добавлении к основному лечению иммуномодулирующего препарата меглумина акридонатацетата.

Таким образом, основываясь на результатах проведённого исследования, применение иммуномодулирующего препарата – меглумина акридонатацетата – в лечении

урогенитальной хламидийной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции является нецелесообразным.

Результат лечения джозамицином в группах с монохламидийной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией подтвердил высокую эффективность препарата. Этиологическая излеченность хламидийной инфекции составила 100 %, уреаплазменной (в группе со смешанной инфекцией) – 88,9 %. В настоящем исследовании на основании повышения иммунных параметров (показатели функциональной активности нейтрофилов, Т-лимфоцитов и уровня γ -интерферона) при лечении джозамицином, установлено, что данный препарат обладает иммуномодулирующим эффектом.

При монотерапии доксициклина моногидратом эффективность этого препарата оказалась высокой. Элиминация *C. trachomatis* составила 97,5 %, *Ur. urealyticum* – 85,7 %. Полученный нами результат лечения согласуется с результатами лечения Н.Е. Воробьевой и соавт. (2006): после окончания лечения доксициклина моногидратом хламидии не обнаруживались ни у одного пациента (100 %). В. И. Кисиной (2000) при оценке эффективности этого препарата эрадикация *C. trachomatis* установлена у 92,3 % пациенток. Необходимо отметить, что на сегодняшний день доксициклина моногидрат – препарат выбора для лечения ХИ.

Особую сложность вызывает вопрос образования аберрантных форм хламидий. Практикующие врачи с целью «усилить действие антибиотика иммуномодулятором» назначают иммуностропные препараты для нормализации иммунных показателей, а также профилактики хронизации и персистенции хламидийной инфекции.

На сегодняшний день можно с уверенностью сказать, что правильный и рациональный подход к лечению хламидийной, уреаплазменной инфекции и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции – это этиотропный препарат. Доказанное иммуномодулирующее действие джозамицина является не только положительным аспектом для выздоровления, но и, очевидно, профилактическим в отношении образования аберрантных форм хламидий.

Обоснованный рациональный подход к лечению хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции уrogenитального тракта на основании изучения динамики функциональной активности нейтрофилов, Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, и уровня γ -интерферона в сыворотке крови в процессе лечения позволит исключить необоснованное применение иммуотропных препаратов, а также снизить лекарственную нагрузку на организм пациента.

ВЫВОДЫ

1. Основным проявлением урогенитальной хламидийной моноинфекции является цервицит (у 30 – 100 % пациенток), уреаплазменной моноинфекции – уретрит (у 14 – 70 %). При смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции присоединение *U. urealyticum* к *C. trachomatis* не изменяет клинических проявлений цервицита, но может незначительно увеличивать долю уретрита.

2. Показатели фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови у женщин с хламидийной, уреаплазменной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией достоверно между собой не различались, но достоверно были снижены во всех трех группах по сравнению с аналогичными показателями практически здоровых людей.

3. Содержание Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, в общем пуле Т-лимфоцитов и уровень γ -интерферона в периферической крови у женщин с хламидийной, уреаплазменной и смешанной инфекцией не имели достоверных различий между изучаемыми группами и группой сравнения.

4. В процессе лечения урогенитальных инфекций в трех группах пациенток установлено, что при монотерапии доксициклином и при сочетании доксициклина с меглумина акридоацетатом показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови не изменились. Под влиянием джозамицина показатели функциональной активности нейтрофилов, сниженные до лечения, достоверно повысились: фагоцитарный индекс с $(55,36 \pm 8,74)$ до $(66,24 \pm 7,76)$ %, фагоцитарное число – с $5,61 \pm 2,16$ до $6,89 \pm 2,26$, НСТ-спонтанный тест – с $(34,86 \pm 7,06)$ до $(44,10 \pm 7,46)$ %; НСТ-индуцированный тест – с $43,47 \pm 7,42$ до $(51,06 \pm 9,48)$ %.

5. При монотерапии доксициклином у большинства пациенток (56 %) в трех группах доля Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, и концентрация γ -интерферона не изменились. Указанные показатели претерпели положительные изменения у 100 % (20 пациенток) при комбинации доксициклина с меглумина акридоацетатом, но уровня нормальных значений не достигли. При

терапии джозамицином уровень γ -интерферона и количество Т-лимфоцитов, его вырабатывающих, достоверно и значительно увеличились у 100 % больных, что свидетельствует о наличии у препарата иммуномодулирующего эффекта.

6. Клиническая эффективность лечения совпала с этиологической, при которой элиминация возбудителей составила: при монотерапии доксициклином – 97,5 % при хламидийной, 85,7 % при уреаплазменной инфекции; при сочетанной терапии доксициклином с меглумина акридонацетатом – 95,0 % при хламидийной, 85,7 % – при уреаплазменной инфекции; при лечении джозамицином – 100 % при хламидийной, 88,9 % – при уреаплазменной инфекции. Добавление к доксициклину иммуностропного препарата не повысило этиологическую эффективность лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При развитии у женщин симптомов уретрита и/или цервицита, при отсутствии патогенных микроорганизмов, необходимо провести обследование на наличие *Ur. urealyticum* методом ПЦР из уретры и цервикального канала.

2. В лечении урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции препаратами выбора остаются этиотропные препараты: джозамицина (по 500 мг 3 раза в сутки 7 дней) и доксициклина моногидрата (по 100 мг 2 раза в сутки 7 дней), сохраняющие в настоящее время высокую этиологическую и клиническую эффективность.

3. Применение схем лечения, включающих комбинацию антибиотиков с иммуностропным препаратом меглумина акридоната при лечении больных с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией урогенитального тракта нецелесообразно, так как иммуностропное средство не повышает эффективность лечения, в частности, элиминацию возбудителей заболевания.

