

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК:616.643-002.08:576.8

Анваров Анвар Рустемович

**Разработка нового метода лечения урогенитального
хламидиоза у мужчин**

5A720108– Дерматовенерология

Диссертация

на соискание академической степени магистра

Научный руководитель: к. м. н. Нарзикулов Р.М.

Самарканд-2013

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	8
1.1. Морфология, жизненный цикл, культуральные свойства	
1.2. Современные аспекты эпидемиологии, клиники , диагностики и течения мочевого хламидиоза.	9
1.3. Иммунологические системы защиты организма и их роль в патогенезе мочевого хламидиоза	20
1.4. Методы диагностики и терапии мочевого хламидиоза	22
Глава 2. Материалы и методы исследования	30
2.1. Характеристика клинического материала	
2.2. Иммунологические методы исследования	31
2.3. Биохимические методы исследования	33
2.4. МЕТОДЫ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА	35
2.5. Методика проведения мазка у мужчин	37
2.6. Статистические методы исследования	39
Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждения	40
3.1. Клиническая характеристика больных	
3.2. Комбинированные методы лечения УГХ	45
3.3. Критерии оценки побочных эффектов	50
3.4. Показатели иммунологической реактивности больных УГХ	50
3.5. Динамическое исследование	56
Заключение	58
Выводы	70
Практические рекомендации	71
Список литературы	72

АББРЕВИАТУРА

- УГХ** - УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ.
УГИ - УРОГЕНИТАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ.
ИППП - ИНФЕКЦИИ ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ
КСР - КЛАССИЧЕСКАЯ СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ
IG - ИМУНОГЛАБУЛИН
АОЗ – АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА

Введение

Актуальность проблемы: Уретриты различной этиологии - одно из самых проблемных болезней, передающиеся половым путем. До сих пор, этиология и патогенез развития хронических уретритов носит дискуссионный характер (В.А Аковбян и др. 2000. М. К. Усманиев и др. 2001, А.М Давуров 2000) .

В настоящее время, мочеполовой хламидиоз относится к самым распространённым заболеваниям передающиеся половым путём. На долю этой болезни насчитывается до 60% патологии мочеполового тракта, и болезнь может вызвать такие осложнения как развитие первичного и вторичного бесплодия, разнообразные заболевания ЖКТ, поражение органов зрения и сердечно - сосудистой системы у мужчин.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире регистрируется более 120 млн больных мочеполовым хламидиозом (электронная литература Ю.К.Скрипкин, А.А Кубанов2007).

В последние годы исследовательская работа учёных всего мира направлено на создание высокоэффективных медицинских препаратов. Благодаря усилиями ученых были разработаны новые лекарственные препараты и созданы современные методы лечения уретритов. Однако, несмотря на это наблюдаются, случаи неудач в терапии и часто встречаются рецидивы заболевания (Г.А Дмитриев 2000, Э.Х Эшбаев 2000, К.А. Юлдашев и др., 2004). Всё это предопределяет на изучения более новых эффективных лекарственных препаратов.

В современной терапии последних лет широко стали применять препараты азимед. Азимед является пролонгированным препаратом, эффективно влияет одновременно на гонококки, уреоплазмы и хламидии. В связи с этим изучение терапевтической эффективности и безопасности азимеда является важным и актуальным.

В терапии различной инфекций используют препараты, обладающие противовоспалительным, муколитическим, противоотёчным действием, а также улучшающих специфическую и неспецифическую сопротивляемость организма. К таким средствам относятся протеолитические ферменты животного и микробного происхождения, в частности лидаза. Его положительный эффект при использовании в различных областях медицины отмечают многие авторы (7), однако в комплексной терапии мочеполового хламидиоза он не применялся.

В связи с этим представляет интерес изучение возможности совместного применения азимеда и лидазы является важным и актуальным.

В настоящее время в лечении мочеполового хламидиоза широко стали применять иммуностимуляторы. К таким препаратам относятся иммуномодулин, тималин, тимоптин, Т-активин. В последнее время результаты научных исследований многих авторов показывают о недостаточной эффективности вышеуказанных препаратов. В связи с этим применения в лечении хламидиоза более новых высокоэффективных иммуностимулирующих препаратов является актуальной.

Цель исследования: Разработка и изучение терапевтической эффективности комплексного патогенетически обоснованного метода лечения мочеполового хламидиоза у мужчин азимедом в сочетании гепатопротектора - карсил, протеолитического фермента- лидаза и иммуностимулирующего препарата - гепон с учётом предупреждения рецидивов заболевания и снижения хламидиозных осложнений.

Задачи исследования:

1.Изучение особенности клинического течения мочеполового хламидиоза у мужчин и определение характер сопутствующей мочеполовой флоры у мужчин, больных мочеполовым хламидиозом. Установить

чувствительность этой флоры к антибиотикам изолированно и в сочетании с протеолитическим ферментом.

2. Определение относительного количества Т - и В- лимфоцитов у больных мочеполовым хламидиозом и их ассоциации с ИППП и определение концентрации IgA, IgM, IgG в периферической крови больных мочеполовым хламидиозом и их ассоциации с ИППП.

3. Определить уровень ИНФ- а ИНФ - уИЛ- 8 у больных мочеполовым хламидиозом и их ассоциации с ИППП.

4. Разработка метода комбинированного лечения больных мочеполовым хламидиозом и оценка его терапевтической эффективности и безопасности.

Научная новизна: Установлено нарушения функционирования системы иммунитета (снижение клеточного и активизация гуморального звеньев) у больных мочеполовым хламидиозом и их ассоциации, в зависимости от давности и тяжести заболевания.

Впервые изучено и установлено усиление ферментативной активности системы печени у больных мочеполовым хламидиозом и их ассоциации.

Определен характер нарушений биоценоза мочеполового тракта у больных мочеполовым хламидиозом , выражающиеся дефицитом анаэробов (бифидобактерий, лактобактерии) и избытком аэробов(кишечных палочек, стафилакокков) и грибов рода Candida

Изучено влияние степени нарушений дисбактериоза мочеполового тракта на течение мочеполового хламидиоза и их ассоциации.

На основании клинической картины, выявленных нарушений иммунной системы организма, а также с учетом нарушение баланса микрофлоры мочеполового тракта, разработан усовершенствованный метод лечения мочеполового хламидиоза и их ассоциации, включающей применение в лечебном комплексе препаратов азимед в сочетании гепатопротектора -

карсил, протеолитического фермента- лидаза и иммуностимулирующего препарата - гепон .

Внедрение результатов в практику: Материалы исследований внедрены в практическую деятельность кожно- венерологического диспансера города Самарканда.

Практическая ценность работы: Разработан новый высокоэффективный комплексный метод лечения мочеполового хламидиоза и их ассоциации с учётом осложнений .

Изучен баланс в иммунном статусе, системы (МОС) печени и на этом основании в комплексной терапии мочеполового хламидиоза включён иммунопротектор гепон и гепатопротектор-карсил.

Апробация работы: Основные материалы исследования были доложены на кафедре кожных и венерических болезней Самми.

Публикации: По материалам диссертации опубликовано 3 статьи.

Объем и структура диссертации: Диссертация изложена на 80 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Морфология, жизненный цикл, культуральные свойства

Хламидиозы – заболевания, вызванные бактериями из семейства Chlamydiaceae, которое по новой классификации включает два рода - Chlamydia и Chlamydophila. Из всех хламидий, представителей этих родов, наибольшее значение для человека имеют Chlamydia trachomatis, Chlamydophila psittaci (прежнее название Chlamydia psittaci) и Chlamydophila pneumoniae (прежнее название Chlamydia pneumoniae).

Хламидии – облигатные внутриклеточные паразиты, имеющие двухфазный жизненный цикл развития, состоящий из чередования функционально и морфологически различных форм. Внеклеточная форма – элементарное тельце (ЭТ), является метаболически неактивной, высоко инфекционной формой возбудителя и имеет вид сферы диаметром 0,15-0,6 мкм; внутриклеточная – ретикулярное тельце (РТ), обеспечивает репродукцию хламидии, метаболически активная форма, имеет структуру типичных грамотрицательных бактерий размером около 0,6-1,5 мкм. Цикл размножения хламидий инициируется при поглощении эукариотической клеткой ЭТ эндоцитозом. ЭТ постоянно находятся внутри цитоплазматических включений, растут, превращаясь в РТ, многократно делятся. Вновь образованные в результате деления РТ постепенно уменьшаются в размере, уплотняются и превращаются в ЭТ. Это происходит через 20-30 часов после проникновения хламидий в клетку. Полный цикл репродукции хламидий проходит за 48-72 часа. ЭТ выходят из хозяйской клетки путем экзоцитоза или разрыва клеточной мембраны. Характерен незавершенный фагоцитоз. Хламидии обладают выраженным тропизмом к цилиндрическому эпителию, могут паразитировать также в лимфоцитах и других клетка.

1.2. Современные аспекты эпидемиологии, клиники и течения мочеполового хламидиоза.

Мочеполовые инфекции являются сложной медико-социальной проблемой современности. Это обусловлено широким распространением болезни, тяжестью вызываемых последствий и влиянием на репродуктивное здоровье населения (Наволоцкая Т.И. и соавт., 2005; Хуснутдинова Т.А. и соавт., 2005; Kohl P.K., Tanfer K., 2004; Sciarra J.J., 2000). Хламидии не являются нормальной микрофлорой человека. Их обнаружение указывает на наличие инфекционного процесса, а отсутствие клинических симптомов заболевания определяет лишь временное равновесие между паразитом и хозяином в условиях, ограничивающих, но не препятствующих размножению патогенного внутриклеточного паразита. В этой связи хламидийная инфекция опасна и требует проведения лечебных и профилактических мероприятий [73].

Характерным для данной патологии являются хронические малоактивные формы заболевания, отсутствие специфических клинических проявлений при моноинфекции [6, 25, 29]. По данным некоторых авторов, 60% больных имеют смешанную инфекцию с яркими клиническими симптомами, в 33,3% случаев встречается моноинфекция со слабыми клиническими проявлениями, но оба варианта заболевания приводят к выраженным спаечным процессам органов малого таза [22, 46, 52, 68–70, 72, 73].

Эпидемиологические исследования последних лет показывают большую распространенность урогенитального хламидиоза в мире. По данным ВОЗ, в 2006 г. число новых случаев составило 120 млн, тогда как в 1989 г. оно было равным 50 млн [24]. По данным ряда авторов во всех странах мира число УГХ неуклонно растет. В частности в Германии число больных УГХ за 8 лет возрос с 8,9% до 9,7% , в Венгрии – с 9,3% до 14,5% . Среди больных с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), в Марокко *Chlamydia trachomatis* встречается в пределах от 50 до 70% наблюдений [75]. В Индии хламидии обнаружены у 14,2% женщин с бесплодием и 45,6% пациенток с

воспалительными заболеваниями органов малого таза [82], в Китае данным возбудителем инфицированы 9,3% населения [100]. Хламидии обнаруживают у аборигенов Австралии в 4,1% случаев [103], в Бразилии, в районе Амазонки – у 3,6% женщин, посещающих гинекологические и акушерские клиники, и у 33,3% пациентов, посещающих клинику в связи с лечением ИППП [97].

Исследователи Малайзии специфические антитела находят у 94,4% женщин, занимающихся коммерческим сексом, 13% новорожденных и 10–16% детей моложе 10 лет [99].

Ученые Роттердама сравнивали распространенность хламидийной и гонорейной инфекций. Результаты исследования показали, что первая встречается у 12,1% женщин и 12,3% мужчин, а вторая – у 3,2 и 6% соответственно [109]. Уровень заболеваемости хламидиозом в Скандинавских странах в 5–6 раз, а в Великобритании в 2 раза выше по сравнению с таковым гонореи [46, 70].

Среди населения США, где рассматриваемая инфекция относится к самым распространенным трансмиссионным заболеваниям [78, 86], ею страдают 2% белого населения, 3% мексиканских эмигрантов, 7% афроамериканцев [98].

Результаты исследования на урогенитальные инфекции студенток Балтиморского университета показали, что 15,7% из них имеют хламидиоз [90], а пик заболеваемости учащихся университетов Флориды приходится на август–сентябрь – 10,70%, в то время как среднегодовой уровень составляет 8,74% [94]. *Chl.trachomatis* обнаруживают в 6,1% случаев при изнасиловании [106], в 27,6% исследований при применении внутриматочной контрацепции [22], а также у 8–17% женщин, направляемых на аборт [51].

Урогенитальный хламидиоз встречается у 27,5–31,1% сексуально активных подростков [80, 81], 9,2% подростков-правонарушителей [110], 18,7% беременных подростков [102], 25–26,3% детей с вульвовагинитами (12, 15). В России, как и в других странах, выявляемость хламидийной инфекции неуклонно повышается: ежегодный прирост заболеваемости составляет 9–11%. Удельный вес указанного заболевания ко всем ИППП в нашей стране 8–

15%.

Инфекции, вызванные *Chl. trachomatis*, самые распространенные и самые дорогостоящие в плане лечения среди заболеваний, относящихся к ИППП. Последствия нелеченого генитального хламидиоза наносят обществу демографический и экономический ущерб, устранение которого требует существенных затрат. Например, в США регистрируется около 4 млн новых случаев этого заболевания в год. При этом экономические потери от хламидиоза оценены в 1 млрд дол., а при нелеченой инфекции достигают 4 млрд дол. ежегодно [45, 52, 78, 86]. Стоимость больничного содержания женщин с осложнениями хламидийной инфекции вдвое превышает затраты на проведение рутинного скрининга на *Chl. trachomatis* и профилактического лечения [51]. Таким образом, хламидиоз является слишком дорогостоящим заболеванием, чтобы его игнорировать [83].

Несмотря на высокий статистический уровень заболевания хламидиозом, считается, что носителей, равно как и больных этой инфекцией, гораздо больше [28].

Значение урогенитального хламидиоза в инфекционной патологии человека определяется многоочаговостью поражения, влиянием на рост и развитие ребенка [12, 21, 34, 38, 43, 46, 58], что проводить изучение данной нозологической формы актуальным.

Вначале XX в. была обнаружена связь между возбудителем трахомы и генитальными поражениями. Однако только в 1957 г. удалось выделить этот агент и идентифицировать его как *Chlamydia trachomatis* [59].

Оказалось, что эти бактерии отличаются по своим клиническим и эпидемиологическим критериям [49]. Одни из них вызывают трахому и передаются половым путем, другие, генитальные штаммы, являются возбудителями болезней урогенитального тракта [67]. Долгое время устанавливалось родовое название хламидий: гальпровии, бедсонии, миягаванеллы, хламидозоон, микроорганизмы группы ОЛТ (орнитоз, венерическая лимфогранулема, трахома) [46, 59, 72]. Лишь с 1 января 1980 г.

по решению Международной ассоциации микробиологических обществ (МАМО) эти микроорганизмы получили общее название "Chlamydia" [59, 73].

По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется более 330 млн. больных УГИ, наиболее частым возбудителем которых является *Chlamydia trachomatis* (Пресс-релиз ВОЗ, 25.08.95; Gerbase A.C. et al., 1998).

Распространенность хламидийных инфекций у мужчин с заболеваниями, передаваемыми половым путем составляет 15-20%, с отсутствием симптоматики - 3-5%. Примерно у 50% женщин, страдающих бесплодием, этиологическим фактором является хламидийная инфекция. По данным российских ученых хламидийная инфекция диагностируется как негонококковый уретрит в 20-70 % случаев, постгонококковый уретрит – 40–80%, цистоуретрит – 30-40 %, цервицит - 30–50 % (самая частая форма первичного манифестного хламидиоза у женщин), болезнь Рейтера – 30-50%, сальпингит – 25-70%, конъюнктивит – 5-14% и пневмония новорожденных – 7-20%. В 50-70% случаев УХ протекает бессимптомно. Соотношение зараженных хламидиями мужчин и женщин составляет 2,7:1, а в возрастной группе 15-19 лет - 5:1. Однако все эпидемиологические данные очень зависят от специфики выборки и способа диагностики хламидиозов, поэтому различаются в разных публикациях. УХ дает осложнения в 37-51% случаев. Так уретриты осложняются в простатиты в 20-40%, сальпингиты – непроходимостью маточных труб – 20-30%.

К осложнениям относятся нарушения спермато- и овогенеза, при этом хламидии оказывают прямое повреждающее действие на половые клетки, а также – внематочная беременность, привычное невынашивание, мертворождение, угроза прерывания на всех сроках беременности и другие. При хроническом УХ возможен аутоиммунный сдвиг, в формировании которого играют роль белки теплового шока хламидий. Хронический УХ может приводить к вторичному иммунодефициту комбинированного типа, а

при осложненных формах УХ характерно нарушение интерферонового статуса.

В соседние государства в России и Украине в последнее время заболеваемость УГИ приобрела характер эпидемии. Количество вновь заболевших в России в течение года достигает 2 млн. человек (Скрипкин Ю.К. и соавт., 2005, 2000; Тихонова Л.И., 2007; Кубанова А.А., Иванова М.А., Кисина В.И., 2004г.2002).

Социально значимым является то, что УГИ, чаще встречаясь у молодых людей, преимущественно у женщин, служат причиной бесплодия у 17-20% супружеских пар (Халемин .Я.А., 1994). Среди женщин, обратившихся по поводу бесплодия, у 14% была выявлена хламидийная инфекция, у 32% - уреаплазменная; в группе мужчин, страдающих бесплодием, хламидиоз диагностировали у 19%, уреаплазмоз у 41% (Абидов А. М. и соавт., 2003).

