

**Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Северо-Западный государственный  
медицинский университет имени И. И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

---

**Кафедра акушерства и гинекологии им. С. Н. Давыдова**

**С. В. Рищук, В. Е. Мирский, Е. И. Кахиани,  
Т. А. Дудниченко, Т. А. Душенкова**

**УРОГЕНИТАЛЬНАЯ ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ  
И РЕПРОДУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ  
У СЕМЕЙНЫХ ПАР**

**Учебное пособие**

**Санкт-Петербург  
Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова  
2018**

УДК 616.9  
ББК 55.14  
У71

**Урогенитальная хламидийная инфекция и репродуктивные нарушения у семейных пар:** учебное пособие / С.В. Рищук, В.Е. Мирский, Е.И. Кахиани, Т.А. Дудниченко, Т.А. Душенкова. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. — 80 с.

**Авторы:**

профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова СЗГМУ им. И.И. Мечникова доктор медицинских наук **С.В. Рищук;**

профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова СЗГМУ им. И.И. Мечникова доктор медицинских наук **В.Е. Мирский;**

заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова СЗГМУ им. И.И. Мечникова доктор медицинских наук, профессор **Е.И. Кахиани;**

доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова СЗГМУ им. И.И. Мечникова кандидат медицинских наук **Т.А. Дудниченко;**

старший преподаватель кафедры общественного здоровья и управления здравоохранением СЗГМУ им. И.И. Мечникова кандидат медицинских наук **Т.А. Душенкова.**

**Рецензент:**

профессор кафедры акушерства и гинекологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова доктор медицинских наук **В.А. Печеникова.**

В пособии отражены современные подходы к диагностике и лечению урогенитальной хламидийной инфекции у семейных пар. Описаны механизмы репродуктивных нарушений у женщин и мужчин из состава половых пар.

Пособие предназначено для врачей акушеров-гинекологов, урологов, дерматовенерологов и специалистов по лабораторной диагностике.

Утверждено  
в качестве учебного пособия  
Методическим советом ФГБОУ ВО  
СЗГМУ им. И.И. Мечникова  
Минздрава России,  
протокол № 2 от 04 мая 2018 г.

© Коллектив авторов, 2018  
© Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018

## СОДЕРЖАНИЕ

Условные сокращения .....	4
Введение .....	5
Характеристика основных биологических свойств возбудителя урогенитального хламидиоза .....	5
Патогенез и клинические проявления хламидиоза ( <i>C. trachomatis</i> ) у женщин и мужчин из состава пар .....	15
Лабораторная диагностика хламидийной инфекции .....	34
Принципиальные подходы к лечению хламидийной инфекции .....	55
Показатели излеченности пары от уrogenитального хламидиоза .....	62
Заключение .....	68
Литература .....	69
Тестовые задания .....	74
Эталоны ответов .....	78
Контрольные задачи .....	79

## УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГ	— антиген
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза
ГЗТ	— гиперчувствительность замедленного типа
ИЛ	— интерлейкин
ИФ	— интерферон
ЛПС	— липополисахариды
ЛЦР	— лигазная цепная реакция
МКАТ	— моноклональные антитела
МЦПВ	— мелковакуолярные цитоплазматические включения
НИФ	— непрямая иммунофлюоресценция
ПЖ	— предстательная железа
ПИФ	— прямая иммунофлюоресценция
ПТ	— промежуточные тельца
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РНГА	— реакции непрямо́й гемагглютинации
РНИФ	— реакции непрямо́й иммунофлюоресценции
РТ	— ретикулярные тельца
ТАНК	— тесты амплификации нуклеиновых кислот
ФНО- $\alpha$	— фактор некроза опухолей-альфа
ЦТЛ	— цитотоксические Т-лимфоциты
ЭТ	— элементарные тельца
OMP	— outer membrane protein (белок наружной мембраны)
МOMP	— main outer membrane protein (основной белок наружной мембраны)

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных причин нарушения репродуктивной функции у семейных пар является урогенитальный хламидиоз (*C. trachomatis*). Актуальность данного аспекта обусловлена ранним началом половой жизни и, в связи с этим, формированием инфекционных осложнений еще до их вступления в репродуктивный возраст. С учетом достаточно редкой выявляемости в половых путях (при наличии возбудителя) патогенов при хронизации инфекции, для установления диагноза необходимо учитывать результаты обследования половых партнеров.

Особенности патогенеза, клинические проявления инфекций, а также весь существующий спектр лабораторного подтверждения диагноза следует рассматривать в единой системе «мужчина—женщина». В данном случае решение многих инфекционных проблем у одного представителя пары зачастую будет зависеть от успешного решения тех же проблем у его полового партнера. Постоянная половая пара в этом случае должна расцениваться как единое целое и лечиться у того специалиста, к которому обратился один из ее представителей. Нередко лечение требует участия врачей смежных специальностей. Ситуация усугубляется не только ранним началом половых контактов (еще до вступления в брак), но и «незащищенным сексом» при наличии нескольких половых партнеров.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВОЗБУДИТЕЛЯ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА

Хламидийные инфекции широко распространены в природе, характеризуются многообразием клинических форм заболеваний и оказывают существенное влияние на здоровье населения. Хламидии выявлены у 200 видов теплокровных, рыб, амфибий, моллюсков и членистоногих. Главные хозяева хламидий — человек и птицы.

Хламидиоз — самая распространенная бактериальная инфекция, передающаяся половым путем. Данное заболевание встречается в 2–4 раза чаще, чем гонорея, и в 7,5 раз чаще, чем сифилис. В США ежегодно заболевают около 4 млн человек, в Германии — около 1 млн, в Западной Европе — 10 млн. В экономически развитых странах треть населения в течение жизни 2–3 раза подвергается заражению. Распространенность хламидийной инфекции в популяции варьирует от возраста, при этом наиболее высокая заболеваемость отмечается у лиц моложе 25 лет. Так, заболеваемость лиц в этом возрасте в Великобритании составляет 940 на 100 000 населения, в Швеции — 1000 на 100 000 населения, а в США — 2500 на 100 000 населения.