4. Джозамицин является высокоэффективным препаратом для лечения хламидийной инфекции, кроме того он обладает иммуномодулирующим действием, что может служить профилактикой образования аберрантных форм *C. trachomatis*. Назначение этого препарата должно быть приоритетным для пациентов с асимптомными или малосимптомными формами хламидийной и смешанной инфекции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВЗОМТ	воспалительные заболевания органов малого таза
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
Д	группа пациенток, получивших лечение доксициклином
Д + МА	группа пациенток, получивших комбинированную терапию доксициклином и меглумина акридонацетатом
Дж	группа пациенток, получивших лечение джозамицином
ИППП	инфекции, передаваемые половым путём
ЛПС	липополисахарид
НСТ-инд.	НСТ индуцированный тест
НСТ-сп.	НСТ спонтанный тест
НСТ-тест	тест восстановления нитросинего тетразолия
РТ	ретикулярные тельца хламидий
Chsp60	хламидийный белок теплового шока
Тл-ИФ	Т-лимфоциты, вырабатывающие γ -интерферон
Тс	Т-супрессор
УГТ	урогенитальный тракт
УГХ	урогенитальный хламидиоз
УГХИ	урогенитальная хламидийная инфекция
ФАН	функциональная активность нейтрофилов
ФИ	фагоцитарный индекс
ФЧ	фагоцитарное число
ХИ	хламидийная инфекция
ЭТ	элементарные тельца хламидий
CD	маркер класса дифференцировки
hsp60	белок теплового шока
Ig	иммуноглобулин
МOMP (major outer	главный белок наружной мембраны

membrane protein)

Th

Т-хелпер

α -ИФ

альфа-интерферон

β -ИФ

бета-интерферон

γ -ИФ

гамма-интерферон

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич, В. П. Кожные и венерические болезни / В. П. Адаскевич, В. М. Козин. – М. : Мед. лит., 2006. – 672 с.
2. Аковбян, В. А. Азитромицин (сумамед), как препарат первого выбора при лечении урогенитального хламидиоза / В. А. Аковбян // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 1. – С. 18–23.
3. Аковбян, В. А. Урогенитальная хламидийная инфекция: 25 лет спустя / В. А. Аковбян // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 14–22.
4. Аладышев, В. В. Урогенитальный хламидиоз. Перспективы лечения вильпрафеном / В. В. Аладышев, Н. Н. Потекаев // Рос. жур. кожн. и венерич. болезней. – 2002. – № 5. – С. 67–69.
5. Анализ факторов риска и современных клинико-лабораторных особенностей неосложнённых и осложнённых форм урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин / М. Р. Рахматулина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 4. – С. 55–63.
6. Анискова, И. Н. Влияние урогенитальной хламидийной инфекции на показатели фертильности супружеских пар, состоящих в бесплодном браке : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Анискова Инна Николаевна. – М., 2009. – 16 с.
7. Ахмедов, Х. Б. Клинико-лабораторная характеристика и лечение хламидийной инфекции, ассоциированной с генитальными микоплазмами : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Ахмедов Хотамджон Бахромалиевич. – М., 2015. – 28 с.
8. Баринов, А. Н. Использование модуляторов иммунного ответа при урогенитальном хламидиозе. Математическое моделирование эпидемического процесса заболеваемости урогенитальным хламидиозом / А. Н. Баринов, С. Л. Плавинский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 2. – С. 96–100.
9. Баткаев, Э. А. Актуальные вопросы антибиотикотерапии при урогенитальном хламидиозе / Э. А. Баткаев, Д. В. Рюмин // Гинекология. – 2002. –

Т. 4, № 2. – С. 78–80.

10. Боровкова, Е. И. Комплексная терапия хламидийной инфекции в акушерстве и гинекологии / Е. И. Боровкова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 90–93.

11. Брагина, Е. Е. Некоторые особенности жизненного цикла хламидий. Атипичные формы существования / Е. Е. Брагина, О. Е. Орлова, Г. А. Дмитриев // ЗППП. – 1998. – № 1. – С. 3–9.

12. Букия, Т. Ш. Содержание IFN- γ в плазме крови и семенной жидкости при урогенитальном хламидиозе / Т. Ш. Букия, Н. Г. Гаделия, Л. Ш. Шанидзе // Georgian medical news. – 2002. – № 3. – С. 81–84.

13. Бурцев, О. А. Клинические особенности течения и лечение уретрита у мужчин, вызванного *Mycoplasma genitalium* / О. А. Бурцев, А. Е. Гущин, М. А. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2008. – № 5. – С. 1–5.

14. Влияние урогенитальных инфекций на течение беременности и состояние плода и новорождённого / Т. В. Габидулина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – № 1. – С. 84–88.

15. Гависова, А. А. Современный взгляд на проблему уреаплазменной инфекции / А. А. Гависова, М. А. Твердикова, В. Л. Тютюнник // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и Гинекология. – 2013. – № 2 (18).

16. Галдава, Г. Некоторые показатели клеточного звена иммунитета во время урогенитального хламидиоза / Г. Галдава // IX Всерос. съезд дерматовенерологов : тез. науч. работ. – М., 2005. – Т. 2. – С. 72.

17. Глазкова, Л. К. Практические аспекты персистентной хламидийной инфекции / Л. К. Глазкова // Венеролог. – 2005. – № 2. – С. 4–12.

18. Глазкова, Л. К. Современные аспекты лечения хламидийной инфекции / Л. К. Глазкова, Н. М. Герасимова // ЗППП. – 1996. – № 4. – С. 9–14.

19. Глазкова, Л. К. Состояние факторов неспецифической защиты организма женщин при хламидиозе / Л. К. Глазкова, Н. М. Герасимова // Вестн. дерм. и венер. – 1998. – № 1. – С. 7–10.