Воспалительные заболевания органов малого таза, вызванные хламидийной инфекцией, не только приводят к нарушению репродуктивного здоровья мужчин и женщин, но и могут сопровождаться внутриутробным инфицированием плода (Глазкова К.М., 2000, 2003; Дубенский В.В. и соавт., 2003). Множественные экстра - генитальные поражения (офтальмии, фарингиты, артрозоартриты) приводят к инвалидизации больных, являясь также причиной больших экономических потерь (Кисина В.И., 2003; Никулин Н.К. и соавт., 2003).

Широкое распространение хламидийной инфекции, многоочаговость патологических проявлений, склонность к диссеминированию позволяют рассматривать ее как одну из важнейших проблем, следующую по значимости за ВИЧ-инфекцией (Sifoulet A. et al., 1989). Однако, несмотря на большое количество научных исследований, посвященных хламидиозу, до последнего времени не решены многие вопросы его патогенеза, особенностей клинического течения, прогноза и терапии.

Как уже было отмечено, в настоящее время во всех странах мира отмечается рост заболеваемости хламидиозом [1, 8, 28, 44, 45].

Предполагается, что данным заболеванием болеют от 500 млн до 1 млрд человек [23, 24]. Среди женщин, страдающих хламидиозом, гинекологическая патология составляет до 30% [13, 40, 69, 84]. Наряду с этим некоторые исследователи отмечают, что инфицирование хламидиями выявляется у 2% всех мужчин и 5% женщин [72, 73]. Количество больных среди взрослого контингента зависит от числа сексуальных партнеров [75, 97, 100]. Очевидно, у детей немаловажное значение имеет бытовой путь передачи инфекции. Поэтому риск возможного инфицирования девочек выше в организованных коллективах [17, 40]. Х.А.Хусаинова (1996 г.) отмечает, что 54,6% детей, больных хламидиозом, посещали дошкольные учреждения и школы [68]. По данным Н.Freidank (1997 г.), установлен бытовой путь передачи хламидийной инфекции от 2 дочерей родителям [87]. Хламидии являются ведущим причинным фактором возникновения цервицитов у женщин, они выявляются у 42–90% всех обследованных с данной патологией [2, 6, 30, 40, 43, 46, 74]. Хотя в 3% наблюдений возбудитель выделяется из канала шейки матки и при отсутствии каких-либо клинических проявлений [57]. О бесклиническом течении инфекции в 1/3 случаев приводят данные и другие авторы [76]. Это зависит от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний, возраста больных, наследственности, состояния иммунитета, гормонального фона [32, 77]. Характерными признаками хламидийных цервицитов являются слизистогнойные выделения без запаха, эктопия призматического эпителия цервикального канала [21, 43, 53, 63, 66, 69]. Кроме того, *Chl. trachomatis* обнаруживают у 8% женщин с неоплазией шейки матки и 18% с цервикальным раком [51]. Некоторые ученые предлагают рассматривать инфицирование хламидиями как потенциальный фактор дисплазии шейки матки [49, 53].

Первичный процесс развивается в слизистой оболочке мочеполовых органов,

затем распространение инфекции может происходить гематогенным, лимфогенным, каналикулярным путем (через цервикальный канал) и в результате контаминации [27, 36, 52, 67]. Для хламидийной инфекции характерна многоочаговость поражения урогенитального тракта [64]. Так, у женщин хламидии могут поражать уретру, протоки больших желез преддверия влагалища, шейку матки [16, 59].

Данная инфекция у взрослой женщины может протекать с болями внизу живота, которые возникают во время физической нагрузки, нарушениями менструального цикла по типу меноррагии [48, 50, 53, 55, 77].

Урогенитальный хламидиоз может предшествовать нарушению функции яичников, а затем сопутствовать этим нарушениям [30].

Сальпингиты и сальпингоофориты хламидийной этиологии, по данным разных авторов, встречаются в 19–85% случаев [7, 13, 51, 55, 104].

Микроорганизмы могут достигать матки, а затем и фаллопиевых труб, вызывая воспалительные заболевания тазовых органов, и затем распространяться по брюшной полости [30]. Довольно частым осложнением хламидийной инфекции являются пельвиоперитониты. Нередко наблюдается сочетание хламидийного пельвиоперитонита и перигепатита, так называемого синдрома Фитц-Хью–Куртиса [49, 75]. Некоторые авторы отмечают, что острые воспалительные заболевания брюшины, связанные с генитальным хламидиозом, выявляются преимущественно у юных женщин [59].

Представляет интерес тот факт, что исследование видового и качественного состава микрофлоры содержимого полости толстой кишки у части больных женщин позволило установить формирование в кишечнике дисбактериоза.

Предполагается тесная связь у таких женщин между микрофлорой содержимого полости толстой кишки и влагалища, а это требует разработки неспецифических мероприятий по предупреждению развития гнойно-воспалительных процессов во влагалище [50]. Исследования В.И.Кисина (1997 г.) свидетельствуют о возможности длительного персистирования Chl.

trachomatis в слизистой оболочке кишечника, что может явиться одной из причин рецидивирования хламидийной инфекции в условиях кишечного дисбактериоза[31].

Ведущим синдромом хламидиоза, имеющим особое социальное значение, является бесплодие. Chl. tracomatis находят у 20–65% женщин, страдающих данной патологией [11, 13, 20, 32, 47, 61, 71, 74, 88, 95, 101]. При хламидиозе наблюдается нарушение половой функции у мужчин [21, 34, 37, 61].

Хламидийная инфекция является непосредственной причиной развития перитубарных сращений, ферментативных и иммунологических изменений, нарушает проходимость маточных труб, транспорт и nidацию яйцеклетки, изменяет сперматогенез и оогенез. Выявлено отрицательное влияние данной инфекции на овуляцию, оплодотворение, имплантацию эмбриона и дробление зиготы [40, 41, 51].

Бесспорно, что любые инфекционные заболевания, возникающие во время беременности, повышают риск инфицирования плода и новорожденного вследствие инвазии возбудителя или его токсического действия, что может привести к угрозе прерывания беременности, преждевременным родам, высокой вероятности перинатальных потерь, рождения маловесного ребенка.

У беременных Chl. trachomatis определяют в 2,4–13% случаев, а у женщин, планирующих беременность с наличием различных гинекологических заболеваний, – в 36,3% наблюдений [9, 32, 60, 63].

Исход беременности у женщин с генитальным хламидиозом чаще, чем в общей популяции, неблагоприятен за счет прекращения беременности на ранних сроках (замершая беременность, ранний выкидыш) [51]. Кроме того, у 40–50% детей, рожденных от матерей с хламидийным цервицитом, обнаруживают Chl. trachomatis [52]. Некоторые исследователи отмечают, что около 40% женщин, инфицированных хламидиями, рожают недоношенных детей на 30–37-й неделе беременности с массой тела 1,5–2,5 кг [14, 36].

Е.Н.Фомичева (1997 г.) предлагает обследовать на хламидиоз всех детей с маленькой массой тела [62]. По данным А.М.Савичевой, М.А.Башмаковой

(1998 г.), послеродовый эндометрит встречается у 22% родильниц, инфицированных хламидиями [59].

Новорожденные заражаются во время прохождения через родовые пути, но возможно внутриутробное заражение [58]. Хламидиоз в таких случаях часто выражается конъюнктивитом и пневмонией новорожденного [65].

Хламидийный конъюнктивит возникает через несколько дней после рождения ребенка. Известны случаи его появления и сразу после рождения [14]. Обычно он разрешается через 2–5 нед после родов, но может быть хроническим. Аппликации антибиотиков в конъюнктивальный мешок обычно оказывают положительный эффект, но не предотвращают развитие заболевания [65]. Считается, что до 20–30% новорожденных детей страдают хламидийным конъюнктивитом, 10–30% переносят пневмонию [65, 66].

Хламидии выделяют у 50% этих детей, а у 70% из них находят специфические антитела в крови. Высказывается мнение, что до 40% случаев конъюнктивита у новорожденных обусловлены *Chl. trachomatis* [65, 66].

Описываются единичные случаи поражения урогенитального тракта данным возбудителем с одновременным экстрагенитальным поражением (хламидийный конъюнктивит) у новорожденных детей [26, 65]. Локализация микроба у девочек – наружные половые органы, вульва, реже – мочеиспускательный канал и прямая кишка. У мальчиков при хламидийной инфекции наблюдаются уретриты, реже – поражения прямой кишки [37].

Течение описывается как манифестное или бессимптомное [46, 65].

Ряд авторов указывают на возможную генерализацию хламидийной инфекции у новорожденных детей [5, 59]. Обычно генерализацию хламидийной инфекции можно заподозрить, если у матери имеется цервицит и септическое состояние у ребенка с признаками тяжелой пневмонии и конъюнктивита [5].

В литературе приводятся данные о высокой частоте смертности детей на первом году жизни от хламидийной инфекции [5, 9].

Из других осложнений у новорожденного описаны острый отит,

назофарингит, вульвовагинит [10, 51, 92], но все эти поражения сопровождаются конъюнктивитом [4, 5, 93].

Некоторые исследователи указывают на наличие семейного хламидиоза. По их данным, до 7–10% детей в семьях с урогенитальным хламидиозом имели вялотекущую урогенитальную инфекцию, вызванную *Chl. trachomatis*. Ряд зарубежных авторов сообщают, что в 57,8% наблюдений хламидийной инфекцией болеют все члены семьи и в 70,3% – все дети в семье [79, 85, 105]. Имеются единичные случаи хламидийного миоларингита и менингоэнцефалита [58, 59].

Серовары D-K *Chl. trachomatis* считаются наиболее частыми триггерными агентами реактивных артритов, прежде всего болезни Рейтера (сочетание уретрита, артрита и конъюнктивита) [38, 39, 91]. Хламидии способны потенцировать развитие аутоиммунных реакций, в том числе реактивных артритов, при которых воспалительный процесс является не результатом непосредственного воздействия бактерий, а следствием иммунного воспаления [51].

Разнообразие клинической картины хламидиоза (от полного отсутствия симптоматики до тяжелых органических поражений) позволяет предполагать существенную роль иммунных механизмов в развитии заболевания. В литературе достаточно широко представлены сведения о нарушениях различных звеньев иммунитета у больных мочеполовым хламидиозом, в частности, об изменении иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, об угнетении фагоцитарного звена, снижении активности систем комплемента и лизоцима (Гомберг М.А., 2006, 2000, 2004; Соловьёв А.М., 2000; Коваленко Е.В., Новицкая С.А., Назарова И.И., 1999; Черешнев В.А., Кеворков Н.Н. и соавт., 2000; Глазкова Л.К., Герасимова Н.М., 2003).

Однако характер иммунологических изменений у больных с различными клиническими вариантами инфекции нуждается в уточнении,

что способствовало бы выработке адекватной схемы иммунокоррекции и прогнозированию развития возможных осложнений.

В последние годы в результате интенсивного изучения проблемы "HLA и болезни" были выявлены достоверные ассоциации между антигенами гистосовместимости системы HLA и развитием некоторых заболеваний, в том числе, инфекционных (Капкаев Р.А., Ким Э.Г., 1991; Маянский Н.А., 2006). Расшифровка механизмов участия молекул HLA-комплекса в процессинге и презентации Т-клеткам различных видов антигенов (бактериальных, вирусных, опухолевых) делает доказанным влияние генов гистосовместимости на характер иммунного реагирования организма, что, в свою очередь, определяет чувствительность к тому или иному патогену.

Система HLA, обеспечивая регуляцию иммунного ответа, осуществляет такие важнейшие физиологические функции, как взаимодействие иммунокомпетентных клеток организма, распознавание своих и чужеродных, в том числе, изменённых собственных клеток, запуск и реализацию иммунного ответа. Таким образом, система HLA обеспечивает выживание человека как вида в условиях экзогенной и эндогенной агрессии (Алексеев Л.П., Болдырева М.И., 2004).

Имеющиеся в литературе данные об особенностях HLA-фенотипа у больных хламидиозом немногочисленны и не дают ответа на многие вопросы.

Практически отсутствуют сведения о характере распределения групп крови системы ABO, типов гаптоглобина у данной категории больных. Исходя из выше изложенного, представляется целесообразным изучить особенности иммутогенетического профиля у больных мочеполовым хламидиозом.

Весьма актуальным является вопрос о так называемом «эпидемическом синергизме» Между УГИ и ВИЧ-инфекцией. Этим термином обозначают повышение взаимного риска ВИЧ-инфицирования и

УГИ с возможным иммуно-супрессивным влиянием возбудителей УГИ на макроорганизм и повышением восприимчивости к вирусу иммунодефицита (Wasserheil J.N., 1995; Флеминг Д.Т., Вассерхайт Дж. Н., 1999).

Достаточно хорошо известен факт сочетанного инфицирования бледной трепонемой и другими возбудителями УГИ: гонококком, микозами, уреаплазмой, трихомонадами и др. Однако данные о сочетанной заболеваемости инфекциями, передающимися половым путём (ИППП), нуждаются в детальном анализе.

Требует дальнейшей разработки и тактика лечения УГХ, поскольку антибактериальная терапия сопряжена с большими трудностями, обусловленными биологическими особенностями возбудителей и их антибиотикорезистентностью. Вместе с тем важное место в эффективности лечения занимает оценка состояния иммунитета пациента, следовательно, при назначении антибактериальной терапии нужно учитывать иммунологические показатели индивида и, в случае необходимости, использовать иммунокорректирующие препараты.

1.3. Иммунная система защиты организма и их роль в патогенезе мочеполового хламидиоза

Изучение иммуноглобулинов у больных УГХ показало, что повышение уровня IgM происходит уже в первые две недели от момента заражения, а к 3-4 недели начинается гиперпродукция IgG. При дальнейшем течении болезни в позднем периоде у 50% больных определяется низкий уровень IgG и отсутствие IgM. Подобное состояние наиболее характерно для больных, получивших полноценное лечение.

По данным многих авторов у больных заразными формами УГХ отмечается дисбаланс, выражающийся активацией гуморального звена. При этом при первичном УГХ отмечается тенденция к увеличению содержания IgM и IgA,

а содержание IgG оставалось в пределах нормальных значений, при остром УГХ периоде имеет место высокий уровень IgG, снижение IgM, в ряде случаев нарастание IgA, что чаще наблюдается при хроническим УГХ. Во многих работах показано, что гиперпродукция иммуноглобулинов при УГХ сопровождается снижением числа В-клеток (CD19+), что наиболее характерно для поздних УГХ. По данным других исследователей увеличение числа В-лимфоцитов наиболее выражено на ранних этапах развития УГХ.

Говоря об иммунной системе как важной защитной структуре организма, следует отметить о некоторых физико-химических механизмах, с помощью которых осуществляются иммунологические реакции. Важно отметить и о значимости процессов липопероксидации и связанной с ней антиокислительной системой организма, роль которых трудно переоценить при многих патологических состояниях, в частности, при таких инфекционных состояниях УГХ.

Жизнедеятельность иммуноцитов тесно связана со структурой и процессами, происходящими в их мембранах.

Мембраны иммунных клеток, как и все биомембраны, представляют собой подвижные текучие структуры, состоящие преимущественно из липидов (50%), белков и Минорных компонентов, в том числе α -токоферола. Мембраны иммунных клеток имеют свои особенности: они обладают высокой текучестью, что обуславливает их высокую транспортную и ферментативную функцию, а также процессы активации лимфоцитов, способность их взаимодействовать с антигенами. Эта способность Мембран лимфоцитов связана с богатым содержанием в них холестерина – 21-27%, а также жирнокислотным составом фосфолипидов, в котором преобладают полиненасыщенные жирные кислоты, двойные связи, которые делают мембрану менее вязкой. Изменение жирнокислотного состава липидов может способствовать нарушению микровязкости мембраны, приводящему к структурно-функциональным перестройкам рецепторного аппарата клетки.

Высшие жирные кислоты не только входят в состав фосфолипидов мембран, но и являются предшественниками биоактивных метаболитов простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, которые являются медиаторами иммунного ответа.

Считается доказанным, что активация иммунокомпетентных клеток и осуществление ими своих функций, является сложным процессом, связанным со структурными изменениями фосфолипидов плазматической мембраны. Именно липидный состав мембран является основным матричным субстратом, на котором протекает большинство иммунологических реакций. Показано, что для осуществления иммунного ответа необходимо гармоничное функционирование всех компонентов мембран иммунокомпетентных клеток, которое, безусловно, зависит от их физико-химических свойств.

1.4. Методы диагностики и терапии мочеполового хламидиоза

Урогенитальный хламидиоз является одной из серьезных медико-социальных проблем. Указанная инфекция широко распространена в различных странах мира, и ее показатели постоянно растут.

Чрезвычайно важное значение в выявлении хламидийной инфекции имеет своевременная лабораторная диагностика *Chl. trachomatis* [51].

Исторически первым было обнаружение телец Гальбершtedтера–Провачека в цитоплазме пораженных клеток эпителия конъюнктивы, цервикального канала, уретры, парауретральных ходов и других клеток в сочетании с общей оценкой цитологической картины изучаемого материала. При цитологическом методе одновременно с поиском цитоплазматических телец-включений учитывается количество лейкоцитов как показателя воспаления в пораженном органе [6]. При данном методе цитоплазма клеток окрашивается в голубой цвет, а ядра – в фиолетово-синий, цитоплазматические включения определяются в виде темно-синих или розовых микроколоний на фоне голубой цитоплазмы. Цвет включений

зависит от стадии внутриклеточного цикла развития хламидий. На стадии элементарных телец включения хламидий окрашиваются в розовый цвет, на стадии ретикулярных телец – в синий [59].