Распространенность хламидийного уретрита в США среди молодых мужчин (в том числе студентов), обращающихся в лечебные учреждения общего профиля, составляет 3–5%; среди военнослужащих, проходящих медицинский осмотр, — свыше 10%; среди гетеросексуальных мужчин, обращающихся в кожно-венерологические клиники, — 15–20%. Хламидийный уретрит чаще встречается у гетеросексуальных мужчин с высоким социально-экономическим положением. Распространенность хламидийного цервицита в США среди студенток составляет 5%; среди женщин, обращающихся к гинекологам по вопросам планирования семьи, — свыше 10%, среди женщин, обращающихся в кожно-венерологические клиники, — свыше 20%. Динамика заболеваемости хламидийной инфекцией в США среди разных групп населения представлена на рис. 1.

Прямые и косвенные затраты в связи с этим в США составляют 1,4 млрд долларов, причем 80% из этой суммы приходится на женскую часть населения.

В последние годы в России также отмечен значительный рост заболеваемости урогенитальным хламидиозом. Это связано как с истинным увеличением числа заболевших, так и с совершенствованием методов диагностики. Регистрация урогенитального хламидиоза в России началась с 1994 г. В период с 1992 по 2002 г. заболеваемость хламидиозом в среднем составляла 120 случаев на 100 000 населения, в 2005 г. — 96,1 на 100 000, в 2006 г. — 97,2 на 100 000 населения, примерно столько же — в 2009 г. Однако в нашей стране эти цифры скорее отражают неполную регистрацию заболевания, чем реальную картину заболеваемости, из-за отсутствия адекватных методов диагностики.

По данным ВОЗ, в 30–50% случаев хламидийная инфекция протекает под маской других заболеваний, что не позволяет вовремя

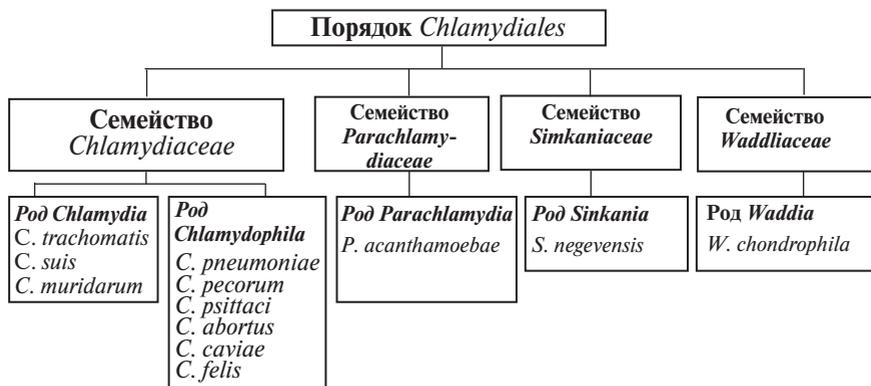


**Рис. 1.** Динамика заболеваемости хламидийной инфекцией в США среди разных групп населения

мя применить адекватную терапию и остановить распространение инфекции. Хламидии часто сочетаются с другими возбудителями, клинические проявления которых напоминают слабо выраженные симптомы, присущие хламидиозу. Монохламидийная инфекция встречается в 17–30% случаев, в основном же у пациентов выявляется хламидийно-бактериальная, хламидийно-трихомонадная и хламидийно-вирусная микст-инфекция. Внутриклеточные паразиты существенно облегчают передачу вирусных инфекций.

Результаты исследований геносистематики послужили основой для изменения номенклатуры и таксономии хламидий и родственных им микроорганизмов (рис. 2). В настоящее время порядок *Chlamydiales* включает семейство *Chlamydiaceae*, в состав которого входит род *Chlamydia* (виды: *C. trachomatis*, *C. suis*, *C. muridarum*), а также род *Chlamydophila* (виды: *C. pneumoniae*, *C. pecorum*, *C. psittaci*, *C. abortus*, *C. caviae*, *C. felis*), семейство *Parachlamydiaceae*, в состав которого входит род *Parachlamydia* (вид *P. acanthamoebae*), семейство *Sinkaniaceae*, включающего род *Sinkania* (вид *S. negevensis*), семейство *Waddiaceae*, в составе которого входит род *Waddia* (вид *W. chondrophila*).

Так как новые группы хламидий в настоящее время включают небольшое количество видов микробов, решение относительно того, должны ли *Chlamydiales* становиться классом или оставаться порядком, по мнению К. Everett, «может быть отложено до получения достаточной информации о новых группах хламидий».



**Рис. 2.** Современная номенклатура и таксономия хламидий и родственных им микроорганизмов

*C. trachomatis* является паразитом исключительно для человека. Среди штаммов этого микроорганизма преобладают такие, которые способны при инфицировании вызывать трахому, урогенитальные заболевания, синовиты, артриты, а также конъюнктивиты, вульвовагиниты, проктиты и пневмонии у новорожденных. *C. trachomatis* имеет 18 сероваров, которые объединены в два биовара: трахома (серовары А-К) и лимфогранулема венерум (серовары L1, L2, L2a, L3).

Термин «урогенитальный хламидиоз» обозначает группу болезней и симптомов, вызываемых *C. trachomatis*. Поражения урогенитального тракта, как правило, вызывает *C. trachomatis* биовара трахома и сероваров Д-К.