20. , М. А. Обоснование иммунотерапии при лечении рецидивирующего

урогенитального хламидиоза / М. А. , А. М. Соловьёв, А. Д. Черноусов // ИППП. – 2000. – № 2. – С. 30–34.

21. , М. А. Репродуктивное здоровье и инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis* / М. А. // Гинекология. – 2011. – № 1. – № 13. – С. 13–17.

22. , М. А. Симпозиум «Бактериальные ИППП в Европе» по материалам Всемирного конгресса по инфекциям, передающимся половым путём, Вена. 14–17 июля 2013 г. / М. А. // Вестник практического врача. – 2014. – № 1. – С. 12–18.

23. , М. А. Хламидийная инфекция в современной гинекологии: основные аспекты профилактики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза / М. А. , А. И. Гущин // Гинекология. – 2012. – № 4, Т. 14. – С. 19–22.

24. Гранитов, В. М. Хламидиозы / В. М. Гранитов. – М. : Мед. книга; Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2000. – 192 с.

25. Гуревич, К. Г. Современная терапия хламидиоза / К. Г. Гуревич // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 18–19.

26. Динамика выявления *Chlamydia trachomatis* в ходе лечения урогенитальной хламидийной инфекции доксициклином (Юнидоксом Соллютаб) / Н. Е. Воробьёва [и др.] // Трудный пациент. – 2006. – № 5, Т. 4. – С. 31–33.

27. Евсюкова, И. И. Хламидийная инфекция у новорождённых детей: диагностика и лечение / И. И. Евсюкова // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – № 3, Т. 2. – С. 88–91.

28. Ершов, Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф. И. Ершов. – М. : Медицина, 1996. – 240 с.

29. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия / Н. М. Калинина [и др.]. – М. : Эксмо, 2008. – 496 с.

30. Загртдинова, Р. М. Оптимизация лечения урогенитальной микоплазменной инфекции у женщин с применением иммуномодулятора Галавит / Р. М. Загртдинова, А. Л. Боголюбская, Е. В. Димакова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 9. – С. 103–107.

31. Заручейнова, О. В. Оценка чувствительности урогенитальных микоплазм *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* к антибактериальным препаратам в

испытаниях *in vitro* / О. В. Заручейнова, В. Н. Вербов, Н. В. Семенов // Практическая медицина. – 2014. – № 3. – С. 194–199.

32. Ильин, И. И. Размышление о лечении урогенитального хламидиоза / И. И. Ильин, Ю. Н. Ковалев, О. В. Лысенко // Вестник дерматологии и венерологии. – 1994. – № 1. – С. 30–33.

33. Иммунологические аспекты применения полиоксидония в комплексной терапии осложнённого урогенитального хламидиоза / С. Н. Алленов [и др.] // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. – 2002. – № 2. – С. 58–61.

34. Интерфероновый статус больных урогенитальным хламидиозом / Н. С. Логинова [и др.] // ЗППП. – 1997. – № 6. – С. 19–22.

35. К эффективности комплексного лечения хронического осложнённого урогенитального хламидиоза на основе системной ферментотерапии / В. А. Молочков [и др.] // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. – 2008. – № 3. – С. 58–62.

36. Кисина, В. И. Применение препарата Юнидокс Солютаб в терапии урогенитального хламидиоза / В. И. Кисина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 2. – С. 54–55.

37. Кисина, В. И. Существует ли связь генитальных микоплазм с патологией органов мочеполовой системы? / В. И. Кисина, Е. В. Ширшова // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 7. – С. 533–541.

38. Кисина, В. И. Урогенитальные инфекции у женщин / В. И. Кисина, К. И. Забиров. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – 280 с.

39. Клинико-экономическое обоснование применения Вильпрафена в лечении урогенитального хламидиоза / Ю. Б. Белоусов [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2006. – № 1. – С. 1–11.

40. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов. Дерматовенерология / под ред. А. А. Кубановой. – М. : ДЭКС-Пресс, 2008.

41. Клинышкова, Т. В. Клинико-иммуноморфологические аспекты генитальной патологии женщин при хламидийной инфекции : автореф. дисс. ...

канд. мед. наук / Клинышкова Татьяна Владимировна. – Омск, 1998. – 22 с.

42. Клинышкова, Т. В. Особенности интерферонового статуса перитонеальной жидкости у больных с бесплодием / Т. В. Клинышкова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 2. – С. 21–24.

43. Коваленко, А. Л. Циклоферон – от эксперимента в клинику. Применение лекарственных форм циклоферона / А. Л. Коваленко, Л. Е. Алексеева. – СПб., 2002. – С. 17–19.

44. Короткий, Н. Г. Сравнительная клиничко-лабораторная оценка эффективности антибиотиков при лечении больных с микоплазменной инфекцией / Н. Г. Короткий, С. В. Воробьев, В. Н. Царев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 4. – С. 58–62.

45. Критерии диагностики и принципы антибактериальной терапии болезни Рейтера / Г. В. Ключарев [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 5. – С. 54–57.

46. Кубанова, А. А. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации / А. А. Кубанова, М. Р. Рахматулина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 3. – С. 78–83.

47. Кузнеченкова, Т. В. Урогенитальная микоплазменная инфекция: особенности эпидемиологии, клиники и секреторного иммунитета у женщин различных социальных групп : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Кузнеченкова Татьяна Владимировна. – Екатеринбург, 2011. – 24 с.

48. Куликова, Н. Б. Эпидемиологическая и иммунологическая характеристика урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекции у жителей мегаполиса : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Куликова Наталья Борисовна. – 2013. – С. 19.

49. Курлеева, Т. Ю. Клинико-иммунологические аспекты уреаплазменной инфекции у женщин с эрозией шейки матки : дисс. ... канд. мед. наук / Курлеева Татьяна Юрьевна. – Владивосток, 2006. – 180 с.