Цитоскопический метод широко доступен, но эффективен лишь при острых формах инфекции [42]. Кроме того, необходима высокая квалификационная оценка цитологической картины. По данным ряда авторов, при урогенитальных хламидиозах частота обнаружения телец Гальберштедтера–Провачека в соскобах уретры и цервикального канала обычно не превышает 10–12% [73]. Обнаружение этих телец подтверждает диагноз хламидиоза, однако отсутствие их не исключает его наличия [69].

Некоторые исследователи предлагают использовать в качестве предварительной диагностики хламидийных поражений гениталий метод окраски цервикальных мазков по Папаниколау [73].

Диагностическое значение придают обнаружению цитоплазматических вакуолей с включениями и без включений в базальных, парабазальных или секреторных клетках, метаплазии эпителия, обилию лейкоцитов, гистиоцитов и плазматических клеток.

Однако этот метод громоздкий и также не специфичен. Он требует подтверждения диагноза путем выделения хламидий в культуре клеток. Ряд исследователей считают, что диагностика хламидийных инфекций, основанная на окрашивании препаратов по Папаниколау, невозможна из-за большого количества ложноположительных результатов [58].

Некоторые авторы рекомендуют использовать метод выделения углеводсодержащего компонента в цитоплазматических включениях, образуемых *Chl. trachomatis* (в основном гликогена) с помощью раствора Люголя. Цитоплазматические включения хламидий, содержащие гликоген, окрашиваются в коричневый цвет. Однако этот метод, несмотря на свою простоту, не нашел широкого применения в практике в связи с его дифференциально-диагностической ограниченностью. Он позволяет выявить включения только в определенной фазе развития микроорганизма. Кроме

того, он непригоден при изучении соскобов слизистой оболочки влагалища, эпителиальные клетки которых в обилии содержат эндогенный гликоген, что может оказаться источником ложноположительных результатов [59].

Метод иммунофлюоресценции как прямой, так и непрямой модификаций позволяет выявить цитоплазматические включения хламидий по содержащимся в них антигенам с помощью моноклональных антител.

Антитела к хламидиям, вырабатываемые клоном миеломной линии мышей, абсолютно идентичны между собой по классу молекул, типу и специфичности. Они взаимодействуют только с антигенами *Chl. trachomatis*.

Высокая специфичность моноклональных антител позволяет диагностировать наличие элементарных телец хламидий, расположенных внеклеточно.

Они представляются в виде ярко-зеленых образований с ровными краями округлой формы. Можно наблюдать также ретикулярные тельца, размеры которых в 2–3 раза больше элементарных. В настоящее время для диагностики хламидиоза во всех странах широко применяется метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) с использованием моноклональных антител. Метод обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью и наиболее часто применяется в нашей стране как диагностический тест на хламидиоз. Недостатком ПИФ является то, что ее нельзя использовать при оценке результатов лечения.

Согласно рекомендациям ВОЗ, лучшим методом диагностики хламидийных поражений мочеполового тракта является выделение возбудителя на культуре клеток, обработанных метаболитами. Его можно применять в качестве теста, определяющего степень эффективности проведенного лечения. Однако имеется ряд факторов, которые снижают вероятность обнаружения хламидий в культуре клеток. К ним относится прием антибиотиков, следовательно, необходимо исключить из обследования лиц, принимавших антимикробные средства в течение последнего месяца.

Степень выявления хламидий возрастает пропорционально длительности существования воспалительного процесса.

Важную роль играет способ и качество забора клинического материала от больного, а также время, проходящее между взятием образцов и помещением их в культуру клеток.

К серологическим методам относятся: реакция связывания комплемента – определение антител, связывающих комплемент; реакция непрямой гемагглютинации с использованием эритроцитарного диагностикума, при котором возможны перекрестные реакции с риккетсиями Провачека; реакция непрямой иммунофлюоресценции – окрашивание антител к хламидиям иммунофлюоресцентными красителями. Недостатком последнего метода является субъективность оценки результатов анализа.

Используется также иммуноферментативный анализ, позволяющий выявлять антихламидийные антитела класса М, G, А в сыворотке пациента [18]. Серологические методы могут быть использованы в диагностике урогенитального хламидиоза при массовых обследованиях. Однако правильная интерпретация результатов однократного исследования не всегда возможна. Так, выявление в сыворотке крови IgG-антител в титрах 1:16 и 1:32 свидетельствует как о перенесенном заболевании, так и о текущем процессе [41]. Для уточнения необходимо повторное исследование через 3–4 нед. Нарастание титра IgG-антител подтверждает наличие заболевания. Обнаружение данных антител в титре 1:64 и больше, как правило, говорит о наличии заболевания. При острой инфекции диагностическое значение имеет обнаружение хламидийных IgM-антител [58]. Наличие IgA-антител указывает на течение воспалительного процесса в период исследования [51]. Таким образом, в практических условиях для диагностики хламидиоза целесообразна постановка ПИФ с моноклональными антителами и метод выделения возбудителя в культуре клеток.

Одним из ответственных этапов при диагностике хламидийной инфекции является правильный забор материала. При взятии клинических проб на хламидии следует помнить, что возбудитель избирательно поражает цилиндрический эпителий мочеполювых путей. Поэтому в отличие от принципов забора материала при других инфекциях, передающихся половым путем, больному не следует рекомендовать длительную задержку мочеиспускания. Наоборот, при обильных гнойных выделениях, сопутствующих, в частности, гонорее, гнойное отделяемое может значительно затруднить диагностику хламидийной инфекции, и в этих случаях забор материала рекомендуется проводить сразу после мочеиспускания.

У мужчин головку полового члена в области наружного отверстия уретры обрабатывают ватным тампоном, смоченным в физиологическом растворе.

При наличии отделяемого первая капля свободно стекающих выделений, появляющаяся при надавливании, удаляется. При скудных выделениях или их отсутствии проводят массаж уретры, а затем делают соскоб (бескровно) со слизистой стенки уретры.

У женщин материал берут из уретры и канала шейки матки. Перед взятием материала обработка наружных половых органов производится стерильным ватным тампоном, смоченным физиологическим раствором. Шейку матки обрабатывают сухим ватным тампоном для удаления слизистой пробки из ее канала. Патологический материал из уретры следует брать после предварительного массажа. Материал из канала шейки матки берется бескровно при визуальном контроле с использованием влагалищных зеркал.

Клиническая картина заболеваний мочеполювых органов, обусловленная хламидиями, отличается от гонококковой болезни главным образом меньшей остротой воспалительного процесса, большей частотой осложнений и упорством по отношению к терапии. У женщин хламидиоз обуславливает развитие восходящей инфекции, возникновение тазовых воспалительных

процессов, бесплодие, инфицирование новорожденных. Наиболее часто хламидиями инфицируется шейка матки, откуда, как из резервуара, процесс распространяется в мочеиспускательный канал, матку, фаллопиевы трубы. Инкубационный период при хламидиозе колеблется в пределах 15-35 дней.

У женщин хламидиоз проявляется усилением выделений, могут отмечаться боли внизу живота и в крестце во время и после полового акта, болезненность при мочеиспускании.

Особенностью клинического течения воспалительного процесса при хламидиозе мочеполовых органов является асимптомное или малосимптомное течение.

У мужчин, больных хламидиозом, при осмотре обнаруживается умеренная гиперемия и отечность губок уретры, иногда и крайней плоти полового члена, скудное слизисто-гнойное отделяемое. При тотальном поражении уретры и восходящем процессе возможны болевые ощущения.

Таким образом, клиническая картина воспалительного процесса мочеполовых органов при хламидиозе идентична таковой при других заболеваниях, передающихся половым путем, однако процесс менее выражен, протекает почти без субъективных ощущений.

Вместе с тем это заболевание ведет к развитию различных тяжелых осложнений: у женщин - к первичному и вторичному бесплодию, у мужчин - к воспалительным изменениям в простате и придатке яичка.

Возможно заражение хламидиозом новорожденных; обычно инфицирование происходит во время прохождения через родовые пути, однако, если хламидии попадают в околоплодные воды, происходит внутриутробное заражение плода. У новорожденных развиваются конъюнктивиты, поражения носоглотки, среднего уха, легких и других органов.

Методы лечения мочеполового хламидиоза основаны на применении антибиотиков различных групп. В то же время следует учитывать и биологические особенности этого возбудителя. Хламидии не только обладают высоким тропизмом к эпителиальным клеткам очагов поражения, но и способны персистировать в мембраноограниченных зонах клеток эпителия, что позволяет микроорганизмам оставаться неповрежденными во время антибиотикотерапии и может приводить к неудачам лечения. В связи с этим целесообразно использовать не только этиотропные, но и патогенетические средства. Все лица, у которых обнаружены хламидии, независимо от выраженности клинической картины, подлежат лечению, целесообразно лечить и их половых партнеров.

Выраженным этиотропным действием в отношении хламидии обладают препараты тетрациклинового ряда, антибиотики - макролиды: рифампицин, фторхинолоны, в последнее время новые антибиотики - азалиды.

Важным моментом тактики лечения является следующее. Под воздействием антибиотикотерапии, проведенной без учета этиологического агента или микробной ассоциации, у значительного числа больных отмечается исчезновение клинической симптоматики, что ведет к ошибочной реабилитации больного. При не осложненной инфекции лечение следует начинать с применения антибиотика. При неуспешной терапии нужно поменять антибиотик и провести комплексную терапию в сочетании с патогенетическими средствами и местным лечением. При лечении больных в стационаре назначению антибиотика предшествует иммунотерапия и местное лечение, а в амбулаторных условиях, с целью предотвращения распространения инфекции, антибиотик назначают одновременно с иммунотерапией и последующим назначением местного лечения.

Из известных антибиотиков при хламидиозе часто назначают препараты тетрациклинового ряда - тетрациклин, метациклин, доксициклин.

Длительность курса лечения колеблется в пределах 7-14 дней, в зависимости от течения заболевания и наличия осложнений.

В отдельных случаях эффективен эритромицин, причем для лечения беременных препаратом выбора является именно этот антибиотик.

В настоящее время в практику рекомендованы новые антибактериальные средства - фторхинолоны. К этой группе лекарственных средств относятся ципрофлоксацин, офлоксацин, перфлоксацин, ломефлоксацин. Курс лечения хламидиоза этими препаратами длится в среднем 7 дней, среднесуточная доза составляет 400-600 Мг.

Препараты пенициллина, в том числе и полусинтетические, а также аминогликозиды малоэффективны для лечения хламидийной инфекции. Критериями излеченности мочевого хламидиоза являются отрицательные лабораторные данные и отсутствие клинических симптомов заболевания. Половые партнеры больных хламидиозом подлежат обследованию и при необходимости – лечению.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала

Клинико- биохимические, иммунологические и серологические исследования больных мочеполовым хламидиозом выполнены на базе Самаркандского городского кожно-венерологического диспансера, биохимической лаборатории многопрофильной детской больницы г. Самарканда и медицинского центра «САНГЗОР» г.Самарканда в период с 2012 по 2013 гг.

Клиническая характеристика больных: Обследованы 102 больных мужского пола с УГХ . Возраст обследуемых пациентов колебался от 18 до 45 лет (средний возраст составил $27,21 \pm 1,8$). В качестве контрольной группы наблюдали 20 практически здоровых лиц в возрасте от 19 до 35 лет (средний возраст $24 \pm 1,7$ года).(таблица 2.1)

Распределение больных мочеполовым хламидиозом

Таблица 2.1

Форма тяжести	Возраст					
	18-25	26-30	31-35	36-40	41-45	Всего
УГХ						
Острый	7	10	5	4	4	30
Подострый	4	2	2	1	1	10
Торпидный	10	3	2	3	2	15
Хронический	20	14	8	3	2	47

Критериями включения пациентов в группу наблюдения явились - информированное согласие пациента на участие в исследовании и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии;

-наличие урогенитального хламидиоза, подтвержденного лабораторными методами исследования (ИФА), - возраст от 18 до 45 лет -мужской пол;

- отсутствие соматической патологии, влияющей на гематологические и иммунологические показатели;
- отсутствие функциональных и органических поражений со стороны печени, почек;
- отсутствие осложненных форм мочевого хламидиоза – простатиты, эпидидимиты;
- возраст не менее 18 и не более 45 лет,
- отсутствие приема антибактериальных и иммуностимулирующих лекарственных препаратов в анамнезе в течение последних 6 месяцев.

2.2. Иммунологические методы исследования

Определение содержания « IgA, M, G», проводили с помощью твердофазного метода иммуноанализа использовали готовые диагностические наборы А-ИФА-БЕСТ – стрип», М – ИФА-БЕСТ -стрип», а также «подклассы в-ИФА-БЕСТ» (производитель ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская обл., г Кольцово)

Для оценки содержания изучаемых цитокинов - ИЛ-8 и ФНО-а в сыворотке крови применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа для исследования использовали готовые диагностические наборы «иммуноферментный набор для определения ИЛ-8 человека» (производитель ООО «Цитокин», г Санкт-Петербург). «а-ФНО-ИФА-БЕСТ» (производитель ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская обл , г Кольцово)

Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови определяли по Методу Ю А Гриневич, А.Н Алферова (1981).

Исследования Т и В- лимфоцитов проводили методом моноклонального тестирования лимфоцитов в периферической крови к дифференцировочным антигенам CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (Т-супрессоры), CD22+ (В-лимфоциты) с использованием моноклональных антител против

конкретной субпопуляции лимфоцитов (пр-во Института Иммунологии МЗ РФ, Москва «Сорбент»). Оценку иммунологических параметров проводили согласно рекомендациям Р.В.Петрова и соавт. (1984) и Ф.Ю.Гариб и соавт. (1995).

Выделение лимфоцитов из периферической крови осуществляли по методу Воуим (1974) путем центрифугирования в градиенте плотности фиколл – верографина, равной – 1,077 г/см³.

Количественное определение Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т- супрессоров, В-лимфоцитов с помощью моноклональных антител (непрямое розеткообразование).

Для реакции готовили диагностикум путем четырехкратного отмыва эритроцитов человека в среде 199, центрифугируя при 1500 об/Мин в течении 10 Мин с последующим получением 50%-ной суспензии. К 0,05 Мл приготовленной суспензии добавляли равный объем 0,3% раствора хлорида хрома и 3 мкл коммерческих моноклональных антител против определенной популяции и субпопуляции лимфоцитов, затем встряхивали в течении 5 мин и центрифугировали 5 мин при 1000 об/мин.

Далее после двукратной отмывки объем диагностикума довели до 1,25 мл. К 0,1 мл суспензии лимфоцитов, содержащей 100 тыс. клеток добавляли 0,1 Мл диагностикума для соответствующего маркера лимфоцитов, центрифугировали при 1000 об/мин 5 мин и инкубировали 30 мин при +4⁰С. Затем в полученные пробы добавляли глутаровый альдегид для фиксирования клеток до конечной концентрации 0,6%, инкубировали в течении 10 мин при +4⁰С, далее центрифугировали 5 мин при 1000 об/мин и готовили мазки на предметных стеклах. После фиксации этиловым спиртом мазки окрашивали по Романовскому-Гимзе и рассматривали под микроскопом в иммерсионной системе. Определяли число клеток, образовавших розетки с тремя и более эритроцитами. Подсчет вели в относительных и абсолютных величинах.

Количественное определение иммуноглобулинов классов А, М, G.

В сыворотке крови производили методом радиальной иммунодиффузии по ManciniG (1965) с помощью моноспецифических сывороток производства НИИЭМАМН РФ им.Н.Ф.Гамалеи.

Для определения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови использовали метод их селективного осаждения с помощью 3,7% раствора полиэтиленгликоля (ПЭГ, М.М.6000) и спектрофотометрического измерения оптической плотности пробы. Содержание ЦИК выражали в условных единицах экстинкции ($E^{0}_{450 \times 100}$).

Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) определяли путем инкубации смеси лейкоцитов и частичек латекса ($d=1,5$ Мк, НИИ биологического приборостроения РФ) с последующим центрифугированием и приготовлением мазка. В мазках определяли ФАН по проценту фагоцитоза (ПФ), фагоцитарному числу (ФЧ) и абсолютному фагоцитарному показателю (АФП). Подсчитывали 100 нейтрофилов и вычисляли из них процент фагоцитирующих. Для определения ФЧ подсчитывали общее количество частичек латекса, захваченных активными нейтрофилами и делили это число на процент фагоцитоза. АФП вычисляли на основании подсчета общего количества лейкоцитов в 1 Мкл крови, ПФ и ФЧ.

2.3. Биохимические методы исследования:

Выполнены на кафедре биоорганической, бионеорганической и биологической химии Самми.

В зависимости от того, какой анализ необходим пациенту есть определенные правила. Для сдачи крови на определение уровня сахара в нем пациент не должен употреблять пищу и питье, кроме воды, в течении минимум трех часов.

Методика: Итак, палец протерт ватой с антисептиком, вытерт насухо и лаборант подносит самый страшный свой инструмент.. Лаборант набирает кровь в пробирки, капилляр и делает мазок крови на стекле. Кровь в капилляре ставится вертикально в специальный штатив. Это для определения СОЭ (скорости оседания эритроцитов).