Хламидии — возбудители урогенитальных хламидиозов — обладают тропизмом к клеткам цилиндрического, а возможно, и переходного эпителия. По своей структуре они напоминают классические бактерии, но не обладают многими метаболическими механизмами, необходимыми для самостоятельного размножения. Для своего воспроизводства эти микроорганизмы используют продукты метаболизма клетки-хозяина, что и определяет их облигатный паразитизм. Хламидии способны синтезировать АТФ в очень незначительных количествах путем гликолиза и расщепления гликогена, поэтому они нуждаются в использовании метаболической энергии эукариотической клетки. Обязательный внутриклеточный энергозависимый от хозяина паразитизм определяет подобие хламидии и вирусов. Наличие клеточной стенки (не содержащей, однако, мурамовой кислоты),

двух нуклеиновых кислот — РНК и ДНК, а также чувствительность к ряду антибиотиков обуславливают сходство с грамотрицательными бактериями. Хламидии не растут на искусственных питательных средах. Эти микроорганизмы размножаются внутри клеток хозяина, обладая тропизмом к цилиндрическому эпителию слизистых оболочек, в том числе и уrogenитального тракта. Хламидии не входят в состав нормальной микрофлоры, и их обнаружение указывает на наличие инфекционного процесса.

Особенностью биологических свойств хламидии является то, что их ретикулярные тельца (РТ) используют субстраты клетки-хозяина для синтеза РНК и белков. Клеточная стенка элементарных телец (ЭТ) имеет характерное для грамотрицательных бактерий двухслойное строение. Клеточная стенка и плазматическая мембрана разделены электроннопрозрачным периплазматическим пространством. Ригидность клеточной стенки обусловлена наличием множества дисульфидных поперечных связей между богатыми цистеином белками.

При анализе антигенного строения хламидии различают родоспецифические, видоспецифические и типоспецифические антигены. Среди родоспецифических антигенов имеются растворимые и нерастворимые, то есть связанные и несвязанные с бактериальной клеткой. Группоспецифический антиген, связанный с бактериальной клеткой, локализован на наружной мембране РТ и ЭТ. Он представляет собой липосахарид. Липидная часть ответственна за перекрестные реакции с антителами к липосахаридам некоторых грамотрицательных бактерий (Re-мутанты *Salmonella*, *Acinetobacter calcoaceticus*).

При размножении хламидии в эукариотических клетках высвобождается растворимый родоспецифический антиген. Видоспецифический антиген различен для всех видов хламидии и представляет собой белок, локализуется на поверхности ЭТ и одинаковый у всех 15 сероваров *S. trachomatis*, инфицирующих людей. Типоспецифические антигены являются полипептидами с молекулярной массой от 27 до 37 кДа.

Значительное внимание уделяется изучению основного белка наружной мембраны (МOMP — main outer membrane protein). Он имеет функции структурного белка и порина. В последние годы большое внимание уделяется белку теплового шока хламидии hsp60 — *heat shock protein* 60 кДа (Chsp60), который, являясь антигеном, индуцирует образование специфических антител и состояние гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Антитела класса IgA к hsp60 хламидии доминируют у женщин с первичным бесплодием и у женщин

с повторяющимися спонтанными абортами. Кроме МOMP и Chsp60, у хламидии идентифицирован outer membrane protein — белок наружной мембраны (OMP). Как и у других грамотрицательных бактерий, в клеточной стенке хламидии содержатся липополисахариды (ЛПС), представляющие собой один из основных родоспецифических антигенов микроорганизма.

Жизненный цикл хламидии уникальный. Он включает в себя последовательную смену двух высокоспециализированных форм, адаптированных для внутри- и внеклеточного существования. В упрощенной форме жизненный цикл возбудителя можно представить в следующем виде (рис. 3).

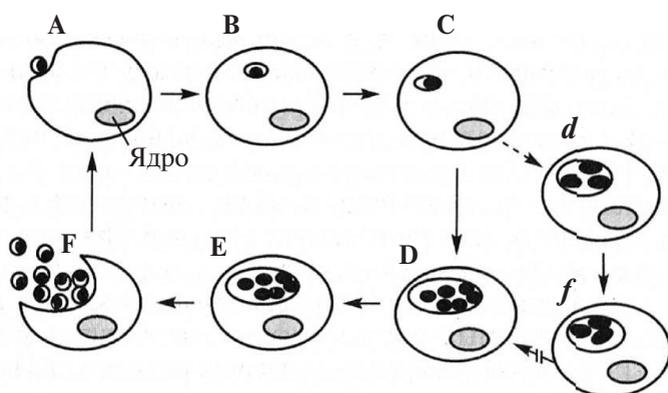


Рис. 3. Жизненный цикл хламидий

ЭТ прикрепляются к чувствительным клеткам и поглощаются ими с формированием внутриклеточной вакуоли. ЭТ реорганизуются в метаболически активные неинфекционные внутриклеточные формы — РТ, проходя стадию промежуточных телец (ИТ) через 6–8 ч после инфицирования клетки-хозяина.

Делятся РТ бинарно внутри образующейся эндосомы, которая представляет собой микроколонию и выявляется при микроскопии как хламидийное включение. Цикл развития считается завершенным после выхода из клетки инфекционных ЭТ в результате лизиса клетки-хозяина или экзоцитоза, что позволяет ЭТ вступать в новый жизненный цикл, распространяя инфекцию в неинфицированные клетки.

Полный цикл развития хламидий при изучении *in vitro* на культуре чувствительных клеток длится 48–72 ч в зависимости от штамма хламидий, природы клеток-хозяев и условий среды. Морфологиче-

ские и метаболические свойства хламидий обусловлены их адаптацией к условиям вне-и внутриклеточного существования. Специфическим защитным механизмом хламидий является ингибирование слияния фагосом с лизосомами. Во включении, содержащем живые *C. trachomatis* L<sub>2</sub>, не происходит закисления содержимого фагосомы, и pH остается равным 6,0 в течение 12 ч после его формирования. Хотя жизненный цикл хламидий достаточно хорошо охарактеризован микроскопически, механизмы контроля и регуляции внутриклеточного развития остаются неизвестными.