50. Летяева, О. И. Клинико-иммунологические, микробиологические

особенности течения и терапии урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук // Летяева Ольга Ивановна. – Челябинск, 2014. – 48 с.

51. Линькова, Ю. Н. Актуальность применения препаратов интерферона альфа-2b в терапии заболеваний урогенитального тракта: методическое пособие для врачей / Ю. Н. Линькова, Н. Е. Горелышева. – СПб., 2013. – 78 с.

52. Мавров, Г. И. Роль цитокинов в патогенезе хламидиоза / Г. И. Мавров, Г. П. Чинов // Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии. – 2004. – № 1. – С. 53–59.

53. Малова, И. О. Хламидийная инфекция урогенитального тракта у беременных женщин: современный подход к диагностике и лечению : учеб. пособ. / И. О. Малова, С. И. Кулинич, Е. С. Свердлова. – Иркутск, 2006. – 43 с.

54. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований; 3-е изд., доп. / под ред. В. И. Юнкерова. – СПб. : ВМеда, 2011. – 318 с.

55. Методология исследования молекулярных маркеров индивидуального генетического риска развития осложнений урогенитальной хламидийной инфекции / К. И. Плахова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 6. – С. 41–48.

56. Миколаускас, В. П. Прогнозирование эффективности лечения урогенитального хламидиоза по показателям иммунного статуса : дисс. ... канд. мед. наук / Миколаускас Виталий Пронасович. – М., 2004. – 130 с.

57. Микоплазменные инфекции урогенитального тракта / Н. В. Кунгуров [и др.]. – Курган : Зауралье, 2010. – 132 с.

58. Михалевич, И. М. Основы прикладной статистики часть III: учебное пособ. 3-е изд-е./ И. М. Михалевич, М. А. Алферова, Н. Ю. Рожкова. – Иркутск : НЦРВХ СО РАМН, 2012. – С. 92.

59. Могилевец Т.Л. Клинико-иммунологическая характеристика урогенитальной хламидийной инфекции у женщин : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Могилевец Татьяна Леонидовна. – СПб., 2002. – 24 с.

60. Молочков, В. А. Место иммунотерапии в комплексном лечении хронической урогенитальной хламидийной инфекции / В.А. Молочков // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2007. – № 8. – С. 101–105.
61. Молочков, В. А. Терапия хронического осложнённого урогенитального хламидиоза / В. А. Молочков, А. Мугутдинова, Е. Балюра // Врач. – 2010. – № 1. – С. 48–51.
62. Молочков, В. А. Урогенитальный хламидиоз / В. А. Молочков. – М. : Бином, 2006. – 208 с.
63. Наборы и оборудование для клинической лабораторной диагностики. «Биохиммак»: Каталог / под ред. И. Г. Козлова. – 2007. – 544 с.
64. Нарушение в системе интерферона у пациентов с вирус-ассоциированными и хламидийной инфекциями / Ф. И. Ершов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 1996. – № 4. – С. 172–174.
65. Немченко, О. И. Урогенитальный хламидиоз у девочек / О. И. Немченко, З. А. Плиева, Е. В. Уварова // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 4–10.
66. Нестеров, И. М. Иммунокорригирующая терапия инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы. Практическое пособие для практикующих врачей акушеров-гинекологов, студентов медицинских вузов, врачей интернов и клинических ординаторов / И. М. Нестеров, А. А. Тотолян; под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб., 2007. – 56 с.
67. Об особенностях болезни Рейтера, ассоциированной с метаболическими вариантами с *C. trachomatis* / О. В. Смирнова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 318–321.
68. Особенности интерферонового статуса при генитальных инфекциях / О. Н. Щегловитова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2001. – № 2. – С. 36–40.
69. Оценка степени тяжести Т-клеточного иммунодефицита у женщин с урогенитальным хламидиозом / Д. В. Окладников [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 1998. – Спец. выпуск. – С. 64.
70. Патогенез, диагностика и терапия урогенитального хламидиоза: рук-во для врачей / В. А. Исаков [и др.] / под ред. А. Б. Жебруна. – СПб., 2010. – 112 с.

71. Перламутров, Ю. Н. Профилактическая ценность применения интерферона для лечения персистирующего урогенитального хламидиоза / Ю. Н. Перламутров, М. А. , А. М. Соловьев // Гинекология. – 2011. – № 4, Т. 13. – С. 50–55.

72. Перспективная антибактериальная терапия урогенитальных инфекций «второй генерации» / А. А. Халдин [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 6. – С. 71–75.

73. Пинегин, Б. В. Внутриклеточные цитокины: проблемы детекции и клиническое значение / Б. В. Пинегин, Л. В. Пичугина // Иммунология. – 2008. – № 1. – С. 13–14.

74. Потемкина, Е. Е. Пособие по лабораторной клинической иммунологии: с курсом практических занятий / Е. Е. Потемкина, Р. З. Позднякова, Л. М. Манукян. – М. : Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2003. – С. 283.

75. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: рук-во для врачей / В. А. Козлов [и др.]. – Новосибирск : Наука, 2009. – 274 с.

76. Прилепская, В. Н. Патология шейки матки и уреаплазмоз / В. Н. Прилепская, О. В. Быковская // Лечащий врач. – 2007. – № 3. – С. 40–44.

77. Прилепская, В. Н. Репродуктивное здоровье и хламидийная инфекция (клинические лекции) / В. Н. Прилепская, Э. Р. Довлетханова // Гинекология. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 3–6.

78. Прилепская, В. Н. Уреаплазменная инфекция в акушерстве и гинекологии – современный взгляд на проблему / В. Н. Прилепская, О. В. Быковская // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 2. – С. 21–23.

79. Прилепская, В. Н. Хламидийная инфекция в гинекологии / В. Н. Прилепская, Н. И. Кондриков, Л. А. Устюжанина // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 4. – С. 11–14.