Для того чтобы она не свернулась до установки в штатив капилляра кровь смешивают с цитратом натрия. Норма СОЭ у женщин 2 - 15 мм в час, у мужчин 1 - 10 мм в час.

Мазок крови на стекле высыхает, затем его окрашивают специальным способом и под микроскопом подсчитывают лейкоформулу.

Норма: базофилы 0.5 - 1%, эозинофилы 1 - 5%, палочкоядерные 1 - 5%, сегментоядерные 50 - 71%, лимфоциты 18 - 38%, моноциты 2 - 10%. Небольшое количество крови смешанное с раствором уксусной кислоты идет на определение количества лейкоцитов. В лабораториях, где этот анализ подсчитывается "вручную" каплей этой смеси заполняют камеру Горяева. Это толстое стекло, на поверхности которого нанесена сетка.сверху притирается покровное стекло. Камера Горяева ложится под объектив микроскопа с малым увеличением и в определенных клетках подсчитываются лейкоциты. Это количество подставляется в формулу, и результат вписывается в бланк или на направление. Норма лейкоцитов в крови $4-9 \times 10^9$ в литре.

Для определения гемоглобина и количества эритроцитов в разных пробирках смешивают определенное количество крови с определенным количеством трансформирующего раствора в первом случае изотоническим раствором хлорида натрия во втором. Гемоглобин чаще всего измеряют на ФЭЖе по интенсивности окраски раствора. Результат измерения подставляют в формулу и получают результат.

Норма гемоглобина 120 - 140 грамм на литр для женщин и 130 - 160 грамм на литр.

Эритроциты подсчитываются аналогично лейкоцитам, только используется другая формула. Норма у женщин $3.7 - 4.7 \times 10^{12}$ в литре, у мужчин $4 - 5 \times 10^{12}$ в литре.

Если необходимо определить время свертывания крови пациенту прокалывают мочку уха или палец и, промокая сухой салфеткой, через каждые 30 секунд ждут прекращения кровотечения. При этом время отмеряется секундомером. Определение время свертывания крови может показаться со стороны смешным занятием. На стекло капается капля крови и включается секундомер. Лаборант непрерывно "ковыряется" иголкой (копьем) в капле пытаясь подцепить образующиеся нити фибрина.

Отмечается время начала свертываемости, когда появляются первые нити, и конец, когда капля становится сгустком.

После проведения анализа полученные результаты вписываются в бланки. В бланк вносится фамилия и инициалы пациента. Отмечается время взятия анализа, число и ставится подпись лаборанта, производившего анализ.

Помимо бланков результаты исследований регистрируются в специальные журналы, а так же вносятся их в компьютерную базу данных. Результаты анализов мы можем получить на руки или они могут быть направлены нашему лечащему врачу. Так работает система лаборатории, скрывающаяся от нас за белыми дверями.

2.4. МЕТОДЫ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА

Эти методы основаны на обнаружении растворимого антигена хламидий в исследуемых пробах. Чаще используются наборы реактивов Imx Select Хламидия (Abbott Laboratories) и Chlamydia-antigen Elisa (Medac Diagnostica).

Методика:

Тест основан на технологии ИФА-анализа на микрочастицах (МИФА) и предназначен для качественного определения липолисахаридного

антигена *C. trachomatis* в эндоцервикальных и уретральных мазках на анализаторе Imx. Данный набор содержит компоненты, полученные из человеческого материала, что обуславливает соблюдение при работе правил биологической безопасности.

Узел проотборник/электрод добавляет микрочастицы в лунку, содержащую образец. Предварительно экстрагированный липолисахаридный антиген (ЛПС) образца связывается с микрочастицами. Аликвота реакционной смеси, содержащей комплексы микрочастиц с ЛПС антигеном, переносится на стекловолокнистый матрикс реакционной ячейки.

Микрочастицы необратимо связываются с матриксом. К матриксу добавляются кроличьи антитела против хламидии. Они связываются с ЛПС антигеном. Биотинилированные козы анти-кроличьи антитела добавляются к матриксу и связываются с комплексом анти-хламидия/ЛПС антиген. К матриксу добавляется конъюгат щелочной фосфатазы и антител против биотина. Происходит связывание конъюгата с комплексом антиген/ антитело. После удаления не связавшегося материала промыванием к матриксу добавляется субстрат 4-метилумбеллиферилфосфат. Образование флуоресцирующего продукта измеряется в оптическом узле МИФА.

Выявление в сыворотке крови антител к липополисахаридному антигену хламидий классов Ig G, Ig A, Ig M с определением их титра позволяет определить стадию заболевания, обосновать необходимость антибактериального лечения и оценить его эффективность.

Показания к выявлению антихламидийных антител классов Ig G, Ig A, Ig M в сыворотке крови методом ИФА.

1. Определение стадии заболевания:

- острая, первичная;
- хроническая;
- реактивация или реинфекция;
- состояние после реконвалесценции (остаточная серология).

2. Оценка эффективности проводимого лечения (наряду с исследованием методами ПЦР, культурального посева).
3. Установление хламидийной этиологии экстрагенитальных поражений (артриты, пневмонии, заболевания глаз).

2.5. Методика проведения мазка у мужчин.

Забор материала для мазка проводился специальным зондом или тампоном, который вводили в мочеиспускательный канал на глубину до 3 см. В течение нескольких часов после забора материалов для мазка присутствовал незначительные боли, жжение и дискомфорт в области головки полового члена.

У всех больных, перед забором материала для мазка нами было проведено массаж предстательной железы (через прямую кишку).

Перед забором мазка у мужчин было рекомендовано следующие мероприятия:

1. Отказаться от половых контактов за 1-2 дня до проведения обследования.
2. Гигиену наружных половых органов следует провести вечером, перед обследованием. Утром, в день обследования мыть половые органы не нужно.
3. Желательно не мочиться за 2-3 часа до визита к врачу.
4. За неделю до обследования прекратите прием любых лекарств, использование которых не было согласовано с врачом.

Толкование и расшифровка результатов мазка у мужчин

Ниже мы приводим объяснение различных терминов и параметров, которые могут встречаться в результатах мазка.

Лейкоциты – это клетки иммунной системы, которые в норме должны присутствовать в мочеиспускательном канале мужчины только в небольших

количества. Норма содержания лейкоцитов в мазке колеблется от 0 до 5 в поле зрения. Увеличение количества лейкоцитов в мазке обычно является признаком инфекции (уретрит, простатит).

Эпителий – это клетки, выстилающие внутреннюю поверхность мочеиспускательного канала. В норме в мазке должно присутствовать от 5 до 10 эпителиальных клеток в поле зрения. Увеличение количества эпителиальных клеток в мазке является признаком воспаления.

Слизь в умеренных количествах является нормальным компонентом мазка. Увеличение количества слизи является признаком инфекции.

Кокки (стафилококки, энтерококки, стрептококки) – это условно патогенные микробы (УПМ), которые могут провоцировать болезнь только в определенных условиях. В небольшом количестве кокки могут быть представителями нормальной микрофлоры мочеиспускательного канала мужчины. Увеличение количества кокков в мазке обычно указывает на наличие уретрита. **Гонококки** (Gn, диплококки) – в норме должны отсутствовать в мазке. Наличие гонококков (внутриклеточных грамотрицательных гонококков) в мазке является признаком гонореи.

Трихомонады – в норме должны отсутствовать в мазке. Наличие простейших трихомонад в мазке является признаком трихомониаза.

Нормальные показатели мазка у мужчин сУГХ

Таблица 2.2

Показатель	Норма
Эпителий	5-10 в поле зрения
Лейкоциты	Не более 5 в поле зрения
Кокки	Единичные
Слизь	Умеренное количество
Гонококки (Gn)	Отсутствуют
Трихомонады	Отсутствуют

2.6. Статистические методы исследования:

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), ее стандартной ошибки (m), с использованием критерия достоверности по Стьюденту-Фишеру.

Достоверными считали те различия, при которых значение P было равно или меньше 0,05 ($P \leq 0,05$). Расчеты производили с использованием персонального компьютера.

Глава 3. Результаты собственных исследований:

3.1. Клиническая характеристика больных

Обследованию подверглись 102 человек в возрасте от 18-45 лет, из них 31 (30,4 %) – больных с острой формой, 10 (9,8 %) – подострой, 18 (17,64%) – торпидной и 43 (42,16 %) с хронической формой соответственно.

Распределение больных мочеполовым хламидиозом

Таблица 3.1

Форма тяжести УГХ	Возраст					Всего
	18-25	26-30	31-35	36-40	41-45	
Острая	7	11	5	4	4	31
Подострая	4	2	2	1	1	10
Торпидная	8	3	2	3	2	18
Хроническая	18	12	8	3	2	43

Среди больных УГХ преобладали мужчины репродуктивного возраста (от 18 до 35 лет).

Распределение больных с УГХ по клиническим проявлениям

Таблица 3.2

Водянистые	5,88 %
Слизистые	53,92 %
Слизисто - гнойные	29,41 %
Гнойные	10,79 %

У всех обследованных больных наблюдались выделения различного характера. Как видно из (таблицы 3.2) наиболее чаще у больных с УГХ встречались слизистое и слизисто- гнойное выделение из уретры, реже водянистое и гнойное выделение. Среди больных УГХ у 11 мужчин отмечались обильные гнойные выделения, у 89 скудные и умеренные выделения слизисто-гнойного и слизисто- водянистого характера. У больных с данной патологией в 44% случаях при микроскопическом исследовании в отделяемой уретры отмечено значительный лейкоцитоз, у 56 % больных - умеренный.

Продолжительность заболевания мочеполовым хламидиозом колебалась в достаточно широких пределах, у большинства больных она составляла от 2 месяцев до 2 лет.

Появлению клинических признаков уретрита в 28,3 % случаях предшествовали боль, зуд или жжение в уретре. В 25,2 % наблюдений субъективные и объективные признаки воспаления мочеполового тракта появились одновременно.

Воспалительный процесс в мочеполовых органах у обследованных мужчин протекал по типу уретрита, переднего и тотального. В подавляющем большинстве у больных диагностировано тотальное воспалительное поражение уретры (71,6% случаев)

В 17,64 % наблюдений хламидийный уретрит начинался торпидно, сопровождался скудными выделениями из уретры слизистого , реже - гнойного характера, которые проявлялись в большей степени по утрам. Иногда отмечались только влажность губок уретры и их легкая отечность.

Подострое начало хламидийного уретрита наблюдалось у 9,8 %—больных и проявлялось необильными, преимущественно утренними выделениями слизистого характера, незначительной гиперемией губок уретры, дизурическими явлениями, ограничивающимися небольшими режущими

болями в начале мочеиспускания и парестезиями (зудом, жжением) в уретре
Острое начало отмечено в 30,4 % случаев.

Частота сопутствующей патологии у больных УГХ

Таблица 3.3

Патологические состояния	Частота
Трихомониаз	16
Гонорея	8
Гонорея+трихомониаз	4
Кандидоз слизистой оболочки уретры	56
Уреаплазмоз	22
Бактериальный уретрит	86
Хронический простатит	18
Холецистит	9
Пиелонефрит	4
Патология желудочно-кишечного тракта (гастрит, гастродуоденит, колит)	3
Сопутствующей патологии не выявлено	14

Как видно из таблицы 3.3 УГХ сопровождался с трихомониазом у 16(15,6%), с гонореей у 8(7,8%), с гонореей и трихомониазом одновременно у 4 (3,92%), кандидоз слизистой оболочки уретры 56(54,9%), уреаплазмоз 22(21,5%), бактериальный уретрит 86(84,3%), с хроническим простатитом у 18(17,64%), с холециститом у 9 (8,82%), с пиелонефритом у 4(3,92%), с патологией желудочно-кишечного тракта (гастрит, гастродуоденит, колит) у 3 (2,94%) больных соответственно. Сопутствующей патологии не выявлено 14(13,6%).

Больные осложненные УГХ с эрозивным баланопоститом



Рисунок 3.1

Больные осложненные УГХ с парафимозом



Рисунок 3.2

Больные осложненные УГХ с язвенной пиодермией



Рисунок 3.3

Из 102 обследованных больных с УГХ уретрит сопровождался куперитом у 2 (1,97 %), простатитом у 15 (14,70%), эпидидимитом у 4 (3,92%), эрозивным баланопоститом у 3 (2,94%)(рисунок 3.1), парафимозом 2 (1,94%)(Рисунок 3.2), язвенной пиодермией 3 (2,94%)(Рисунок 3.3), циститом у 9(8,82%), орхитом у 2(1,96%), везикулитом у 4 (3,92%), артритом у 4 (3,92%) пациентов. У 56 (54,90%) больных заболевание протекало уретритом без осложнения.(Рисунок 3.4)

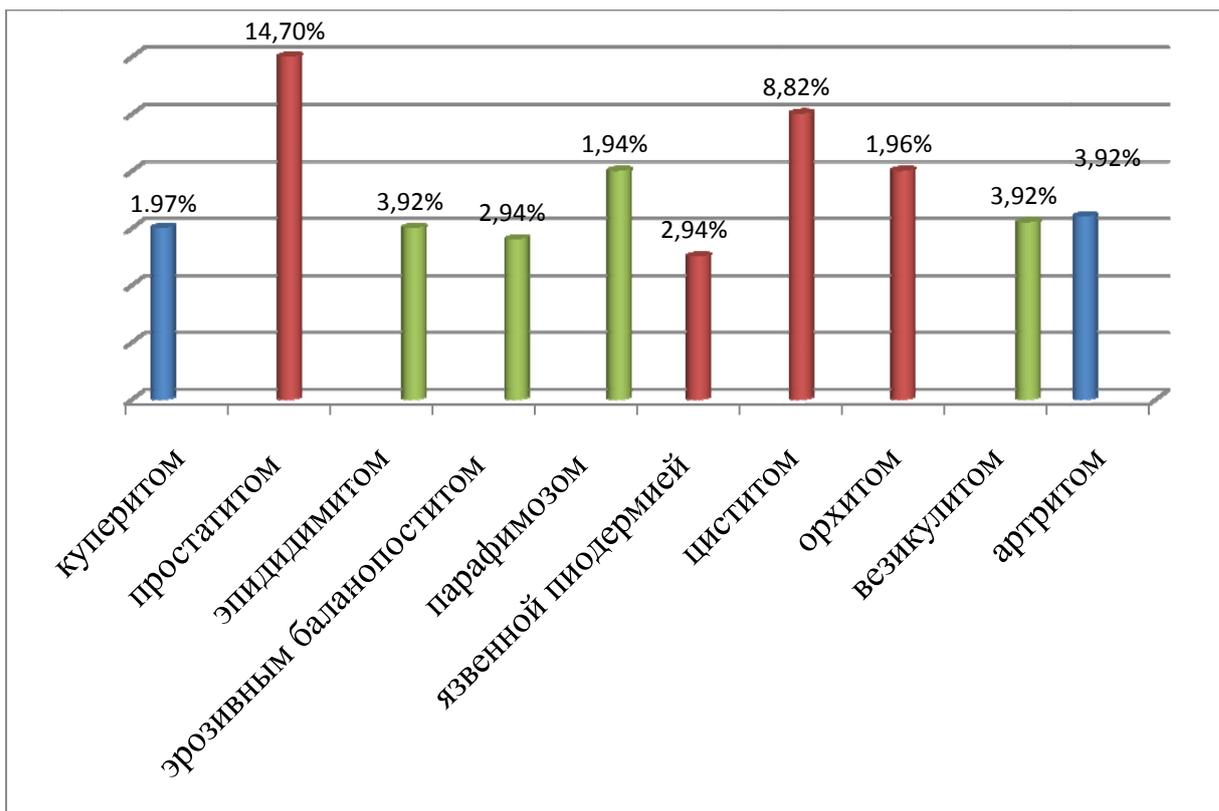


Рисунок 3.4

3.2. Комбинированные методы лечения УГХ

Азимед: Международное и химическое название: azithromycin; 9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомозэритромицин А, дигидрат;

Состав: 1 капсула содержит азитромицина в пересчете на 100 % вещество 0,25 г (250 мг);

Дополнительные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, аэросил, кальция стеарат.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы с красной крышечкой и корпусом белого цвета. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета;

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Макролиды и линкозамиды. Код АТС J01F A10.

Препарат применяли внутрь по 250 мг 2 раза в день в течении 5 дней. Курс лечения-3 г.

Дизайн исследования соответствовал стандарту проспективного открытого рандомизированного исследования в параллельных группах.

Об эффективности предпринятой терапии судили по результатам клинико-микробиологического обследования мочевого тракта, а также результатам комплекса биохимических и иммунологических тестов. Исследование иммунного статуса проводилось трехкратно перед началом антибактериальной терапии, через 24 часа после первого приема лекарственных средств, через 48 часов после начала терапии азимедом,

Карсил: Форма выпуска, состав и упаковка

Капсулы твердые желатиновые, размер №0, светло-коричневого цвета, содержимое капсул - порошкообразная масса от светло-желтого до желто-коричневого цвета с агломератами.

сухой экстракт плодов расторопши пятнистой 163.6-225

эквивалент 90 мг силимарина

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 38.2-7.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 38.2-7.5 мг, крахмал пшеничный 15.5 мг, повидон К25 3.7 мг, полисорбат 80 3.7 мг, кремния диоксид коллоидный

безводный 3.4 мг, маннитол 80 мг, кросповидон 14 мг, натрия гидрокарбонат 6 мг, магния стеарат 3.7 мг.