Уникальным свойством хламидий, во многом определяющим течение инфекции и влияющим на результаты проводимой антибактериальной терапии, является образование персистентных форм. Наличие морфологически измененных форм хламидий при персистирующей инфекции было доказано на модели персистирующей инфекции на клетках L, зараженных бВС *C. psittaci*.

Исследователи получили клеточный монослой, который при визуальном исследовании был практически свободен от хламидийных включений, но характеризовался замедленным ростом, устойчивостью к суперинфекции *C. psittaci* и состоял из клеток с измененным белковым составом клеточной стенки. Изменение свойств культуры вызвано присутствием хламидий во всех или почти во всех L-клетках. Так как клетки проявляли измененные свойства без видимых симптомов хламидийной инфекции, авторы предложили назвать такие хламидий «*cryptic body*» — скрытые тельца.

Персистентные культуры были чувствительны к рифампицину и клортетрациклину, что указывало на наличие активной транскрипции ДНК и трансляции и-РНК. Однако устойчивость к пенициллину и миноциклину указывала на уменьшение чувствительности к некоторым антибиотикам. Через несколько недель после пересева клеток обычно наблюдалось резкое увеличение количества хламидийных включений и разрушение почти всех клеток монослоя, то есть переход от персистирующей культуры к продуктивной инфекции. Этот переход был частично обусловлен плотностью клеточной культуры, составом питательной среды, но, с другой стороны, зависел от целостности клеточной стенки ЭТ. В данном эксперименте не были идентифицированы таинственные тельца, однако было ясно, что они являлись результатом изменения нормального жизненного цикла хламидий. В дальнейшем в экспериментах других исследователей персистирующая хламидийная инфекция была получена на большом количестве клеточных культур при различных

воздействиях: при дефиците питательных веществ, при применении противомикробных препаратов, при индукции иммунологическими медиаторами.

Персистирующая инфекция может быть индуцирована при выращивании хламидий в дефицитной культуральной среде. Добавление полноценной среды переводит инфекцию в активную продуктивную форму. Недостаточность в культуральной среде L-изолейцина, цистеина или валина также может вызвать обратимую персистенцию. Используя дефицитную среду, была получена на клетках McCoу модель спонтанно активирующейся персистирующей хламидийной инфекции.

В последние годы после определения полной нуклеотидной последовательности генома *C. trachomatis* и *C. pneumonia* найдено уже достаточное число молекулярных маркеров различных стадий жизненного цикла хламидий. Для стадии мультпликации — размножения РТ — характерны, например, экспрессия генов транскрипционных факторов сигма-28 и сигма-66, а также гена *FtsK*, который требуется для деления клеток. Недавно было показано, что транскрипция *FtsK* может служить также маркером персистенции, так как при переходе культуры в персистирующее состояние, когда РТ только увеличиваются в размерах, но не размножаются, его транскрипции не происходит. На стадии созревания — перехода РТ в ЭТ — экспрессируются гены позднего оперона CRP, которые обеспечивают жесткость оболочки ЭТ, транскрипционный фактор сигма-56, ДНК-связывающие и гистоноподобные белки *hstA* и *hstB*, участвующие в конденсации хроматина.

При исследовании клинического штамма, устойчивого к высокой концентрации доксициклина, в нем обнаружено существенное снижение уровня транскрипта гена CRP, что свидетельствует о значительных сдвигах в цикле развития данного изолята по сравнению с лабораторным штаммом. После проведения ОТ-ПЦР анализа в этом случае в препарате обнаруживаются транскрипты 16S РНК и практически отсутствуют транскрипты гена CRP, что свидетельствует о нарушении процесса образования ЭТ.

При проведении исследований эффективности действия антибактериальных агентов *in vitro* на культуре клеток становится возможным характеризовать все стадии жизненного цикла хламидий. Маркером стадии преобразования ЭТ в РТ может служить транскрипция гена *euo*, затем при делении РТ — генов *FtsK*, сигма-факторов 28 и 66, *YgeD*, при появлении зрелых инфекционных ЭТ — генов 60 *srp*,

*15 srp, crp, hstA, hstB*. Таким образом, комплексная оценка транскрипции маркеров всех стадий дает подтверждение перехода бактерии в персистирующее состояние.

Способность хламидий к персистенции является определяющим фактором в хронизации инфекции и в связи с этим вызывает трудности в проведении антибиотикотерапии. Большое количество работ посвящено изучению влияния противомикробных препаратов (пенициллинов, хлорамфеникола и хлортетрациклина, эритромицина, сульфаниламидов) на хламидии. Их воздействие, имеющее различные точки приложения, вызывает сходные изменения морфологии и жизненного цикла хламидий. Это воздействие зависит от дозы антибиотика и от стадии, на которой происходит инкубация, что позволяет предположить наличие универсального ключевого механизма, опосредующего действие этих агентов.

При иммунологическом ответе на хламидийную инфекцию ключевую роль играют цитокины, которые не влияют непосредственно на хламидии, но, изменяя метаболизм клетки-хозяина, интерферируют с процессами нормального внутриклеточного развития хламидий. Наибольшее внимание исследователей привлекают интерферон-гамма (ИФ- $\gamma$ ), интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ). Хламидий были среди первых возбудителей невирусной природы, которые изучались в качестве индукторов ИФ.

Было показано ингибирование до 80% внутриклеточного роста хламидий экзогенным ИФ. Активный противохламидийный компонент супернатантной жидкости активированных Т-лимфоцитов был идентифицирован как ИФ- $\gamma$ . Высокий уровень ИФ полностью ингибирует рост хламидий при условии, если ИФ был добавлен за 24 ч до заражения. Низкие дозы индуцируют развитие морфологически aberrантных форм включений при добавлении после заражения клеток. Доказано, что действие ИФ- $\gamma$  на эпителиальные клетки приводит к деградации триптофана на наружной мембране митохондрий в цитозоле. Истощение внутриклеточного пула триптофана также вызывает хламидийную стресс-реакцию.