80. Применение вильпрафена в комплексном лечении больных с сочетанием эндометриоза и хламидиоза / А. А. Лукач [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. – С. 52–53.

81. Применение Вильпрафена и Сумамеда для лечения генитального

хламидиоза. Сравнительный анализ эффективности / В. В. Тюкавкин [и др.] // СПИД: опыт первого десятилетия: Матер. краевой юбил. конф. – Красноярск, 2000. – С. 47.

82. Пухнер А. Ф. Хламидийные экстрагенитальные заболевания / А. Ф. Пухнер, В. И. Козлова. – М. : Триада-Х, 2004. – 128 с.

83. Рафальский, В. В. Место доксицилина в терапии инфекций: значение новых лекарственных форм / В. В. Рафальский, А. В. Крикова, Е. В. Довгань // Вестник практического врача. – 2014. – № 1. – С. 3–7.

84. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

85. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. – 16-й вып. / гл. ред. Г. Л. Вышковский. – М. : РЛС, 2008. – 1456 с.

86. Ремезов, А. П. Клинико-иммунологическое прогнозирование при хроническом хламидиозе / А. П. Ремезов, В. А. Неверов // Вестник инфектологии и паразитологии. – 2002. – № 2. – С. 9–14.

87. Рищук, С. В. Клинико-лабораторные аспекты хронических воспалительных заболеваний и дисбиозов у половых партнёров : дисс. ... д-ра мед. наук / Рищук Сергей Владимирович. – СПб., 2006. – 400 с.

88. Рыбалкин, С. Г. Циклоферон – средство сохранения репродуктивного здоровья / С. Г. Рыбалкин, М. Г. Романцов, Ю. В. Аспель // Лечащий врач. – 2000. – № 7. – С. 54–55.

89. Савостьянова, Н. Ю. Многокомпонентная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза, связанных с уреаплазменной инфекцией : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Савостьянова Наталья Юрьевна. – СПб., 2006. – 22 с.

90. Серов, В. Н. Роль иммунокорригирующего влияния Галавита в лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза хламидийного генеза / В. Н. Серов, М. В. Царегородцева, А. В. Королева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, № 3. – С. 17–20.

91. Сидорова, И. С. Эффективность комплексной терапии урогенитального

хламидиоза с применением иммунокорректирующих препаратов / И. С. Сидорова, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 38–41.

92. Синопальников, А. И. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ / А. И. Синопальников, И. В. Андреев, О. У. Стецюк // Клиническая медицина. – 2012. – № 3. – С. 23–29.

93. Скрипкин, Ю. К. Лечение джозамицином (вильпрафеном) больных урогенитальным хламидиозом / Ю. К. Скрипкин, М. Г. Пашинян // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 3. – С. 49–50.

94. Современная терапия урогенитального хламидиоза / Ю. К. Скрипкин [и др.] // Вестник последипломного медицинского образования. – 2005. – № 3–4. – С. 57–58.

95. Султанова, Н. К. Клинико-иммунологическая характеристика и совершенствование терапии урогенитальной микоплазменной и хламидийной инфекции : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Султанова Нургуль Карибаевна. – Семей, 2009. – 43 с.

96. Тарабрина, Е. П. Иммунологические аспекты патофизиологических процессов у женщин с миомой матки на фоне уреоплазменной инфекции : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Тарабрина Елена Петровна. – Ульяновск, 2009. – 30 с.

97. Тихомиров, А. Л. Воспалительные заболевания женских половых органов: метод. пос. / А. Л. Тихомиров, С. И. Сарсания. – М., 2007. – 40 с.

98. Урогенитальный хламидиоз и беременность: проблемы возможности и перспективы. Опыт применения Азитрокса в комплексной терапии урогенитального хламидиоза во время беременности / Л. А. Агарков [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 1, Т. 14. – С. 42–45.

99. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путём, и урогенитальными инфекциями. – М., 2013. – 106 с.

100. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с

инфекциями, передаваемыми половым путём, и урогенитальными инфекциями. – М., 2015.

101. Хамаганова, И. В. Комплексное лечение урогенитального хламидиоза / И. В. Хамаганова, Д. Ф. Кашеваров // ИППП. – 2005. – № 5. – С. 62–65.

102. Хламидийная инфекция урогенитального тракта : учеб. пос. для студентов медицинских вузов / А. П. Стрельников [и др.]. – М. : Медицинская книга, 2005. – 152 с.

103. Хламидиоз. Современные подходы к диагностике и лечению: пособие для врачей / М. А. Башмакова [и др.]. – М., 2001. – 48 с.

104. Храмова, Т. Г. Хламидийная микоплазменная (*M. genitalium*) инфекция урогенитального тракта у девочек до 12 лет и лечение её джозамицином : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Храмова Татьяна Геннадьевна. – 2007. – С. 24.

105. Хрисанова, С. И. Распространённость хламидийной инфекции, уреаплазмоза и микоплазмоза у некоторых групп населения / С. И. Хрисанова // Журнал здравоохранения Чувашии. – 2011. – № 2.

106. Хрянин, А. А. Хламидийная инфекция. Учебное пособие / А. А. Хрянин, О. В. Решетников. – М. : Пагри, 2007. – 144 с.

107. Чернова, Н. И. Микоплазменная инфекция у женщины с вагинитом, цервицитом, бесплодием. Клинический случай / Н. И. Чернова // Дерматология. – 2014. – № 4.

108. Шапран, М. В. Дифференцированная иммунокорригирующая терапия больных хроническим урогенитальным хламидиозом с учётом изменения функциональной активности клеток фагоцитарного звена : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Шапран Михаил Валентинович. – М., 2003. – 26 с.

109. Шапран, М. В. Чувствительность *Ureaplasma urealyticum* к антибиотикам / М. В. Шапран // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 37–38.