Состав оболочки капсулы: железа оксид черный 0.02%, железа оксид красный 0.03%, титана диоксид 0.6666%, железа оксид желтый 0.35%, желатин (до 100%).

6 шт. - блистеры (5) - пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Гепатопротектор

Регистрационные №№:

капс. 90 мг: 30 шт. - ЛП-000128, 11.01.11.

Гипон:

Клинико-фармакологическая группа: Иммуностимулирующий препарат

Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для :
внутри и наружного применения

синтетический пептид, состоящий из 14 аминокислотных остатков

Флаконы (1) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

Флаконы (1) - упаковки ячейковые контурные (1) в комплекте с растворителем (вода д/и 5 мл - амп.) - пачки картонные.

Флаконы (1) - упаковки ячейковые контурные (1) в комплекте с растворителем (вода д/и 5 мл - фл.) - пачки картонные.

Флаконы (1) - упаковки ячейковые контурные (1) в комплекте с растворителем (вода д/и 5 мл - фл.) и одноразовым шприцем - пачки картонные.

Флаконы (1) - упаковки ячейковые контурные (1) в комплекте с растворителем (вода д/и 5 мл - амп.) и одноразовым шприцем - пачки картонные.

Лидаз: Форма выпуска, состав и упаковка

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного

применения

Гиалуронидаза

Растворитель: р-р натрия хлорида 0,9% - 2 мл.

64 МЕ - флаконы (5) в комплекте с растворителем (амп. 5 шт.) - пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Препарат с протеолитической активностью

Регистрационные №№:

□ лиофилизат д/пригот. р-ра д/инъекц. и местн. прим. 64 МЕ: фл. 5 шт. в компл. с растворителем (р-р натрия хлорида 0,9% 2 мл: амп. 5 шт.) - ЛСР-007075/08, 04.09.08.

Обследованию подверглись 100 человек в возрасте от 18-45 лет, из них 30(30%) больных с острой формой, 10 (10%) подострой, 15(15%) торпидной и 45(45%) хронической формой.

При монохламидийной инфекции больные получали Азимед по 250 мг 2 раза в день утром и вечером в течении 5 дней. Помимо Азимеда больные получали внутримышечно иммуностимулирующий препарат Гепон по 2мг 1 раз в день в течении 3-х дней и Флунол по 50мг 1 раз в день в течении 7 дней. При смешанной трихомонадной, гонококковой, уреаплазменной, кандидозной, бактериальной инфекции больные урогенитальным хламидиозом получали Азимед по 250 мг 2 раза в день утром и вечером в течении 5 дней, Атрикан по 200 мг. 2 раза в день в течении 4-х дней, гепатопротектор- Карсил по 1 драже 3 раза в день в течении 10 дней, Гепон внутримышечно по 2мг. 1 раз в день в течении 3-х дней и Лидаза по 64 ЕД 1 раз в день в течении 10 дней. Также больные получали витамины и биогенные стимуляторы.

Оценка клинической эффективности проводилась соответственно общепринятым критериям:

- клиническое излечение - полное разрешение субъективных и объективных клинических симптомов урогенитальной инфекции после окончания лечения;
- улучшение — значительное уменьшение субъективных и/или объективных признаков УГИ после окончания лечения;
- отсутствие клинического излечения - сохранение (увеличение); субъективных или объективных симптомов УГИ после окончания лечения;
- рецидив — повторное появление субъективных и/или объективных признаков УГИ в течение 2-4 недель после окончания лечения при отсутствии указаний на повторное инфицирование;

Оценка микробиологической эффективности проводилась соответственно следующим критериям;

- эрадикация УГИ - отрицательные результаты лабораторных исследований клинического материала (отделяемое мочеиспускательного канала, секрет предстательной железы, эякулят) через 30 дней после окончания лечения;
- рецидив - позитивные результаты лабораторных исследований клинического материала (отделяемое мочеиспускательного канала, секрет предстательной железы, эякулят) через 30 дней после окончания инфекции;

Критерии оценки побочных эффектов:

- I (легкая) степень - наличие побочных реакций, не влияющих на ежедневную активность больного;
- II (средняя) степень - наличие побочных явлений, вызывающих дискомфорт с некоторым влиянием на ежедневную активность;
- III (тяжелая) степень - наличие побочных явлений, приводящих к потере работоспособности и невозможности выполнения обычных ежедневных занятий.

Оценка связи между возникновением побочных эффектов и исследуемым препаратом достоверная, вероятная, сомнительная

Оценка безопасности фармакотерапии -«очень хорошо» - отсутствие побочных явлений, связанных с применением Азимеда;

-«хорошо» - наличие побочных явлений I и II степеней, не требующих специального лечения;

-«плохо» - наличие побочных явлений III степени, требующих специального лечения [Кубанова А А ,2005].

3.3. Критерии оценки побочных эффектов

-I (легкая) степень - наличие побочных реакций, не влияющих на ежедневную активность больного,

- II (средняя) степень - наличие побочных явлений, вызывающих дискомфорт с некоторым влиянием на ежедневную активность,

- III (тяжелая) степень - наличие побочных явлений, приводящих к потере работоспособности и невозможности выполнения обычных ежедневных занятий. Оценка связи между возникновением побочных эффектов и исследуемым препаратом достоверная, вероятная, сомнительная.

Оценка безопасности фармакотерапии -«очень хорошо» - отсутствие побочных явлений, связанных с применением Азимедом,

-«хорошо» - наличие побочных явлений I и II степеней, не требующих специального лечения.

3.4. Показатели иммунологической реактивности больных УГХ

Изучению активности иммунной системы при УГХ посвящено много работ. Важное место в патогенезе УГХ инфекции занимают иммунорегуляторные механизмы, степени нарушения которых могут оказывать определенное влияние на течение и исход болезни.

Нами изучались некоторые параметры системы иммунитета у 102 больных УГХ,

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц обоего пола в возрасте от 19 до 35 лет.

Анализ полученных иммунограмм показал, что исходные данные у больных УГХ отличались от показателей практически здоровых лиц.

Наибольшие изменения в иммунном статусе у больных наблюдались в показателях Т-клеточного звена.

Для оценки состояния гуморального иммунитета при УГХ было проведено исследование содержания Ig A, Ig, M, в периферической крови у 20 практически здоровых лиц и 20 больных УГХ. Среднее содержание Ig A в сыворотке крови доноров составило $1,7 \pm 0,35$ мг/мл, Ig M - $1,6 \pm 0,22$ мг/мл, O - $9,7 \pm 0,74$ мг/мл

У обследованных нами пациентов, страдающих УГХ, сывороточная концентрация Ig A превышала показатели у доноров, соответствуя $2,73 \pm 0,002$ мг/мл ($p < 0,001$)

Концентрация Ig A в крови существенно изменялась в зависимости от продолжительности заболевания. Наиболее высокие статистически достоверные уровни содержания Ig A в периферической крови были зарегистрированы при продолжительности УГХ в сроки до 2 месяцев ($3,02 \pm 0,09$ мг/мл, $p < 0,05$), от 2 месяцев до 1 года ($2,59 \pm 0,003$ мг/мл, $p < 0,05$), от 1 года до 2 лет ($2,48 \pm 0,001$ мг/мл, $p < 0,05$) У пациентов с длительностью заболевания от 1 до 2 лет, более 2 лет и с неустановленным сроком заболевания констатирована тенденция к повышению уровней Ig A, которые, однако, достоверно не отличались от контрольных цифр. Наряду с этим у пациентов, страдающих УГХ более 2 лет, содержание Ig A было достоверно ниже, чем у больных с меньшими сроками заболевания ($1,18 \pm 0,02$ мг/мл, $p < 0,001$)

При остром течении уретрита у пациентов констатировано достоверное повышение уровня А ($2,67 \pm 0,06$ мг/мл, $p < 0,05$) в сравнении с донорами. У больных с подострым и торпидным течением уретрита наблюдалась тенденция к повышению уровня Ig А, однако статистически достоверных различий по сравнению с показателями контрольной группы отмечено не было ($P > 0,05$)

Существенно изменялось содержание Ig А в крови в зависимости от топики уретрита. У пациентов с тотальным уретритом наблюдался достоверно наиболее высокий уровень исследуемого показателя по сравнению с группой контроля ($2,64 - 0,01$ мг/мл, $p < 0,01$) Также повышенное содержание Ig А констатировано у больных УГХ с передним уретритом ($2,451 \pm 0,005$ мг/мл, $p < 0,05$)

Положительные умеренные корреляционные взаимосвязи, по Спирмэну, установлены между концентрацией Ig А в крови, клинической разновидностью уретрита ($r = +0,48$, $p < 0,005$), а также вариантами течения патологического процесса в уретре ($r = +0,53$, $p < 0,001$) Утяжеление клинических проявлений уретрита, ассоциированного с УГХ, сопровождалось повышением уровня Ig А в периферической крови.

У лиц, страдающих УГХ, выявлено достоверное повышение концентрации Ig М в кровяном русле - $2,68 - 0,05$ мг/мл (в группе контроля $1,6 \pm 0,22$ мг/мл, $p < 0,05$)

Наиболее высокий уровень IgМ выявлен у пациентов с длительностью заболевания до 2 месяцев ($3,2 \pm 0,1$ Мг/Мл, $p < 0,05$) Менее отчетливое повышение концентрации М в сыворотке крови констатировано у больных, страдающих УГХ от 2 месяцев до 1 года, составившее в абсолютных цифрах $2,98 \pm 0,09$ Мг/Мл ($p < 0,05$) У лиц, страдающих данным заболеванием от 1 года до 2 лет и более 2 лет, содержание Ig М в периферической крови было достоверно ниже, чем у больных с длительностью УГХ до 2 месяцев ($p < 0,005$) и от 2 месяцев до 1 года ($p < 0,05$)

Нами выявлена статистически значимая средняя отрицательная корреляционная взаимосвязь между длительностью заболевания и содержанием Ig M в периферической крови ($r = -0,54$, $p > 0,001$). По мере увеличения продолжительности заболевания отмечается снижение концентрации Ig M в сыворотке крови у больных УГХ.

В зависимости от топики уретрита лишь у пациентов с тотальным поражением уретры выявлено достоверное увеличение концентрации Ig M в крови ($3,04 \pm 0,1$ Мг/Мл, $p < 0,05$). У лиц с поражением передней части уретры выявлена тенденция к увеличению содержания Ig M, однако статистически достоверных различий по сравнению с показателями контрольной группы отмечено не было ($P > 0,05$).

Достоверное повышение уровня Ig M было констатировано у пациентов с различными вариантами течения уретрита. Так, у лиц с острым течением патологического процесса в уретре содержание IgM достигало $3,14 \pm 0,21$ мг/мл ($p < 0,05$) и было достоверно выше, чем у больных с торпидным вариантом течения уретрита ($p < 0,05$). Подострое и торпедное течение уретрита сопровождалось лишь тенденцией к увеличению концентрации Ig M ($p > 0,05$).

У обследованных нами пациентов, страдающих УГ'Х, концентрация O в периферическом кровотоке значительно превышала показатели у доноров, соответствуя $12,3 \pm 0,19$ мг/мл ($p < 0,05$).

Наиболее отчетливое повышение уровня Ц в в сыворотке крови по сравнению со значениями в контроле зарегистрировано при следующей продолжительности заболевания: до 2 месяцев; от 2 месяцев до 2 лет. Наряду с этим у пациентов с длительностью заболевания более 2 лет содержание в было достоверно ниже, чем у больных со сроком УГХ до 2 месяцев ($10,85 \pm 0,16$ мг/мл, $p < 0,05$). У лиц с длительностью процесса от 1 до 2 лет имелась тенденция к повышению исследуемого показателя, однако

статистически достоверных различий по сравнению с группой контроля не отмечалось

При тотальном поражении уретры и остром течении процесса отмечено наиболее выраженное статистически значимое повышение уровня ИЛ-1Р в сыворотке крови {соответственно $76,8 \pm 3,6$ пкг/мл, $p < 0,001$; и $84,7 \pm 4,9$ пкг/мл, $p < 0,001$). У больных с торпидным и подострым течением процесса содержание ИЛ-1Р в крови также достоверно превышало значения контрольной группы (соответственно $68,6 \pm 3,9$, $p < 0,001$; $64,3 \pm 4,3$, $p < 0,001$). Концентрация ИЛ-1(5 в сыворотке крови у пациентов с передним уретритом также достоверно превышала данные, полученные в группе контроля, составив $65,4 \pm 2,7$ пкг/мл ($p < 0,001$).

Положительные корреляционные взаимосвязи, по Спирмену, установлены между сывороточной концентрацией ИЛ-1 и содержанием

А, ФНО-а в кровяном русле (соответственно $r = +0,78$, $p < 0,001$, $r = -0,68$, $p < 0,001$, $r = +0,74$, $p < 0,001$, $r = +0,64$, $p < 0,001$, $r = -0,53$, $p < 0,001$) По мере увеличения содержания ИЛ-1Р в сыворотке крови больных УГХ, происходило повышение концентрации IgG, C₃, С₄ и ФНО-а в периферическом кровотоке, свидетельствуя о чрезмерной интенсификации гуморального и цитокинового звеньев системы иммунитета

ИЛ-8 относится к семейству хемокинов и обладает хемотаксической активностью [Мавров Г И и соавт ,2004] Данный интерлейкин продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, главным образом ФНО-а, ИЛ-1 β , ИЛ-1 α ИЛ-8 является не только хемотрактантом для нейтрофилов, но и может активировать клетки в очаге воспаления, усиливая их адгезию и дегрануляцию, активируя выброс супероксидных радикалов и фагоцитоз (Демьянов А В и соавт ,2003). В случае несостоятельности Местных защитных реакций воспалительный процесс прогрессирует, возрастает синтез ИЛ-8 и других цитокинов, которые, попадая в циркуляцию,

обуславливают развитие острофазового ответа на уровне организма [Симбирцев А С , 2002]

Концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови доноров составила $159,0 \pm 1,17$ Е/Мл У обследованных нами пациентов, страдающих УГХ, сывороточная концентрация ИЛ-8 значительно превышала показатели у доноров, соответствуя $178,2 \pm 1,3$ Е/Мл

Концентрация ИЛ-8 в крови существенно изменялась в зависимости от течения и топки уретрита Наиболее высокие статистически достоверные уровни содержания ИЛ-8 в периферической крови были зарегистрированы при остром и подостром течении уретрита (соответственно $176,7 \pm 2,8$ Е/Мл, $p < 0,001$ и $172,5 - 33,4$ Е/Мл, $p < 0,001$) При торпидном течении патологического процесса содержание ИЛ-8 в кровяном русле составило $163,6^{2,4}$ Е/Мл, что было достоверно выше контрольных значений ($p < 0,001$) и, наряду с этим достоверно ниже данных, полученных в общей группе больных УГХ ($p < 0,001$) и в группах пациентов с острым и подострым течениями уретрита ($p < 0,001$)

Наиболее отчетливое повышение уровня ИЛ-8 в сыворотке крови констатировано у больных УГХ с тотальным поражением уретры ($175,3 \pm 2,1$ Е/Мл, $p < 0,001$) У пациентов с передним уретритом концентрация ИЛ-8 в крови достоверно превышала данные, полученные в контрольной группе ($163,3 \pm 1,2$ Е/Мл, $p < 0,001$), но при этом была достоверно ниже показателей, полученных в общей группе больных УГХ ($p < 0,001$), и в группе пациентов с тотальным поражением уретры ($p < 0,001$)

Кроме того, при проведении статистического анализа были отмечены сильные положительные однонаправленные корреляционные зависимости остроты и распространенности патологического процесса в уретре от уровня ИЛ-8 в периферической крови (соответственно $r = +0,72$, $p < 0,001$, $r = +0,78$, $p < 0,001$) Таким образом, по Мере утяжеления клинических проявлений УГХ

в периферической крови больных происходило нарастание содержания ИЛ-8, отражая взаимосвязь

Между уровнем данного цитокина и степенью выраженности воспалительного процесса в мочеполовом тракте у больных с УГХ.

3.5. Динамическое исследование:

Ig A, Ig M, Ig G, циркулирующих в кровеносном русле, проведено у 6 пациентов с УГХ, в терапии которых был использован азимед. Содержание Ig A в сыворотке крови больных существенно изменялось через 24 часа от начала лечения азимедом и составило $2,64 \pm 0,63$ мг/мл, что достоверно превышало показатели, полученные в исследуемой группе до лечения и в группе доноров (соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,01$)

Динамика IgA в периферической крови проведено в различных терапевтических группах пациентов, страдающих УГХ до лечения, спустя 24 и 28 часа.

Различия абсолютных значений средних величин Л в группах пациентов, получавших азитромицин через 24 часа терапии, оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$)

После проведенной терапии азимедом на 2 день лечения нами констатировано достоверное снижение концентрации Л в периферической крови больных УГХ (соответственно $1,6 \pm 0,12$ Мг/Мл, $p < 0,005$ и $1,69 \pm 0,2$ Мг/Мл, $p < 0,005$) Наряду с этим, уровни Л в сыворотке крови пациентов обеих группы статистически не отличался от результатов, полученных в группе контроля ($p > 0,05$)

Таким образом, на фоне терапии азимедом спустя первые сутки применения антибиотиков нами констатировано повышение А в сыворотке крови больных УГХ, при этом достоверные различия были получены только в группе пациентов, получавших азимед.