После удаления из среды ИФ реактивируются жизнеспособные инфекционные ЭТ. При индуцированной пенициллином персистирующей инфекции из инфицированных клеток также происходит выделение хламидийного hsp60. После очистки этот белок вызывает развитие гиперчувствительности замедленного типа у иммунных морских свинок. Если секреция hsp60 осуществляется также в ответ

на ИФ, это может быть дальнейшим подтверждением того, что в ответ на хламидийную инфекцию развивается опосредованная иммунной системой персистенция хламидий и происходят иммунопатологические изменения органов хозяина.

Другие цитокины (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1) также могут индуцировать изменения жизненного цикла хламидий и способствовать возникновению персистенции. Факторы, влияющие на активность клетки-хозяина, такие как цАМФ, цГМФ, кальций, также могут индуцировать развитие персистенции *in vitro*. Основные медиаторы персистенции хламидий представлены в табл. 1.

Таким образом, основным механизмом, препятствующим редифференциации РТ в ЭТ, является особый цитокиновый спектр, ведущий к дефициту компонентов и/или блокаде синтеза белков наружной мембраны ЭТ хламидий под действием медиаторов персистенции. Это приводит к продолжению роста микроорганизма без соответствующего деления. Неполноценность наружной мембраны и клеточной стенки способствует увеличению интрацеллюлярного осмотического давления, ответственного за разбухание хламидийных структур. Характер иммунного ответа при хламидийной инфекции (наряду с другими факторами) может способствовать формированию персистенции возбудителя в организме хозяина.

Таблица 1

### Эндогенные факторы персистенции *C. trachomatis*

Медиатор	Эффект
Низкие концентрации $\gamma$ -интерферона	Резкое снижение количества эндогенного триптофана (активация фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, расщепляющего триптофан до N-фор-милкинурина)
ФНО- $\alpha$	Опосредованный путем активации $\beta$ -ИФ (блокирует репродукцию внутриклеточных микроорганизмов путем усиления экспрессии мембранных белков клеток)
Дефицит эндогенного триптофана	Необходим для построения МОМР
Дефицит цГМФ и высокое количество цАМФ	Отсутствие активации ферментов, необходимых для дифференциации РТ в ЭТ

Медиатор	Эффект
Дефицит и/или действие антагонистов Ca <sup>2+</sup>	Нарушение агрегации эндосомальных вакуолей
L-изолейцин	Эффект, возможно, обусловлен включением продукта метаболизма α-метилбутарил-СоА в синтез жирных кислот <i>C. trachomatis</i> с последующим встраиванием «чужих» триглицеридов в клеточную мембрану, приводя к ее дестабилизации
Дефицит цистеина	Незаменимая аминокислота, контролирующая дифференциацию РТ в ЭТ. Ее дефицит приводит к уменьшению числа дисульфидных мостиков — факторов прочности клеточной стенки

## ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХЛАМИДИОЗА (*C. TRACHOMATIS*) У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН ИЗ СОСТАВА ПАР

Имеются данные, свидетельствующие о том, что важная роль в патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), наряду с влиянием бактериальных факторов, принадлежит иммунному ответу на хламидийные антигены. Хламидийная инфекция верхних отделов половых путей коррелирует с определенными вариантами МOMP *C. trachomatis*. Ведущую роль в патогенезе персистирующей хламидийной инфекции играют иммунопатологические механизмы.

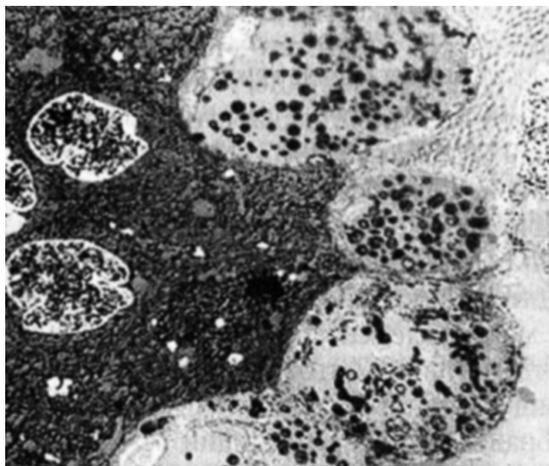
Источником инфекции при урогенитальном хламидиозе является человек, болеющий острой или хронической формой заболевания с манифестным или бессимптомным течением. Возбудитель урогенитального хламидиоза — *C. trachomatis* — обитает в эпителии мочеполювых органов, поэтому основным путем передачи инфекции являются половые контакты. Неполовые пути передачи (воздушно-капельный, бытовой и др.) существенного значения не имеют. Однако бытовой путь передачи (через постельное белье, предметы туалета) приобретает большое значение в случаях внутрисемейного распространения инфекции от взрослых членов семьи к детям, имеющим менее совершенную иммунную защиту.

На восприимчивость макроорганизма к хламидийной инфекции и в дальнейшем на формирование клинических проявлений инфекции существенно влияет иммунный ответ. Известно, что сразу после инфицирования половых путей, кроме неспецифических факторов защиты и полиморфноядерных лейкоцитов, имеет место первая локальная специфическая реакция во входных воротах посредством поликлональной активации В-лимфоцитов и синтеза секреторного IgA в цервикальной слизи. Между 5-м и 20-м днем заболевания возникает выработка системных IgM, IgA и IgG против специфических хламидийных ЛПС; IgG появляются самое позднее через 2–3 нед.