110. Юнусова, Е. И. Совершенствование терапии женщин, больных урогенитальным хламидиозом, с учётом их клинко-иммунологического статуса : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Юнусова Елена Ивановна. – М., 2006. – 20 с.

111. Юрьев, С. Ю. Механизмы формирования осложнений при беременности на фоне хронического урогенитального хламидиоза : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Юрьев Сергей Юрьевич. – Томск, 2006. – 24 с.
112. Якубович, А. И. Хламидийная инфекция урогенитального тракта / А. И. Якубович, А. Р. Корепанов. – Иркутск : РИЭЛ, 2006. – 142 с.
113. Янова, Л. В. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении урогенитального хламидиоза у женщин : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Янова Лилиана Владимировна. – СПб., 2008. – 16 с.
114. Association of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* with some indicators of non-specific vaginitis / L. Cedillo-Ramirez [et al.] // Rev. Latinoam. Microbiol. – 2000. – Vol. 42, N 1. – P. 1–6.
115. Beatty, W. L. Reactivation of persistent *Chlamydia trachomatis* infection in cell culture infect / W. L. Beatty, R. P. Morrison, G. I. Byrne // Immun. – 1995. – Vol. 63, N 1. – P. 199–205.
116. Brunham, R. C. Immunology of Chlamydia infection: implications for a *Chlamydia trachomatis* vaccine / R. C. Brunham, J. Rey-Ladino // Nat. Rev. Immunol. – 2005. – Vol. 5. – P. 686–699.
117. Carey, A. J. *Chlamydia trachomatis*, a hidden epidemic: effects on the female reproduction and options for treatment / A. J. Carey, K. W. Beagley // J. Reprod. Immunol. – 2010. – Vol. 63, N 6. – P. 576–586.
118. CDC Grand Rounds: Chlamydia // MMWR Morbid. Mortal. Wkly Rep. – 2011. – Vol. 60, N 12. – P. 370–373.
119. Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). – 2010. – P. 1–114.
120. Chlamydial Hsp60-2 is iron responsive in *Chlamydia trachomatis* serovar E-infected human endometrial epithelial cells in vitro / R. W. La Rue [et al.] // Infect. Immun. – 2007. – Vol. 75, N 5. – P. 2374–2380.
121. Cohen, C. R. Pathogenesis of chlamydia induced pelvic inflammatory disease / C. R. Cohen, R. S. Brunham // Sex. Transm. Inf. – 1999. – Vol. 75, N 1. –

P. 21–24.

122. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of prostate infection caused by *C. trachomatis* / V. Skerk [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2004. – Vol. 24. – P. 188–191.

123. Cytokine expression pattern in the genital tract of *Chlamydia trachomatis* positive infertile women-implication for T-cell responses / B. S. Reddy [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2004. – Vol. 137. – P. 552–558.

124. Dadamessi, I. Combined detection of *Chlamydia trachomatis* – specific antibodies against the 10 and 60-k Da heat shock proteins as a diagnostic tool for tubal factor infertility: Results from a case-control study in Cameroon / I. Dadamessi, F. Eb, F. Betsou // FEMS Immunology and Medical Microbiology. – 2005. – Vol. 45. – P. 31–35.

125. Dendritic cells pulsed with a recombinant chlamydial major outer membrane protein antigen elicit a CD4(+) type 2 rather than type 1 immune response that is not protective / J. Shaw [et al.] // Infect. Immun. – 2002. – Vol. 70, N 3. – P. 1097–1105.

126. Epidemiological, social, diagnostic and economic evaluation of population screening for genital chlamydial infection. For the Chlamydia Screening Studies Project Group / N. Low [et al.] // Health Technology Assessment. – 2007. – Vol. 11, N 8. – P. 186.

127. Gamma interferon production by cytotoxic T lymphocytes is required for resolution of *Chlamydia trachomatis* infection / M. F. Lampe [et al.] // Infect. Immun. – 1998. – Vol. 66, N 11. – P. 5457–5461.

128. Hawkins, R. A. A *Chlamydia trachomatis*-specific Th2 clone does not provide protection against a genital infection and displays reduced trafficking to the infected genital mucosa / R. A. Hawkins, R. G. Rank, K. A. Kelly // Infect. Immun. – 2002. – Vol. 70, N 9. – P. 5132–5139.

129. Host inflammatory response and development of complications of *Chlamydia trachomatis* genital infection in CCR5-deficient mice and subfertile women with the CCR5delta32 gene deletion / E. L. Barr [et al.] // J. Microbiol. Immunol. Inf. –

2005. – Vol. 38, N 4. – P. 244–254.

130. IFN-gamma knockout mice show Th2-associated delayed-type hypersensitivity and the inflammatory cells fail to localize and control chlamydial infection / S. Wang [et al.] // Eur. J. Immunol. – 1999. – Vol. 29. – P. 3782–3792.

131. Incidence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* isolated in Brescia, Italy, over 7 years / M. A. De Francesco [et al.] // J. Infect. Chemother. – 2013. – Vol. 19, N 4. – P. 621–627.

132. Increased intrauterine frequency of *Ureaplasma urealyticum* in women with preterm labor and preterm premature rupture of the membranes and subsequent cesarean delivery / A. Witt [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 193, N 5. – P. 1663–1669.

133. Interferon gamma in the diagnosis and pathogenesis of pelvic inflammatory disease / J. A. Grifo [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1989. – Vol. 160. – P. 261.

134. Labro, M. T. Synergistic interaction of Josomycin with human neutrophil bacterial function in vitro / M. T. Labro, C. Bavin-Chevaye // J. Antimicrob. Chemother. – 1989. – Vol. 24. – P. 731–740.

135. Lau, C. Y. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials / C. Y. Lau, A. K. Qureshi // Sex. Transm. Dis. – 2002. – Vol. 29, N 9. – P. 497–502.