От полученного лечения у больных на следующий день отмечались резкое уменьшение выделений из уретры, и на 3 день после начала лечения выделений полностью прекратились. На 6 день при обследовании уретры никаких признаков воспаления не наблюдались. Зуд, жжение и боли в промежности исчезли на 2 день. При тщательном обследовании больных после окончания лечения на 7;14;30 и 60 дни, инфекции передающиеся половым путем не выявлялись.



- Азимед, лидаза, карсил, гепон.
- Азитромицин

Заключение

В настоящее время, мочеполовой хламидиоз относится к самым распространённым заболеваниям передающиеся половым путём. На долю этой болезни насчитывается до 60% патологии мочеполового тракта, и болезнь может вызвать такие осложнения как развитие первичного и вторичного бесплодия, разнообразные заболевания ЖКТ, поражение органов зрения и сердечно - сосудистой системы у мужчин. В последние годы исследовательская работа учёных всего мира направлено на создание высокоэффективных медицинских препаратов. Благодаря усилиями ученых были разработаны новые лекарственные препараты и созданы современные методы лечения уретритов. Однако, несмотря на это наблюдаются, случаи неудач в терапии и часто встречаются рецидивы заболевания . Всё это предопределяет на изучения более новых эффективных лекарственных препаратов. В современной терапии последних лет широко стали применять препараты азимед. Азимед является пролонгированным препаратом, эффективно влияет одновременно на гонококки, уреоплазмы и хламидии. В связи с этим изучение терапевтической эффективности и безопасности азимеда является важным и актуальным. В связи с этим представляет интерес изучение возможности совместного применения азимеда и лидазы является важным и актуальным.

В настоящее время в лечении мочеполового хламидиоза широко стали применять иммуностимуляторы. К таким препаратам относятся иммуномодулин, тималин, тимоптин, Т-активин. В последнее время результаты научных исследований многих авторов показывают о недостаточной эффективности вышеуказанных препаратов. В связи с этим применения в лечении хламидиоза более новых высокоэффективных иммуностимулирующих препаратов является актуальной.

Характерным для данной патологии являются хронические малоактивные формы заболевания, отсутствие специфических клинических проявлений при моноинфекции. По данным некоторых авторов, 60% больных имеют смешанную инфекцию с яркими клиническими симптомами, в 33,3% случаев встречается моноинфекция со слабыми клиническими проявлениями, но оба варианта заболевания приводят к выраженным спаечным процессам органов малого таза. Эпидемиологические исследования последних лет показывают большую распространенность урогенитального хламидиоза в мире. По данным ВОЗ, в 2006 г. число новых случаев составило 120 млн, тогда как в 1989 г. оно было равным 50 млн. В Германии частота инфекции возросла с 8,9% в 1994 г. до 9,7% в 2006 г., в Венгрии – с 9,3% в 1993 г. до 14,5% в 2005 г. Среди больных с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), в Марокко *Chlamydia trachomatis* встречается в пределах от 50 до 70% наблюдений. В Индии хламидии обнаружены у 14,2% женщин с бесплодием и 45,6% пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза [82], в Китае данным возбудителем инфицированы 9,3% населения. Хламидии обнаруживают у аборигенов Австралии в 4,1% случаев, в Бразилии, в районе Амазонки – у 3,6% женщин, посещающих гинекологические и акушерские клиники, и у 33,3% пациентов, посещающих клинику в связи с лечением ИППП. Исследователи Малайзии специфические антитела находят у 94,4% женщин, занимающихся коммерческим сексом, 13% новорожденных и 10–16% детей моложе 10 лет.

Значение урогенитального хламидиоза в инфекционной патологии человека определяется многоочаговостью поражения, влиянием на рост и развитие ребенка, что делает изучение данной нозологической формы актуальным. В начале XX в. была обнаружена связь между возбудителем трахомы и генитальными поражениями. Однако только в 1957 г. удалось выделить этот агент и идентифицировать его как *Chlamydia trachomatis*. Оказалось, что эти бактерии отличаются по своим клиническим и эпидемиологическим критериям. Одни из них вызывают трахому и

передаются неполовым путем, другие, генитальные штаммы, являются возбудителями болезней урогенитального тракта . Долгое время устанавливалось родовое название хламидий: гальпровии, бедсонии, миягаванеллы, хламидозоон, микроорганизмы группы ОЛТ (орнитоз, венерическая лимфогранулема, трахома) . Лишь с 1 января 1980 г. по решению Международной ассоциации микробиологических обществ (МАМО) эти микроорганизмы получили общее название "Chlamydia" . По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется более 330 млн. больных УГИ, наиболее частым возбудителем которых является *Chlamydia trachomatis* .

Распространенность хламидийных инфекций у мужчин с заболеваниями, передаваемыми половым путем составляет 15-20%, с отсутствием симптоматики - 3-5%. Примерно у 50% женщин, страдающих бесплодием, этиологическим фактором является хламидийная инфекция. По данным российских ученых хламидийная инфекция диагностируется как негонококковый уретрит в 20-70 % случаев, постгонококковый уретрит – 40–80%, цистоуретрит – 30-40 %, цервицит - 30–50 % (самая частая форма первичного манифестного хламидиоза у женщин), болезнь Рейтера – 30-50%, сальпингит – 25-70%, конъюнктивит – 5-14% и пневмония новорожденных – 7-20%. В 50-70% случаев УХ протекает бессимптомно. Соотношение зараженных хламидиями мужчин и женщин составляет 2,7:1, а в возрастной группе 15-19 лет - 5:1. Однако все эпидемиологические данные очень зависят от специфики выборки и способа диагностики хламидиозов, поэтому различаются в разных публикациях. УХ дает осложнения в 37-51% случаев. Так уретриты осложняются в простатиты в 20-40%, сальпингиты – непроходимостью маточных труб – 20-30%.

Мембраны иммунных клеток, как и все биомембраны, представляют собой подвижные текучие структуры, состоящие преимущественно из липидов (50%), белков и Минорных компонентов, в том числе α -токоферола.

Мембраны иммунных клеток имеют свои особенности: они обладают высокой текучестью, что обуславливает их высокую транспортную и ферментативную функцию, а также процессы активации лимфоцитов, способность их взаимодействовать с антигенами. Эта способность Мембран лимфоцитов связана с богатым содержанием в них холестерина – 21-27%, а также жирнокислотным составом фосфолипидов, в котором преобладают полиненасыщенные жирные кислоты, двойные связи, которые делают мембрану менее вязкой. Изменение жирнокислотного состава липидов может способствовать нарушению микровязкости мембраны, приводящему к структурно-функциональным перестройкам рецепторного аппарата клетки. Высшие жирные кислоты не только входят в состав фосфолипидов мембран, но и являются предшественниками биоактивных метаболитов простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, которые являются медиаторами иммунного ответа.

Считается доказанным, что активация иммунокомпетентных клеток и осуществление ими своих функций, является сложным процессом, связанным со структурными изменениями фосфолипидов плазматической мембраны. Именно липидный состав мембран является основным матричным субстратом, на котором протекает большинство иммунологических реакций. Показано, что для осуществления иммунного ответа необходимо гармоничное функционирование всех компонентов мембран иммунокомпетентных клеток, которое, безусловно, зависит от их физико-химических свойств.

Цитоскопический метод широко доступен, но эффективен лишь при острых формах инфекции. Кроме того, необходима высокая квалификационная оценка цитологической картины. По данным ряда авторов, при урогенитальных хламидиозах частота обнаружения телец Гальбершtedтера–

Провачека в соскобах уретры и цервикального канала обычно не превышает 10–12%. Обнаружение этих телец подтверждает диагноз хламидиоза, однако

отсутствие их не исключает его наличия .

Некоторые исследователи предлагают использовать в качестве предварительной диагностики хламидийных поражений гениталий метод окраски цервикальных мазков по Папаниколау .

Диагностическое значение придают обнаружению цитоплазматических вакуолей с включениями и без включений в базальных, парабазальных или секреторных клетках, метаплазии эпителия, обилию лейкоцитов, гистиоцитов и плазматических клеток.

Однако этот метод громоздкий и также не специфичен. Он требует подтверждения диагноза путем выделения хламидий в культуре клеток. Ряд исследователей считают, что диагностика хламидийных инфекций, основанная на окрашивании препаратов по Папаниколау, невозможна из-за большого количества ложноположительных результатов .

Некоторые авторы рекомендуют использовать метод выделения углеводсодержащего компонента в цитоплазматических включениях, образуемых *Chl. trachomatis* (в основном гликогена) с помощью раствора Люголя. Цитоплазматические включения хламидий, содержащие гликоген, окрашиваются в коричневый цвет. Однако этот метод, несмотря на свою простоту, не нашел широкого применения в практике в связи с его дифференциально-диагностической ограниченностью. Он позволяет выявить включения только в определенной фазе развития микроорганизма. Кроме того, он непригоден при изучении соскобов слизистой оболочки влагалища, эпителиальные клетки которых в обилии содержат эндогенный гликоген, что может оказаться источником ложноположительных результатов .

Метод иммунофлюоресценции как прямой, так и непрямой модификаций позволяет выявить цитоплазматические включения хламидий по содержащимся в них антигенам с помощью моноклональных антител. Антитела к хламидиям, вырабатываемые клоном миеломной линии мышей, абсолютно идентичны между собой по классу молекул, типу и специфичности. Они взаимодействуют только с антигенами *Chl. trachomatis*.

Высокая специфичность моноклональных антител позволяет диагностировать наличие элементарных телец хламидий, расположенных внеклеточно. Они представляются в виде ярко-зеленых образований с ровными краями округлой формы. Можно наблюдать также ретикулярные тельца, размеры которых в 2–3 раза больше элементарных. В настоящее время для диагностики хламидиоза во всех странах широко применяется метод прямой иммунофлуоресценции (ПИФ) с использованием моноклональных антител. Метод обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью и наиболее часто применяется в нашей стране как диагностический тест на хламидиоз. Недостатком ПИФ является то, что ее нельзя использовать при оценке результатов лечения.

Согласно рекомендациям ВОЗ, лучшим методом диагностики хламидийных поражений мочеполового тракта является выделение возбудителя на культуре клеток, обработанных метаболитами. Его можно применять в качестве теста, определяющего степень эффективности проведенного лечения. Однако имеется ряд факторов, которые снижают вероятность обнаружения хламидий в культуре клеток. К ним относится прием антибиотиков, следовательно, необходимо исключить из обследования лиц, принимавших антимикробные средства в течение последнего месяца. Степень выявления хламидий возрастает пропорционально длительности существования воспалительного процесса.

При монохламидийной инфекции больные получали Азимед: по 250 мг 2 раза в день утром и вечером в течении 5 дней. Помимо Азимида больные получали внутримышечно иммуностимулирующий препарат Гепон по 2мг 1 раз в день в течении 3-х дней и Флунол по 50мг 1 раз в день в течении 7 дней. При смешанной трихомонадной, гонококковой, уреаплазменной, кандидозной, бактериальной инфекции больные урогенитальным хламидиозом получали Азимед по 250 мг 2 раза в день утром и вечером в течении 5 дней, , гепатопротектор- Карсил по 1 драже 3 раза в день в течении

10 дней, Гепон внутримышечно по 2мг. 1 раз в день в течении 3-х дней и Лидаза по 64 ЕД 1 раз в день в течении 10 дней.

Для оценки содержания изучаемых цитокинов - ИЛ-8 и ФНО-а в сыворотке крови применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа для исследования использовали готовые диагностические наборы «иммуноферментный набор для определения ИЛ-8 человека» (производитель ООО «Цитокин», г Санкт-Петербург). «а-ФНО-ИФА-БЕСТ» (производитель ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская обл , г Кольцово)

Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови определяли по Методу Ю А Гриневич, А.Н Алферова (2002).

Исследования Т и В- лимфоцитов проводили методом моноклонального тестирования лимфоцитов в периферической крови к дифференцировочным антигенам CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (Т-супрессоры), CD22+ (В-лимфоциты) с использованием моноклональных антител против конкретной субпопуляции лимфоцитов (пр-во Института Иммунологии МЗ РФ, Москва «Сорбент»). Оценку иммунологических параметров проводили согласно рекомендациям Р.В.Петрова и соавт. (1984) и Ф.Ю.Гариб и соавт. (1995).

Выделение лимфоцитов из периферической крови осуществляли по методу Воуим (1974) путем центрифугирования в градиенте плотности фиколл – верографина, равной – 1,077 г/см³.

Количественное определение Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т- супрессоров, В-лимфоцитов с помощью моноклональных антител (непрямое розеткообразование).

Для реакции готовили диагностикум путем четырехкратного отмыва эритроцитов человека в среде 199, центрифугируя при 1500 об/Мин в течении 10 Мин с последующим получением 50%-ной суспензии. К 0,05 Мл приготовленной суспензии добавляли равный объем 0,3% раствора хлорида

хрома и 3 мкл коммерческих моноклональных антител против определенной популяции и субпопуляции лимфоцитов, затем встряхивали в течении 5 мин и центрифугировали 5 мин при 1000 об/мин.

Далее после двукратной отмывки объем диагностикума доводили до 1,25 мл. К 0,1 мл суспензии лимфоцитов, содержащей 100 тыс. клеток добавляли 0,1 Мл диагностикума для соответствующего маркера лимфоцитов, центрифугировали при 1000 об/мин 5 мин и инкубировали 30 мин при +4⁰С. Затем в полученные пробы добавляли глутаровый альдегид для фиксации клеток до конечной концентрации 0,6%, инкубировали в течении 10 мин при +4⁰С, далее центрифугировали 5 мин при 1000 об/мин и готовили мазки на предметных стеклах. После фиксации этиловым спиртом мазки окрашивали по Романовскому-Гимзе и рассматривали под микроскопом в иммерсионной системе. Определяли число клеток, образовавших розетки с тремя и более эритроцитами. Подсчет вели в относительных и абсолютных величинах.

Для определения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови использовали метод их селективного осаждения с помощью 3,7% раствора полиэтиленгликоля (ПЭГ, М.М.6000) и спектрофотометрического измерения оптической плотности пробы. Содержание ЦИК выражали в условных единицах экстинкции ($E^{0}_{450 \times 100}$).

Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) определяли путем инкубации смеси лейкоцитов и частичек латекса ($d=1,5$ Мк, НИИ биологического приборостроения РФ) с последующим центрифугированием и приготовлением мазка. В мазках определяли ФАН по проценту фагоцитоза (ПФ), фагоцитарному числу (ФЧ) и абсолютному фагоцитарному показателю (АФП). Подсчитывали 100 нейтрофилов и вычисляли из них процент фагоцитирующих.

Для определения ФЧ подсчитывали общее количество частичек латекса, захваченных активными нейтрофилами и делили это число на процент фагоцитоза. АФП вычисляли на основании подсчета общего количества лейкоцитов в 1 Мкл крови, ПФ и ФЧ.

Обследованию подверглись 100 человек в возрасте от 18-45 лет, из них 30(30%) больных Острая форма, 10 (10%) подострой, 15(15%) торпидная, 45(45%) хронической формой.

Среди больных УГХ преобладали мужчины репродуктивного возраста (от 18 до 35 лет). У 56 (56%) больных заболевание протекало уретритом без осложнения. У 30 больных уретрит сопровождался куперитом у 2 (2%), простатитом у 23 (23%), эпидидимитом у 4 (4%), циститом у 17 (17%), орхитом у 2(2%), везикулитом у 13 (13%), артритом у 4 (4%) пациентов. У всех обследованных больных наблюдались выделения различного характера. Среди них у 11 больных мужчин отмечались обильные гнойные выделения, у 89 скудные и умеренные выделения слизисто-гнойного и слизисто-водянистого характера. У больных с данной патологией в 44% случаях при микроскопическом исследовании выделяемой уретры отмечено значительный лейкоцитоз, у 56 % больных - умеренный.

У обследованных нами пациентов, страдающих УГХ, сывороточная концентрация Ig A превышала показатели у доноров, соответствуя $2,73 \pm 0,002$ мг/мл ($p < 0,001$)

Концентрация Ig A в крови существенно изменялась в зависимости от продолжительности заболевания. Наиболее высокие статистически достоверные уровни содержания Ig A в периферической крови были зарегистрированы при продолжительности УГХ в сроки до 2 месяцев ($3,02 \pm 0,09$ мг/мл, $p < 0,05$), от 2 месяцев до 1 года ($2,59 \pm 0,003$ мг/мл, $p < 0,05$), от 1 года до 2 лет ($2,48 \pm 0,001$ мг/мл, $p < 0,05$) У пациентов с длительностью заболевания от 1 до 2 лет, более 2 лет и с неустановленным сроком заболевания констатирована тенденция к повышению уровней Ig A,

Которые, однако, достоверно не отличались от контрольных цифр. Наряду с этим у пациентов, страдающих УГХ более 2 лет, содержание Ig A было достоверно ниже, чем у больных с меньшими сроками заболевания ($1,18 \pm 0,02$ мг/мл, $p < 0,001$)

При остром течении уретрита у пациентов констатировано достоверное повышение уровня А ($2,67 \pm 0,06$ мг/мл, $p < 0,05$) в сравнении с донорами. У больных с подострым и торпидным течением уретрита наблюдалась тенденция к повышению уровня Ig А, однако статистически достоверных различий по сравнению с показателями контрольной группы отмечено не было ($P > 0,05$)

Ig А, Ig М, Ig G, циркулирующих в кровеносном русле, проведено у пациентов с УГХ, в терапии которых был использован азимед, Содержание Ig А в сыворотке крови больных существенно изменялось через 24 часа от начала лечения азимедом и составило $2,64 \pm 0,63$ мг/мл, что достоверно превышало показатели, полученные в исследуемой группе до лечения и в группе доноров (соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,01$)

Динамика IgА в периферической крови проведено в различных терапевтических группах пациентов, страдающих УГХ до лечения, спустя 24 и 28 часа.