Гистопатологические исследования позволяют изучить патогенез иммунного повреждения ткани при инфекции, вызванной *C. trachomatis*. Не существует принципиального различия между реакциями организма на глазную или генитальную хламидийную инфекцию. Необходимым условием возникновения инфекционного процесса у подростков является колонизация хламидий в эпителиальных клетках слизистой оболочки мочеполовых органов (рис. 4). В связи с преимущественным тропизмом возбудителя к цилиндрическому эпителию первичный очаг инфекции формируется, как правило, в мочеиспускательном канале.

В дальнейшем возможно развитие восходящей инфекции половых органов и экстрагенитальных инфекций различной локализации. Развитие, течение и исход хламидийной инфекции определяются прежде всего состоянием макроорганизма, особенностями его иммунных реакций (в том числе и генетически обусловленных), состоянием гомеостаза, наличием сопутствующей патологии и многими другими факторами, а также уникальными биологическими свойствами возбудителя, его способностью к длительной персистенции или иммунологической мимикрии.

Основным типоспецифическим АГ, с которым связываются АТ, обладающие нейтрализующей активностью, является белок МOMP. Имеются данные об относительной устойчивости к повторному заражению идентичным серологическим вариантом (сероваром) *C. trachomatis*. Первичная хламидийная инфекция сопровождается образованием преимущественно сероварспецифических АТ, титр которых возрастает при реинфекции, вызванной другим сероваром *C. trachomatis* — феномен «первородного антигенного греха». Не исключено, что местный иммунный ответ может нейтрализовать инфекционную активность *C. trachomatis*, поскольку уровень секретор-



**Рис. 4.** Хламидийные включения в эпителиальных клетках

ных IgA в цервикальной слизи обратно пропорционален количеству хламидийных телец в половых путях. Кроме того, известно, что АТ к МOMP обладают нейтрализующей активностью в отношении *C. trachomatis in vivo*. В то же время на модели дефектных по В-клеткам мышей не обнаружено существенного влияния антителообразования на восприимчивость животных к заражению *C. trachomatis*. Наличие у женщин высоких титров АТ к МOMP ( $> 1:128$ ) не влияло на частоту развития воспалительных процессов.

Из-за способности хламидий ингибировать слияние фагосом с лизосомами фагоцитоз при хламидийной инфекции непродуктивный. При этом рост хламидий в моноцитах приостанавливается в промежуточном состоянии на стадии между элементарными и ретикулярными тельцами (ЭТ и РТ). На этом этапе в цитоплазме моноцитов обнаруживается липополисахарид клеточной стенки и отсутствует основной белок наружной мембраны (МOMP) хламидий. Таким образом, макрофаги предъявляют Т-хелперам липополисахаридный антиген и не предъявляют основной протективный антиген хламидий МOMP. Следовательно, иммунный ответ формируется на вариабельный ЛПС и оказывается неспецифическим по отношению к *Chlamydia trachomatis*.

Хламидии являются облигатными внутриклеточными патогенами, поэтому Т-клеточный иммунитет играет важную роль в контроле хламидийной инфекции. Антитела могут иметь большое значение

для профилактики реинфекции, особенно если вырабатываются местно в генитальном тракте, но в большинстве случаев они играют незначительную роль или вообще не играют никакой роли в освождении макроорганизма от хламидий.

Иммунный ответ при хламидийной инфекции носит преимущественно  $T_1$ -хелперный характер (в работах, демонстрирующих активацию одновременно  $T_1$ - и  $T_2$ -хелперного звена при хламидийной инфекции *in vivo*, подчеркивается ведущая роль  $T$ -хелперного ответа), и ему принадлежит решающая роль в элиминации возбудителя.

Продуктами активации  $T$ -хелперного звена являются ИЛ-2 — истинный  $T$ -клеточный лимфокин (индуктор), стимулирующий пролиферацию клонов  $T$ -клеток; ФНО- $\beta$ , который как лимфотоксин стимулирует рост диплоидных фибробластов, приводя к повышению продукции глюкозаминогликанов, коллагена и белков основного вещества соединительной ткани, способствуя фиброобразованию. Проллиферацию фибробластов также активирует ИЛ-1, вырабатываемый активированными макрофагами.

Наравне с активацией  $T_1$ -хелперного звена также идет выработка большого количества цитокинов в макрофагах с последующей активацией «респираторного взрыва». Однако выбрасываемые при этом свободные радикалы не способны повредить «жесткую» клеточную стенку как ЭТ *S.trachomatis*, прочность которых обеспечивается за счет антиоксидантной роли дисульфидных (-S-S-) связей между структурными белками МОРР, так и РТ. Прочность последних обусловлена полисахаридной микрокапсулой, устойчивой к супероксидному радикальному окислению. Вместо микробицидного действия активные формы кислорода приводят к активации перекисного окисления липидов и повреждению двойного фосфолипидного слоя мембран собственных клеток.

К цитокинам, вырабатываемым активированными макрофагами, относятся  $\gamma$ -ИФ, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1. Функциями  $\gamma$ -ИФ являются следующие:

- 1) усиление экспрессии антигенов клеточных мембран, включая антигены главного комплекса гистосовместимости I и II классов, Fc-рецепторы. Эти эффекты приводят к активации не только макрофагов, но и так называемых «непрофессиональных фагоцитов» — фибробластов и эпителиальных клеток, что, в свою очередь, ведет к возрастанию адгезивной способности мембран непораженных клеток и быстрейшему их заражению — формируется первый порочный круг хламидийной инфекции;

- 2) стимуляция выработки ИЛ-1 и ИЛ-2;
- 3) регуляция иммунологической функции макрофагов, что проявляется в активации фагоцитарной активности — формирование второго порочного круга;
- 4) стимуляция выработки иммуноглобулинов В-лимфоцитами;
- 5) индукция микробицидных продуктов метаболизма кислорода (свободных радикалов).