136. Mabey, D. C. Immunology of chlamydial infection / D. C. Mabey // In Pros. Meet. Eur. Soc. Chlam. Res. – Helsinki, 2000. – P. 157–160.

137. McGowin, C. L. *Mycoplasma genitalium* rapidly disseminates to the upper reproductive tracts and knees of female mice following vaginal inoculation / C. L. McGowin, R. A. Spagnuolo, R. B. Pyles // Infect. Immun. – 2010. – Vol. 78, N 2. – P. 726–736.

138. Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes *in vitro* / K. Mozikava [et al.] // Antimicrob. Agents and Chemoter. – 1996. – Vol. 40, N 6. – P. 1366–1370.

139. Morrison, R. P. New insights into a persistent problem – chlamydial

infection / R. P. Morrison // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111. – P. 1647–1649.

140. Morse, H. S. Issues in laboratory diagnosis of sexually transmitted diseases / H. S. Morse, C. Beck, P.-A. Mardh. – 1998. – Vol. 53.

141. Morton, R. Genitourinary chlamydial infection: a reappraisal and hypothesis / R. Morton, G. Kinghorn // USTD A. – 1999. – P. 765–775.

142. Mutations in 23S rRNA and ribosomal protein L4 account for resistance in *Chlamydia trachomatis* strains selected *in vitro* by macrolide passage / H. Zhu [et al.] // Andrologia. – 2010. – Vol. 42, N 4. – P. 271.

143. Parnham, M. J. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections / M. J. Parnham // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 18. – P. 125–131.

144. Patel, M. A. Role of Mycoplasma and Ureaplasma species in female lower genital tract infections / M. A. Patel, P. Nyirjesy // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2010. – Vol. 12, N 6. – P. 417–422.

145. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women / M. R. Bayraktar [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 14, N 2. – P. e90–e95.

146. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in women with chronic urinary symptoms / S. Baka [et al.] // Urology. – 2009. – Vol. 74, N 1. – P. 62–66.

147. Reported sexually transmitted disease clinic attendance and sexually transmitted infections in Britain: prevalence, risk factors, and proportionate population burden / K. A. Fenton [et al.] // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 191. – P. 127–138.

148. Risk factors associated with pelvic inflammatory disease: a UK study / I. Simms [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2006. – Vol. 82. – P. 452–457.

149. Risk of sequelae after *Chlamydia trachomatis* genital infection in women / C. L. Haggerty [et al.] // J. Inf. Dis. – 2010. – Vol. 201, Suppl. 2. – P. 134–155.

150. Ross, J. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease / J. Ross, P. Judlin, L. Nilas // Int. J. STD AIDS. – 2007. – Vol. 18. – P. 662–666.

151. Rottenberg, M. E. The role of IFN-gamma in the outcome of chlamydial infection / M. E. Rottenberg, A. Gigliotti-Rothfuchs, H. Wigzell // Curr. Opin. Immunol. – 2002. – Vol. 14. – P. 444.
152. Schachter, J. Biology of *Chlamydia trachomatis* / J. Schachter // Sexually Transmitted Diseases; Ed. by K. Holmes King et al.; 3rd ed. – 1999. – P. 394.
153. Sexually transmitted infections in pregnancy: prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries / S. Mullick [et al.] // Sex. Trans. Infect. – 2005. – Vol. 81. – P. 294–302.
154. Shinkai, M. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action / M. Shinkai, M. O. Henke, B. K. Rubin // Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 117, N 3. – P. 393–405.
155. Stephens, R. S. The cellular paradigm of chlamydial pathogenesis / R. S. Stephens // Trends Microbiol. – 2003. – Vol. 11, N 1. – P. 44–51.
156. Su, H. CD4⁺ T cells play a significant role in adoptive immunity to *Chlamydia trachomatis* infections of the mouse genital tract / H. Su, H. D. Caldwell // Infect Immun. – 1995. – Vol. 63. – P. 3302–3308.
157. Taylor-Robinson, D. Observations on the murine model of *Mycoplasma hominis* infection / D. Taylor-Robinson, P. M. Furr // J. Med. Microbiol. – 2010. – Vol. 59 (Pt. 8). – P. 970–975.
158. Treadway G. The safety of azitromycin in the treatment of adults with community-acquired respiratory tract infections / G. Treadway, D. Pontani, A. Reisman // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2002. – Vol. 19, N 3. – P. 189–194.
159. Trends in pelvic inflammatory disease hospital discharges and ambulatory visits, United States, 1985–2001 / M. Sutton [et al.] // Dis. – 2005. – Vol. 32. – P. 778–784.
160. Weisenfeld, H. S. Sexually transmitted diseases and infertility / H. S. Weisenfeld, W. Cates. – 2008. – 1511 p.
161. WHO. Prevention and control of sexually transmitted infections: draft global strategy [Электронный ресурс]. – 2006. – Режим доступа: http://www.who.int/reproductive-health/docs/stis_strategy.pdf.

162. Witkin, S. S. Immunity to heat shock proteins and pregnancy outcome / S. S. Witkin // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 7. – P. 35–38.
163. Wyrick, P. B. *Chlamydia trachomatis* persistence *in vitro* – an overview / P. B. Wyrick // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 201, Suppl. 2. – P. 88–95.
164. Yang, X. Role of cytokines in *Chlamydia trachomatis* protective immunity and immunopathology / X. Yang // Curr. Pharm. Des. – 2003. – Vol. 9, N 1. – P. 67–73.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. С. 56
2. Рисунок 2 – Возраст пациенток ($n = 110$). С. 57
3. Рисунок 3 – Давность заболевания у обследованных пациенток с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией ($n = 110$). С. 58
4. Рисунок 4 – Акушерско-гинекологический анамнез и сопутствующая патология УГТ у пациенток с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией. С. 61
5. Рисунок 5 – Клинические проявления воспалительного процесса УГТ у женщин с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией. С. 65
6. Рисунок 6 – Подгруппы пациенток в зависимости от уровня показателей Тл-ИФ и уровня γ -ИФ. С. 71
7. Рисунок 7 – Элиминация *C. trachomatis* и *Ur. urealyticum* в группе пациенток с хламидийной и хламидийно-уреаплазменной инфекцией, в зависимости от проведённой терапии ($n = 90$). С. 73
8. Рисунок 8 – Схема взаимной близости (удалённости) групп до и после лечения по квадрату расстояния Махаланобиса. С. 75
9. Рисунок 9 – Изменение ФИ в процессе лечения урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции в сравнении с группой контроля. С. 77
10. Рисунок 10 – Изменение НСТ-сп. в процессе лечения урогенитальной хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции в сравнении с группой контроля. С. 78
11. Рисунок 11 – Схема взаимной близости (удалённости) показателей