Различия абсолютных значений средних величин Л в группах пациентов, получавших азитромицин через 24 часа терапии, оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$)

После проведенной терапии азимедом на 2 день лечения нами констатировано достоверное снижение концентрации Л в периферической крови больных УГХ (соответственно $1,6 \pm 0,12$ Мг/Мл, $p < 0,005$ и $1,69 \pm 0,2$ Мг/Мл, $p < 0,005$) Наряду с этим, уровни Л в сыворотке крови пациентов обеих группы статистически не отличался от результатов, полученных в группе контроля ($p > 0,05$)

Таким образом, на фоне терапии азимедом спустя первые сутки применения антибиотиков нами констатировано повышение А в сыворотке крови больных УГХ, при этом достоверные различия были получены только в группе пациентов, получавших азимед.

От полученного лечения у больных на следующий день отмечались резкое уменьшение выделений из уретры, и на 3 день после начала лечения выделений полностью прекратились. На 6 день при обследовании уретры никаких признаков воспаления не наблюдались. Зуд, жжение и боли в промежности исчезли на 2 день. При тщательном обследовании больных после окончания лечения на 7;14:30 и 60 дни, инфекции передающиеся половым путем не выявлялись.

У больных УГХ имеются нарушения гуморального и цитокинового звеньев системы иммунитета в виде повышения концентрации ФНО-а и ИЛ-8, ИЛ-1а, ИЛ-10 на фоне гиперпродукции антител (Ig A, M, Ig G,) , а также увеличения содержания ЦИК в периферическом кровотоке.

2.Продолжительность заболевания, топика инфекционно -воспалительного процесса находятся в прямой зависимости от выраженности иммунологических нарушений в организме больных. Наиболее отчетливые изменения показателей гуморального звена системы иммунитета и цитокинового профиля зарегистрированы при остром течении УГХ с тотальным поражением уретры, а также при длительности процесса Менее 1 года. Преобладание IgGj и IgG3 и повышение содержания ЦИК в кровяном русле следует рассматривать как критерий риска развития и поддержания иммунопатологических реакций в организме.

3.Использование азитромицина перорально по 1 г один раз в неделю в течение трех недель (суммарно на курс 3 г) у пациентов, страдающих УГХ, оказывает отчетливое нормализующее влияние на различные звенья иммунопатологического процесса в виде активации гуморального и цитокинового звеньев иммунитета в первые сутки лечения и нормализации исследуемых показателей после завершения этиотропной терапии.

4.Азитромицин обладает высокой клинической эффективностью, о чем свидетельствует более раннее, отчетливое и стойкое разрешение клинических признаков УГХ у пациентов, получивших в качестве этиотропной терапии данный препарат, чем у больных.

5.Применение разработанных алгоритмов рациональной диагностики и терапии УГХ с учетом установленных критериев стратификации (ИЛ-1а, ^ в) позволяет оптимизировать обследование и этиотропное лечение больных хламидийной.

Выводы

1. УГХ у мужчин в 14,0 % случаев протекает без сочетания и в 86,0% - в ассоциации с различными ИППП и наиболее часто ассоциируется такими ИППП, как гонореей у 8%, с трихомонозом у 16%, с уреаплазмозом у 22%, кандидозом у 56% и бактериальной инфекцией у 86% больных соответственно. Показано, что УГХ сопровождается с осложнением в 44% случаев.
2. У больных с УГХ при планировании терапии и проведении контроля эффективности этиотропного лечения необходимо учитывать иммунологические особенности со стороны гуморального (IgA, IgM, IgG) и цитокинового звеньев(ИЛ- 8) системы иммунитета. Повышение образования и накопления в крови ЦИК свидетельствует о прогрессировании иммунологических нарушений и является прогностически неблагоприятным признаком течения хламидийной инфекции.
3. Патогенетически обоснован, разработан и внедрен в практику новый высокоэффективный комплексный метод лечения больных УГХ , заключающихся в назначении азимеда перорально при общей дозе 2,5 г в течении 5 дней, в одновременном сочетании гепатопротектора- Карсил по 1 драже 3 раза в день в течении 10 дней, Гепона внутримышечно по 2мг. 1 раз в день в течении 3-х дней и Лидазы по 64 ЕД 1 раз в день в течении 10 дней.
4. Предлагаемый метод предотвращает развития рецидивов УГХ (в группе сравнения рецидивы заболевания констатированы у 16,0% пациентов) и существенно снижает число постхламидийных воспалительных явлений (0% против 22,6% в группе сравнения, $p < 0,01$)

Практические рекомендации

1. В лечении больных с острой формой УГХ на фоне специфической терапии азимедом необходимо включать протеолитический препарат лидаза в дозе 64ЕД 1раз в день внутримышечно в течении 10 дней.
2. При лечении больных с подострым, торпидным и хроническим формам , при наличии сопутствующей патологии, микст-инфекций урогенитального тракта, лицам злоупотребляющих алкоголем необходимо специфическую терапию сочетать назначением средств, корригирующих иммунную и антиокислительную системы защиты: гепон по 2мг внутримышечно 1 раз в день в течении 3-х дней, лидаза по 64 ЕД 1 раз в день в течении 10 дней, карсил по 1 драже 3 раза в день в течении 10 дней.

Список использованной литературы

1. Адашкевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем: Рук-во для врачей /В.П. Адашкевич.- М.: Медицинская книга, 2001.- 416
2. Айламазян Э.К. Хламидийная инфекция в акушерстве /Э.К. Айламазян.- СПб., 2005.- 256 с.
3. Аковбян В.А. Рациональная терапия инфекций, передаваемых половым путем /В.А. Аковбян //Consilium Medicum.- 2002.- Т. 2, № 4.- С. 63-67.
4. Аковбян В.А. Урогенитальная хламидийная инфекция 25 лет спустя /В.А. Аковбян //Гинекология.-2003.- Т.6, № 2.- С. 52-57.
5. Анкирская А.С. Проблемы хронической (персистирующей) хламидийной инфекции /А.С. Анкирская //Акушерство и гинекология.-2002.-№3.-С. 8-10.
6. Анчупане И.С., Милтиньш А.П. Смешанные хламидийные инфекции и их иммунокоррекция /И.С. Анчупане, А.П. Милтиньш //Вестн. дерматол.- 2000.- № 1.- С. 28-30.
7. Ю.Афанасьев С.С., Зулькарнеев Р.Ш., Калинин Ю.Т. Санация половых путей беременных женщин иммунобиологическими препаратами: Тез.докл. IV Рос.нац. Конгресса «Человек и лекарство» /С.С. Афанасьев, Р.Ш. Зулькарнеев, Ю.Т. Калинин.- М.,2005.- 245 с.
8. Базарный В.В., Левчик Н.К. Клиническая оценка фагоцитарных тестов при урогенитальном хламидиозе /В.В. Базарный, Н.К. Левчик //Клин, лаб. диагн.- 2002.- № 2.- С. 21-24.
9. Банникова В.А. Разработка твердофазного иммуноферментного анализа для лабораторной диагностики хламидиоза: Дисс. . канд. мед. наук /Банникова В.А.- Саратов, 2004.- 174 с.
10. Бартенева Н.С. Хламидийные инфекции /Под ред. А.А. Шаткина.- М., 1986.-С. 14-20.
11. Басалгина С.А. Совершенствование тест-систем для диагностики хламидиозов на основе непрямого иммунофлуоресцентного и иммуноферментного анализа: Автореф. дне. . канд. мед наук /С.А. Басалгина.- Пермь, 2003.- 22 с.

12. Баткаев Э.А., Липова Е.В. Лечение генитального герпеса и уrogenитального хламидиоза: Учеб.пособие /Э.А. Баткаев, Е.В. Липова.- М.: Издательство РМАПО МЗ РФ, 1999.- 20 с.
13. Башмакова М.А., Бочкарев Е.Г., Говорун В.М., Савичева А.М., Парфенова Т.М. Хламидиоз. Современные подходы к диагностике и лечению /М.А. Башмакова, Е.Г. Бочкарев, В.М. Говорун, А.М. Савичева, Т.М. Парфенова //Главврач.- 1999.- № 4.- С. 37-45.
14. Беляева Н.В. Этиотропное и реабилитационное лечение женщин с уrogenитальным хламидиозом: Дисс. . канд. мед. наук /Н.В. Беляева.- Ставрополь, 1998.- 172 с.
15. Болезни, передаваемые половым путем: ведение пациентов: Доклад исследовательской группы ВОЗ. Серия технических докладов ВОЗ. № 810 //Всемирная организация здравоохранения.-Женева, 1994.- 131 с.
16. Брагина Е.Е., Орлова О.Е., Дмитриев Г.А. Некоторые особенности жизненного цикла хламидий. Атипичные формы существования (обзор литературы) /Е.Е. Брагина, О.Е. Орлова, Г.А. Дмитриев //ЗППП.- 1998.-№3.- С. 3-11.
17. Братина Е.Е., Дмитриев Г.А., Кисина В.И. Структурно-функциональные особенности жизненного цикла хламидий *in vitro* /Е.Е. Братина, Г.А. Дмитриева, В.И. Кисина //Вестн. дерматол. и венерол.- 1995.- № 6.- С. 18-22.
18. Васильев М.М., Николаева Н.В. Хламидийная инфекция. Проблема антибиотикорезистентности /М.М. Васильев, Н.В. Николаева //ИГТПП.-2003.- №3.-С. 18-21.
19. Воробьева Н.Е., Соколовский Е.В. Вильпрафен (джозамицин) в терапии уrogenитальной хламидиозной инфекции /Н.Е. Воробьева, Е.В. Соколовский //Вести, дерматол. и венерол.- 2005.- № 2.- С. 62-65.
20. Герасимова Н.М., Кунгуров Н.В., Бажин Ю.А. Новая классификация хламидий и ее значение для практики /Н.М. Герасимова, Н.В. Кунгуров, Ю.А. Бажин //ИППП.- 2000.- № 1.- С. 14-18.

21. Герула Н., Быкова Е., Гусева Л., Корнешчук Н. Показатели гуморального и клеточного иммунитета у детей с хламидийной инфекцией: Тез.докл. III Рос.нац. конгресса «Человек и лекарство» /Н. Герула, Е. Быкова, Л. Гусева, Н. Корнешчук.- М., 1996.- 99 с.
22. Глазкова Л.К., Полканов В.С. Генитальная хламидийная инфекция. Этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, клиника и терапия: Рук-во для врачей /Л.К. Глазкова.- Екатеринбург, 1994.- 90 с.
23. Глыбочко П.В., Бакулев А.Л., Свистунов А.А. BAGE-синдром, ассоциированный с инфекциями, передаваемыми половым путем /П.В. Глыбочко, АЛ. Бакулев, А.А. Свистунов.- Саратов: Изд-во СГМУ, 2005.180 с.
24. Гомберг М.А. Современное лечение неосложненной урогенитальной хламидийной инфекции /М.А. Гомберг //Медицина для всех.- 2000.- № 2.- С. 26-28.
25. Гомберг М.А. Комбинированное лечение персистирующей урогенитальной хламидийной инфекции сумамедом и интерфероном-альфа /М.А. Гомберг //Антибиотики и химиотерапия.- 2002.- Т. 47, № 5.- С. 12-15.
26. Гомберг М.А. Эти коварные хламидии /М.А. Гомберг //Медицина для всех.- 1997.-№ 1(2).-С. 12-13.
27. Гомберг М.А., Соловьев А.М. Иммунологические подходы к лечению больных хронической персистирующей хламидийной инфекцией /М.А. Гомберг, А.М. Соловьев //ИППП.- 1996.- № 4.- 32-37.
28. Гомберг М.А., Соловьев А.М. Современная тактика лечения больных различными формами урогенитального хламидиоза /М.А. Гомберг, А.М. Соловьев //Лечащий врач.- 2003.- № 7.- С. 50-53.
29. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Черноусов А.Д. Обоснование иммунотерапии при лечении рецидивирующего урогенитального хламидиоза /М.А. Гомберг, А.М. Соловьев, А.Д. Черноусов //ИППП.-2000.- № 2.- С. 30-35.
30. Гранитов В.М. Хламидиозы /В.М. Гранитов.- М.: Медицинская газета, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000.- 197 с.

31. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике //А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев //Цитокины и воспаление.- 2003.- Т. 2, № 3.- С. 20-33.
32. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем: Метод, материалы /Под ред. К.К. Борисенко.- М., 1998.188 с.
33. Дмитриев Г.А. Урогенитальная хламидийная инфекция. Подходы к диагностике и терапии /Г.А. Дмитриев //ИППП.- 2002.- № 2.- С. 21-25.
34. Дриянская В.В., Драшк Г.Н. Продукция IL-1 и TNF α у больных хроническим урогенитальным хламидиозом /В.В. Дриянская, Г.Н. Дранник //Цитокины и воспаление.- 2002.- Т. 1, № 2.- С. 112.
35. Дубенский В.В., Рудько Р.В. Диагностика осложнений урогенитальных инфекций у мужчин: Метод, пособ. /В.В. Дубенский, Р.В. Рудько.-Тверь, 2001.- 135 с.
36. Егоров А.М., Сазыкин Ю.О. Хламидии. Молекулярная организация клетки и некоторые особенности патогенеза инфекций /А.М. Егоров, Ю.О. Сазыкин //Антибиотики и химиотер.- 2000.- № 4.- С. 3-5.
37. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии /Ф.И. Ершов.- М., 1996.-С. 117-134.
38. Ершов Ф.И., Григорян С.С., Готовцева Е.П. Интерфероновый статус в норме и при различных заболеваниях /Ф.И. Ершов, С.С. Григорян, Е.П. Готовцева //Система интерферона в номе и при патологии.- М., 1996.-С. 135-146.
39. Игликов В.А. Современная диагностика, этиологическое и физиотерапевтическое лечение осложненного и неосложненногоурегенитального хламидиоза у мужчин: Автореф. дисс. . канд. мед. наук /В.А. Игликов.- Ставрополь.- 1998.- 135 с.
40. Ильин И.И. Негонококковые уретриты у мужчин /И.И. Ильин.- М., 1991.- 145 с.

41. Ильин И.И., Лысенко О.В., Ковалев Ю.Н. Вопросы эпидемиологии хламидиозов человека /И.И. Ильин, О.В. Лысенко, Ю.Н. Ковалев //Вестн. дерматол.- 1993.- № 4.- С. 32-33.
42. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза: Рук-во для врачей /Под ред. В.А. Исакова, Ю.В. Аспеля.- СПб., Н. Новгород.-1999.- 151 с.
43. Исаков В.А. Терапия урогенитального хламидиоза: Рук-во для врачей /В.А. Исаков.- СПб.; Н. Новгород, 2004.- 74 с.
44. Исаков В.А., Архипов Г.С., Аспель Ю.В. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза: Рук-во для врачей /В.А. Исаков, Г.С. Архипов, Ю.В. Аспель.- Новгород-СПб.: Аполлон, 1999.- 150 с.
45. Исаков В.А., Архипова Е.И., Ермоленко Д.К. Терапия урогенитального хламидиоза: Рук-во для врачей /В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.К. Ермоленко.- СПб., Великий Новгород, 2004.- 136 с.
46. Исаков В.А., Коваленко А.Л., Алексеева Л.Е. Циклоферон: применение в терапии урогенитального хламидиоза и герпетической инфекции /В.А. Исаков, А.Л. Коваленко, Л.Е. Алексеева,- СПб., 1997.- 16 с.
47. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность /К.П. Кашкин //Клин, и лаб. Диагност.- 1998.- № 11.- С. 5-11.
48. Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В., Симчева И.А. Микробиоценоз влагалища у женщин с бактериальным вагинозом на ранних сроках беременности /Е.Ф. Кира, Ю.В. Цвелев, И.А. Симчева //Журн. акушерства и женских болезней: Спец. выпуск.- СПб., 1998.- С. 84.
49. Кисина В.И., Колиева Г.Л. Рахматуллина М.Р. Клиническое значение и оптимальная терапия урогенитального хламидиоза у женщин /В.И.
50. Кисина, Г.Л. Колиева, М.Р. Рахматуллина //Consilium medicum.- 2003.- №3.- С. 154-158.

51. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Иммуноцитокнины и локальная иммунокоррекция /Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская //Иммунология.-1995.-№ 1.- С. 4-7.
52. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Рук-во для врачей /В.И. Козлова, А.Ф. Пухнер.-М.: Триада-Х, 2003.- 440 с.
53. Коршукова О.А. Микробиологические и иммунологические аспекты урогенитального хламидиоза у женщин: Автореф. дис. .канд. мед. наук /О.А. Коршукова.- Владивосток, 1993.- 25 с.
54. Крылова Т.А., Артеменко Н.К. Культуральные свойства и чувствительность к антибиотикам урогенитальных штаммов *Ch. Trachomatis*. Клеточные сообщества /Под ред. В.В. Тец.- СПб., 1998.- С. 203-211.
55. Кубанова А.А., Кисина В.И. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых аоловым путем /А.А. Кубанова, В.И. Кисина : Рук-во для практических врачей.-М.: Литтерра, 2005.-890с.
56. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Скидан Н.И. Эффективность новой схемы применения сумамеда для больных хламидийной инфекцией /Н.В. Кунгуров, Н.М. Герасимова, Н.И. Скидан //ИППП.- 2002.- № 1.-С. 20-24.
57. Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Позняк А.Л. Новое в диагностике и лечении распространенных форм мочеполового хламидиоза /Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин, А.Л. Позняк //Вести, дерматол. и венерол.-2003.-№5.-С. 21-27.
58. Лобзин Ю.В., Ляшенко Ю.И., Позняк А.Л. Хламидийные инфекции /Ю.В. Лобзин, Ю.И. Ляшенко, А.Л. Позняк.- СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003.- 400 с.
59. Лукач А.А. Клинико-иммунологическая характеристика и комплексная терапия генитального эндометриоза у женщин с сопутствующим хламидиозом: Автореф. дис. . канд. мед. наук /А.А. Лукач.- Челябинск, 2002.- 26 с.

60. Мавзютов А.Р., Булгаков А.К., Гашимова Д.Т., Давлетшина Г.К. Этиология, патогенетические особенности, иммунитет и принципы лабораторной диагностики хламидиоза: Учеб. пособие /Под ред. З.Г. Габидуллина.- Уфа, 2004.- 42 с.
61. Мавров И.И. Урогенитальная хламидийная инфекция в венерологической клинике. Актуальные микробиологические и клинические проблемы хламидийных инфекций: Сб. науч. тр. /Под ред. А. Шаткина, Ж. Орфина.- М., 1990.- С. 39-40.
62. Мавров И.И. Клинико-морфологическая характеристика хламидийного сальпингита /И.И. Мавров //Вестн. дерматол. и венерол.- 1994.- № 4.-С. 18-22.
63. Мавров И.И. Половые болезни /И.И. Мавров.- М., 1994.- 480 с.
64. Мавров Г.И., Чинов Г.П. Роль цитокинов в патогенезе хламидиоза /Г.И. Мавров, Г.П. Чинов //Венерология.- 2004.- № 1.- С. 53-59.
65. Малинина Э.В. Сравнительная оценка различных методов диагностики и терапии урогенитального хламидиоза у женщин репродуктивного возраста: Дне. . канд. мед. наук.- М., 1997.- 245 с.
66. Малинина Э.В. Сравнительная оценка различных методов диагностики и терапии урогенитального хламидиоза у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. . канд. мед. наук /Э.В. Малинина.- М., 1997.- 22 с.
67. Манзенюк И.Н., Воробьева М.С. Chlamydia trachomatis. Современные представления о возбудителе. Серодиагностика www.mbu.ru .
68. Материалы 4-го Европейского конгресса по хламидиям Европейского общества по изучению хламидий, 20-23 августа, 2000, Хельсинки, Финляндия //ИППП.- 2000.- № 6.- С. 37-44.
69. Машкиллейсон АЛ, Гомберг М.А., Соловьев А.М. К проблеме урогенитального хламидиоза /А.Л. Машкиллейсон, М.А. Гомберг, А.М. Соловьев //ЗППП.- 1995.- № 5.- С. 28-33.

70. Маянский Н.А., Роос Д., Кайперс Т. Каспазонезависимый путь клеточной гибели нейтрофилов человека, индуцированный TNFA /Н.А. Маянский, Д. Роос, Т. Кайперс //Цитокины и воспаление.- 2003.- № 1.-С. 7-11.
71. Миколаускас В.П. исследование клеточного иммунитета у больных урогенитальным хламидиозом /Миколаускас В.П. //Клиническая лабораторная диагностика.- 2004.- № 4.- С. 36-38.
72. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический урогенитальный простатит /В.А. Молочков, И.И. Ильин.- М.: Медицина, 1998.- 304 с.
73. Молочков В.А., Трапезникова М.Ф. Особенности урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин и принципы ее лечения /В.А. Молочков, М.Ф. Трапезникова //Российский журнал кожных и венерических болезней.- 1998.- № 4.- С. 50-55.
74. Мортон Р.С., Кингхорн Дж.Р. Урогенитальная хламидийная инфекция: переоценка данных и гипотезы /Р.С. Мортон, Дж.Р. Кингхорн //ИППП.- 2000.- № 2.- С. 4-15.
75. Немченко О.И., Плиева З.А., Уварова Е.В. Урогенитальный хламидиоз у девочек (обзор литературы) /О.И. Немченко, З.А. Плиева, Е.В. Уварова //Гинекология.- 2004.- Т. 6, № 1.- С. 36-42.
76. Новиков А.И., Охлопков В.А., Шитова В.Б. Современные направления в диагностике и лечении урогенитального хламидиоза /А.И. Новиков, В.А. Охлопков, В.Б. Шитова.- Новосибирск, 1998.- 195 с.
77. Попова О.В., Зигангирова Н.А., Алексеева Н.В.
78. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р. Урогенитальный хламидиоз /В.Н. Прилепская, П.Р. Абакарова //Гинекология.- 2002,- Т. 6, № 1.- С. 10-14.
79. Прилепская В.Н., Устюжанина Л.А. Урогенитальный хламидиоз: клиника, диагностика и лечение в акушерско-гинекологической практике /В.Н. Прилепская, Л.А. Устюжанина //Русский медицинский журнал.-1998.- Т. 6, № 2.- С. 83-85.
80. Прохоренков В.И., Шапран М.В. О классификации урогенитального хламидиоза /В.И. Прохоренков, М.В. Шапран //ИППП.- 2002.- № 2.- С. 3-6.

81. Ремезов А.П. Клинико-иммунологическое прогнозирование течения и особенности терапии хронического хламидиоза /А.П. Ремезов //Terra Media.- 2003.- № 4.- С. 16-19.
82. Ремезов А.П., Неверов В.А., Коняхин Д.Е., Канбеков С.Ш. Хроническая хламидийная урогенитальная инфекция: вопросы клиники и лечения /А.П. Ремезов, В.А. Неверов, Д.Е. Коняхин, С.Ш. Канбеков //Terra Medica.- 1996.- № 4.- С. 36-38.
83. Репина М.А. Системная энзимотерапия в акушерстве и гинекологии /М.А. Репина.-СПб., 1996.-42 с.
84. Рубальский О.В. Рекомбинантные цитокины и их влияние на инфекционный процесс: Дис. . д-ра мед. наук.- 2000.- 315 с.
85. Рыбалкин С.Б., Мирзабаева А.К. Альтернативные подходы к терапии урогенитальных заболеваний с целью сохранения репродуктивного здоровья: Метод, рек. и рук-во для врачей-клиницистов /С.Б. Рыбалкин, А.К. Мирзабаева,- СПб., 2000,- 156 с.
86. Рюмин Д.В. Особенности патогенеза, течения и лечения персистирующего урогенитального хламидиоза супружеских пар: Дисс. . канд. мед. наук /Д.В. Рюмин.- М., 1999.- 132 с.
87. Самсыгина Г.А. Хламидийная инфекция у детей /Г.А. Самсыгина //Больница.- 1999.-№ 1-2.- С. 16-19.
88. Симбирцев А.С. Цитокины новая система регуляции защитных реакций организма /А.С. Симбирцев //Цитокины и воспаление.- 2002.Т. 1, № 1.- С. 9-16.
89. Синчихин С.П. Урогенитальный хламидиоз: особенности клиники, диагностики, диспансерного наблюдения: Автореф. дис. . канд. мед. наук /С.П. Синчихин.-М., 2000.- 21 с.
90. Соловьев А.М. Состояние иммунной системы и эффективность иммунокорректирующего лечения у больных с хронической персистирующей хламидийной инфекцией /А.М. Соловьев //Тер. Арх.-1996.- Т. 68, № 11.-С. 48-51.

91. Спирина Г.К., Молочков В.А., Симбирцев А.С. Беталейкин в терапии хронического осложненного урогенитального хламидиоза /Г.К. Спирина, В.А. Молочков, А.С. Симбирцев //Иммунопатология.- 2002.-№ 3.- С. 86-92.
92. Стари А. Европейское руководство по ведению больных с хламидийной инфекцией /А. Стари //ЗППП.- 2002.- № 1.- С. 25-29.
93. Стречунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике /Л.С. Стречунский, С.Н. Козлов.- Смоленск: Русич, 1998.- 30 с.
94. Тихонова Л.И. Дерматовенерологическая служба России: проблемы, поиски, решения /Л.И. Тихонова //ИППП.- 2001.- № 3.- С. 28-31.
95. Тюкавкин В.В. Урогенитальный хламидиоз: иммунология, диагностика, лечение: Бюллетень лабораторной службы /В.В. Тюкавкин.- Красноярск, 1998.- Вып. 5.- С. 7-23.
96. Углова Н.Д. Лечение больных воспалением гениталий с хламидийной инфекцией: Автореф. дис. . канд. мед. наук /Н.Д. Углова.- Волгоград, 2000.- 29 с.
97. Хамаганова И.В., Кашеваров Д.Ф. Комплексное лечение урогенитального хламидиоза /И.В. Хамаганова, Д.Ф. Кашеваров //ИППП.- 2005.- № 5.- С. 62-65.
98. Хенд В.Л., Хенд Д.Л. Механизмы накопления и выброса азитромицина в полиморфноядерных лейкоцитах человека /В.Л. Хенд, Д.Л. Хенд //Антибиотики и химиотерапия.- 2002.- Т. 47, № 7.- С. 6-12.
99. Хиллис С., Блэк К., Ньюхол Дж. Новые возможности для профилактики хламидийной инфекции: вклад науки в практическое здравоохранение /С. Хиллис, К. Блэк, Дж. Ньюхол //ЗППП.- 1999.- № 1.- С. 13-17.
100. Хламидийная инфекция. Особенности и диагностические возможности (краткое руководствохламидийной инфекции составлено по материалам рекомендаций фирмы «MEDAC diagnostica GmbH») /Под ред. М.А. Гомберга, О.Е. Орловой.- Москва, 1996.- С. 31.
101. Хламидиоз. Клиника, диагностика, лечение: Метод, рек.- М., 1996.-С. 17.
102. Хламидиоз. Клиника, диагностика, лечение: Метод, рек.- М., 1998.-С. 4.

103. Чеботарев В.В. Лечение осложненных форм урогенитального хламидиоза экономическая эффективность и целесообразность /В.В. Чеботарев //Клин, дерматол. и венерол.- 2003.- № 4.- С. 33-37.
104. Чеботарев В.В. Пути усовершенствования профилактики урогенитального хламидиоза /В.В. Чеботарев //Вестн. дерматол. и венерол.- 2003.- № 4.- С. 39-43.
105. Чеботарев В.В. Урогенитальный хламидиоз: современные проблемы диагностики, патогенеза, лечения /В.В. Чеботарев //Вестн. дерматол., венерол. и косметол.- 1997.- № 2.- С. 5-10.
106. Чеботарев В.В., Гомберг М.А. Лечение осложненных форм урогенитального хламидиоза у мужчин /В.В. Чеботарев, М.А. Гомберг //ИППП.- 2001.- № 3.- С. 18-21.
107. Чеботарев В.В., Гомберг М.А. Сравнительная эффективность различных схем лечения осложненных форм урогенитального хламидиоза у мужчин /В.В. Чеботарев, М.А. Гомберг //ИППП.- 2001.-№3.- С. 18-21.
108. Чеботарев В.В., Левшин И.Б. Новые возможности лечения азитромицином (сумамедом) осложненных форма урогенитального хламидиоза /В.В. Чеботарев, И.Б. Левшин //Клин, фармакол. и терапия.- 2001.-№ 10.-С. 23-25.
109. Шаткин А.А., Мавров И.И. Урогенитальные хламидиозы /А.А. Шаткин, И.И. Мавров.- Киев, 1993.- 256 с.
110. Шахтмейстер И.Я. Новое в терапии урогенитального хламидиоза /И.Я. Шахтмейстер //Врач.- 1996.-№ 10.- С. 19-21.
111. Шахтмейстер И .Я., Писаренко М.Ф., Данилов К.Ю., Чеботарев В.В. Лимфотропная терапия в практике дерматовенерологов: Метод, рек. /И.Я. Шахтмейстер, М.Ф. Писаренко, К.Ю. Данилов, В.В. Чеботарев.- Владивосток, 1998.-217 с.
112. Шилова Е.А. Сравнительная оценка экспрессных методов диагностики урогенитального хламидиоза: Автореф. дис. . канд. мед. наук /Е.А. Шилова.- СПб., 1997.- 22 с.

113. Шинский Г.Э., Мерзляков В. А., Тимофеева С.Б. Эпидемиологические аспекты хламидийной инфекции /Г.Э. Шинский, В.А. Мерзляков, С.Б. Тимофеева //Вестн. дерматол. и венерол.- 1999.- № 1.- С. 11-13.
114. Эб Ф. Антигены *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia psittaci*. Актуальные микробиологические и клинические проблемы хламидийных инфекций /Под ред. А.А. Шаткина, Ж.М. Орфила.- М., 1990.- С. 16-23.
115. Эделъштейн И.А. Фундаментальные изменения в классификации хламидий и родственных им микроорганизмов порядка *Chlamydiales* /И.А. Эделъштейн //Клин, микробиол. и антимикроб, химиотер.- 1999.-№ 1.- С. 5-11.
116. Яковлев В.М., Новиков А.И. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция /В.М. Яковлев, А.И. Новиков.- М.: Медицина, 2000.- 172 с.
117. Яковлев С.В., Ухин С.А. Азитромицин (сумамед): основные свойства, оптимизация режимов применения на основе фармакокинетических и фармакодинамических параметров /С.В. Яковлев, С.А. Ухин //Антибиотики и химиотерапия.- 2003.- Т. 48, № 2.-С. 22-28.
118. Baldwin D.R., Wise R., Andrews J.M. Azithromycin concentration at the sites of pulmonary infection / D.R. Baldwin, R. Wise, J.M. Andrews //Eur. Respir. J.- 1990.- Vol. 3.- P. 886-890.
119. Beagley K.W., Timms P. *Chlamydia trachomatis* infection: incidence, health costs and prospects for vaccine development /K.W. Beagley, P. Timms //J. Reproductive Immunol.- 2005.- Vol. 48, Is. 1.-P. 47-68.
120. Black C.M. Current Methods of laboratory Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections /C.M. Black //Clinical Microbiology Rew.- 1997.-Vol. 1.-P. 160-184.
121. Blander S.J., Amortegui A.J. Interferon-gamma and interleukin-5 production by mice in response to genital infection by the mouse pneumonitis agent of *Chlamydia trachomatis* /S.J. Blander, A.J. Amortegui //Sex. Transm. Dis.- 1997.- Vol. 24.- P. 38-44.

122. Byrne G.I., Moulder J.W. Parasite-specified phagocytosis of *C. psittaci* and *C. trachomatis* by L and HeLa cells /G.I. Byrne, J.W. Moulder //Infection and Immunity.- 1978.- Vol. 19.- P. 598-606.
123. Dean D., Millman K. Molecular and mutation trends analyses of omp 1 alleles for serovar E of *Chlamydia trachomatis*. Implications for the immunopathogenesis of disease /D. Dean, K. Millman //J. Clin. Invest.-1997.-Vol.99.- P. 475-483.
124. Debattista J., Timms P., Allan J. Immunopathogenesis of chlamydia trachomatis infections in women / J. Debattista, P. Timms, J. Allan, //Fertility and Sterility.- 2003.- Vol. 79, Is. 6.- P. 1273-1287.
125. Debattista J., Timms P., Allan J., Allan J. Immunopathogenesis of chlamydia trachomatis infections in women /J. Debattista, P. Timms, J. Allan, J. Allan //Fertility and Sterility.- 2003.- Vol. 79, Is. 6.- P. 1273-1287.
126. Ferreira N. Sexually transmitted *Chlamydia trachomatis* /N. Ferreira //Nurse. Pract. Forum.- 1996.- Vol. 7, № 1.- P. 40-46.
127. Fietta A., Merlini C., Grassi G.G. Requirements for intracellular accumulation and release of clarithromycin and azithromycin by human phagocytes /A. Fietta, C. Merlini, G.G. Grassi III. Chemother.- 1997.- Vol. 9.- P. 23-31.
128. Foulds G. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissue /G. Foulds //JAC.- 1990.-Vol. 25.-p. 73-82.
129. Frenck R.W., Nakhla I., Sultan Y. Azitromycin versus ceftriaxone for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children /R.W. Frenck, I. Nakhla, Y. Sultan //Clin. Infect. Dis.- 2000.- Vol. 31.- P. 1134-1138.
130. Friis R.R. Interaction of L cells and *C. psittaci*, entry of the parasite and host responses to its development /R.R Friis Hi. Bacterid.- 1972.- Vol. 110.-P. 706-721.
131. Gerbase A.C., Rowley J.T., Mertens T.E. Global epidemiology of sexually transmitted diseases /A.C. Gerbase, J.T. Rowley, T.E. Mertens //Lancet.- 1998.- Vol. 351.- P. 2-4.