Высокие дозы  $\gamma$ -ИФ полностью ингибируют рост хламидий. Низкие дозы, наоборот, индуцируют развитие морфологически aberrантных форм включений.

Воздействие  $\gamma$ -ИФ на эпителиальные клетки приводит к активации синтеза индоламин-2,3-диоксигеназы — фермента, запускающего кислород- и NADPH+H-зависимый фенил-кинурениновый цикл деградации триптофана на наружной мембране митохондрий в цитозоле. Истощение внутриклеточного пула триптофана вызывает хламидийную стресс-реакцию, что приводит к формированию патологических морфологических форм *S. trachomatis*.

У персистирующих микроорганизмов изменена не только морфология, но и экспрессия ключевых хламидийных антигенов. У aberrантных форм отмечается уменьшение синтеза всех основных структурных компонентов, придающих особую прочность клеточной стенке (МОМР, белок клеточной стенки массой 60 кДа и ЛПС).

Показано, что клинические проявления хламидийной инфекции коррелируют с наличием антител к белку теплового шока (Chsp60) *S. trachomatis*. Хламидий, как и другие бактерии, а также живые клетки для нормального функционирования нуждаются в экспрессировании hsp60, поскольку он используется для обеспечения правильной укладки клеточных белков после синтеза. Полученные данные указывают на возможность того, что дополнительно к физиологической роли в укладке белков внеклеточный hsp60 может распознаваться миелоидными клетками, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов, так как это происходит с липополисахаридами. Аналогичным эффектом обладает и хламидийный Chsp60. Chsp60 имеет характерные иммунологические свойства. Аминокислотная последовательность этого белка высоко консервативна и на 48% гомологична последовательности аминокислот аналогичного белка человека.

Показано, что образование АТ к hsp60 у мышей генетически детерминировано и частично определяется функционированием локуса главного комплекса гистосовместимости МНС. Иммунное узна-

вание Chsp60 может приводить к развитию аутоиммунной воспалительной реакции за счет молекулярной мимикрии. Одновременная иммунизация мышцей хламидийным и мышечным белками hsp60 приводила к аутоиммунной реакции, сопровождавшейся пролиферацией Т-клеток и образованием высоких титров АТ к hsp60 мышцей.

Белок теплового шока (Chsp60) играет важную роль в иммунопатогенезе персистирующей инфекции и поддержании постоянной воспалительной реакции. Он ведет:

1) к антигенной перегрузке организма и запуску вторичного гуморального ответа с гиперпродукцией IgG и IgA;

2) к активации реакции гиперчувствительности замедленного типа, обуславливая инфильтрацию слизистых оболочек лимфоцитами и моноцитами;

3) к стимуляции запуска аутоиммунного перекрестного ответа, так как является подобием белков эукариот;

4) к эффекту теплового шока у клетки-хозяина, стимуляции развития стресс-реакции у микроорганизма, проявлением которой является остановка клеточного цикла на стадии РТ.

Важность иммунного ответа на Chsp60 (при хламидиозе) доказывается следующими данными: определяется повышение уровня АТ к Chsp60 у пациентов с трубным бесплодием, имеет место реакция гиперчувствительности на Chsp60 у сенсibilизированных животных на моделях трахомы и сальпингита. Обнаруживается продолжающаяся продукция Chsp60 хламидиями, находящимися в некультивируемом состоянии, а также транскрипция генов *hsp60* хламидиями, локализованными в синовиальной оболочке при реактивных артритах.

Идея о том, что предварительная сенсibilизация может быть важным моментом, возникает вновь и вновь при рассмотрении индуцированной хламидиями патологии. Поражение конъюнктивы, приводящее к развитию трахомы, сопровождающееся рубцеванием, требует повторного инфицирования, и на моделях животных это заболевание развилось путем введения примированным животным hsp60. Бесплодие также связано с повторной инфекцией.

Активированные макрофаги также продуцируют ФНО- $\alpha$ , который опосредованно через ИЛ-1 активирует пролиферацию основных клеток соединительной ткани, способствуя фиброобразованию, а также повышает адгезивную способность лимфоцитов по отношению к эндотелию сосудов и реактивирует макрофаги.

При исследованиях на модели полярно-ориентированных клеток было показано, что хламидии не способны самостоятельно вторгаться

ся глубоко в местные ткани. Для хламидий *locus fixus* — исключительно апикальная поверхность цилиндрических эпителиальных клеток; при этом и потомство хламидий выходит только из верхушечной части, не проникая даже в базолатеральную часть клеток, не говоря уже о проникновении через базальную мембрану.

По некоторым данным, местом персистенции является не постоянно обновляющийся эпителиальный слой слизистой, а субэпителиальные ткани. Туда *C. trachomatis* проникают в профессиональных фагоцитах, где и продолжают персистировать в лимфоцитарных герминативных центрах под действием формирующих порочные круги факторов. Данное предположение позволило бы объяснить длительность персистенции и неудачи лабораторной диагностики, но для подтверждения этого необходимы дальнейшие исследования.

Доказано, что из 18 сероваров *C. trachomatis* наибольшее значение в возникновении воспалительных заболеваний органов малого таза имеют серовары от D до K. Хламидийная инфекция, вызванная сероваром F, сопровождается повышенным риском развития тяжелых воспалительных процессов, а сероваром E — пониженным. Сведения о возможной органной патологии, а также осложнениях при хламидийной инфекции у мужчин и женщин представлены в табл. 2.

Известно несколько эпидемиологических факторов риска развития воспалительных процессов хламидийной этиологии. Установлена взаимосвязь между заболеваемостью урогенитальным хламидиозом с ВЗОМТ и инфицированием ВИЧ. На распространение и клинические проявления хламидийной инфекции влияют некоторые защитные реакции в первичных половых путях. При повышении рН мочи можно также обнаружить фосфатные «ингибиторы» хламидий. Азотная кислота, которую выделяют инфицированные клетки эпителия, подавляет внутриклеточное размножение хламидий.