	ФАН до и после лечения джозамицином, доксициклина моногидратом и доксициклина моногидратом с меглумина акридонацетатом по квадрату расстояния Махалонобиса.	С. 79
12.	Рисунок 12 – Доля Тл-ИФ в общем пуле Тл в динамике лечения пациенток джозамицином со сниженными до лечения уровнем Тл-ИФ и γ -ИФ (%).	С. 81
13.	Рисунок 13 – Уровень γ -ИФ в сыворотке крови в динамике лечения пациенток джозамицином со сниженными до лечения уровнем Тл-ИФ и γ -ИФ (пг/мл).	С. 82
14.	Рисунок 14 – Доля Тл-ИФ в общем пуле Тл в динамике лечения пациенток доксициклина моногидратом со сниженными до лечения уровнями Тл-ИФ и γ -ИФ (%).	С. 84
15.	Рисунок 15 – Уровень γ -ИФ в сыворотке крови в динамике лечения пациенток доксициклина моногидратом со сниженным до лечения уровнем Тл-ИФ и γ -ИФ (пг/мл).	С. 84
16.	Рисунок 16 – Доля Тл-ИФ в общем пуле Тл в динамике лечения пациенток доксициклина моногидратом с меглумина акридонацетатом со сниженными до лечения уровнем Тл-ИФ и γ -ИФ (%).	С. 86
17.	Рисунок 17 – Уровень γ -ИФ в сыворотке крови в динамике лечения пациенток доксициклина моногидратом с меглумина акридонацетатом со сниженными до лечения уровнем Тл-ИФ и γ -ИФ (пг/мл).	С. 86
18.	Таблица 1 – Субъективные симптомы у обследованных пациенток ($n = 110$).	С. 59
19.	Таблица 2 – Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток с хламидийной, уреapлазменной и смешанной хламидийно-уреapлазменной инфекцией ($n = 110$).	С. 60
20.	Таблица 3 – Клинические проявления воспалительного процесса	

УГТ у пациенток с хламидийной инфекцией ($n = 30$).	C. 62
21. Таблица 4 – Клинические проявления воспалительного процесса УГТ с уреаплазменной инфекцией ($n = 20$).	C. 63
22. Таблица 5 – Клинические проявления воспалительного процесса УГТ у пациенток со смешанной хламидийно- уреаплазменной инфекцией ($n = 60$).	C. 65
23. Таблица 6 – Показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови женщин с хламидийной, уреаплазменной и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией.	C. 68
24. Таблица 7 – Доля Тл-ИФ в общем пуле Т-лимфоцитов и уровень γ -ИФ и в сыворотке крови у больных с УГИ.	C. 69
25. Таблица 8 – Содержание Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, в общем пуле Т-лимфоцитов и уровень γ -ИФ в периферической крови у больных с хламидийной инфекцией УГТ.	C. 70
26. Таблица 9 – Содержание Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, в общем пуле Т-лимфоцитов и уровень γ -ИФ в периферической крови у больных с уреаплазменной инфекцией УГТ.	C. 70
27. Таблица 10 – Содержание Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, в общем пуле Т-лимфоцитов и уровень γ -ИФ в периферической крови у больных со смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией УГТ.	C. 71
28. Таблица 11 – Показатели ФАН периферической крови женщин, получавших джозамицином ($n = 40$).	C. 76
29. Таблица 12 – Показатели ФАН периферической крови женщин, получавших монотерапию доксициклина моногидратом ($n = 50$). . .	C. 76
30. Таблица 13 – Показатели ФАН периферической крови женщин, получавших комбинированную терапию доксициклина моногидратом с меглумина акридоацетатом ($n = 20$).	C. 77

31. Таблица 14 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения джозамицином. С. 80
32. Таблица 15 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе монотерапии доксициклина моногидратом. С. 83
33. Таблица 16 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе комбинированного лечения доксициклина моногидратом и меглумина акридонацетатом. С. 85
34. Таблица 17 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения ХИ джозамицином. С. 89
35. Таблица 18 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения ХИ доксициклина моногидратом. С. 90
36. Таблица 19 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения ХИ доксициклина моногидратом и меглумина акридонацетатом. С. 91
37. Таблица 20 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения уреоплазменной моноинфекции джозамицином. С. 92
38. Таблица 21 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения уреоплазменной инфекции доксициклина моногидратом. С. 93
39. Таблица 22 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения хламидийно-уреоплазменной инфекции джозамицином. С. 94
40. Таблица 23 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения хламидийно-уреоплазменной доксициклина моногидратом. С. 95
41. Таблица 24 – Доля Тл-ИФ и уровень γ -ИФ в процессе лечения хламидийно-уреоплазменной инфекции доксициклина моногидратом и меглумина акридонацетатом. С. 97
42. Таблица 25 – Значения Z-критерия Манна – Уитни на разных стадиях лечения джозамицином, монотерапией и комбинированной терапией доксициклина моногидратом (по критерию Манна – Уитни). С. 99