Клинические симптомы хламидийной инфекции, как правило, появляются после инкубационного периода, составляющего в среднем от 10–15 до 30 дней. Однако определить момент инфицирования у большинства женщин и мужчин не представляется возможным, поскольку заболевание часто протекает малосимптомно, особенно при латентной форме инфекции. В этой связи нельзя не согласиться с мнением о том, что выделение острого и хронического хламидиоза (продолжительность заболевания более 2 месяцев) представляется условным. Развитие инфекционного процесса связано с проникновением и размножением возбудителя в эпителиальных клетках слизистой оболочки урогенитального тракта. Возбудитель, активно вне-

дряясь через биомембрану клетки хозяина, подавляет ее защитные реакции и перестраивает метаболизм в выгодную для себя сторону. Обладая тропизмом к цилиндрическому эпителию, у женщин хламидии чаще всего вызывают эндоцервициты или уретриты (табл. 2).

Таблица 2

**Характерная органная патология и осложнения при урогенитальном хламидиозе (*C. trachomatis*) у женщин**

Органная патология	Осложнения
Уретрит	Бесплодие
Цистит	Эктопическая беременность
Цервицит	Хронические абдоминальные боли
Эндометриит	Реактивный артрит
Сальпингит	Поражение гениталий и ЖКТ
Проктит	Осложнения при маточной беременности
Бартолинит	Синдром Fitz-Hugh-Curtis
Периаппендицит	
Перигепатит	
Конъюнктивит	
Венерическая лимфогранулема	

Так, например, при патологии шейки матки частота инфицирования хламидиями составляет 61,5–75%. Имеются указания, что слизисто-гнойный эндоцервицит и гипертрофическая эрозия шейки матки имеют хламидийную этиологию у 80% женщин. Несмотря на высокую частоту хламидийной инфекции у женщин с хроническим цервицитом, у 1/3 больных с лабораторно подтвержденным хламидиозом шейка матки не изменена. Однако не вызывает сомнения, что эктопия и эктропион, особенно покрытые высоким цилиндрическим эпителием, являются наиболее оптимальной средой для колонизации *C. trachomatis*. Хламидии не только приводят к гипертрофии шейки матки, отеку ее слизистой оболочки, но могут вызывать развитие фолликулярного цервицита и даже некротизированной гранулемы. По данным этих же авторов, при гистологическом исследовании пораженных участков шейки матки наблюдаются выраженные воспалительные изменения, захватывающие эпителий и строму,

включая наличие внутриэпителиальных микроабсцессов и очагов некроза. Некоторые исследователи предлагают инфицирование хламидиями рассматривать, как потенциальный кофактор в плане формирования дисплазии шейки матки.

Как известно, у многих женщин клинические симптомы заболевания отсутствуют и лишь у 1/3 характеризуются чувством жжения в области вульвы, длительными слизисто-гнойными выделениями, периодическими болями внизу живота. Расширенная кольпоскопия позволяет обнаружить отечность и гиперемия слизистой оболочки шейки матки, расширенную поверхностную сеть сосудов, нередко определяются папулообразные выпячивания и ретенционные (наботовые) кисты. Многочисленные попытки определить специфические признаки поражения слизистой оболочки шейки матки при хламидийной инфекции не увенчались успехом. Возбудитель может находиться в парауретральных ходах и в складках эпителия вокруг отверстия мочеиспускательного канала. Из нижних отделов половых путей хламидии могут распространяться в полость матки, маточные трубы, яичники, вызывая воспалительный процесс и приводя к таким осложнениям, как бесплодие, внематочная беременность, невынашивание беременности. Распространению возбудителя способствуют искусственное прерывание беременности, введение внутриматочного контрацептива, оперативные вмешательства. В нормальном многослойном плоском эпителии у взрослых женщин хламидии не способны размножаться. Однако у девочек нередко поражается и плоский эпителий шейки матки, влагалища. Основным исходом урогенитального хламидиоза является медленно прогрессирующее нарушение микроциркуляции и транс-эндотелиального барьера, потеря клетками ворсинок, стаз и краевое стояние тромбоцитов, гипоксия и отек ткани, повреждение цитопемсиса. Вследствие усиления синтеза коллагенообразования и пролиферации фибробластов вокруг скопления клеток, пораженных хламидиями, образуется рубцовая ткань.

Хламидийный цервицит признается самой частой клинической формой генитального хламидиоза у женщин, а эпителий, выстилающий цервикальный канал матки, — наиболее частым местом обитания и размножения хламидий. Клинические проявления цервицита появляются через 20 дней после заражения: наблюдаются дизурические расстройства, часть женщин жалуется на зуд и жжение в области промежности, бели, боли внизу живота. Вид инфицированной шейки варьирует от клинически нормального до значительно эрозированного с утолщенной отечной слизистой и большим количеством слизисто-гнойных выделений. Установлено, что в слизистой оболоч-

ке и в подслизистом слое эндоцервикса образуются герминативные центры лимфоидной ткани, что является характерным патогистологическим проявлением хламидийной инфекции и не наблюдается при гонорейном или герпетическом цервиците. Симптомы, характерные для хламидийного цервицита, могут быть минимально выраженными в виде контактной кровоточивости шейки матки, наличия слизисто-гнойных выделений из цервикального канала, эрозии и псевдоэрозии. Покраснение в виде венчика наблюдается не всегда. Свежие манифестные формы хламидийного цервицита проявляются усилением белей, цервикальная слизь приобретает желтоватый цвет. Значительная часть поражений шейки матки хламидиями протекает бессимптомно. Клинические симптомы цервицита и эрозии шейки матки сопровождаются выделением хламидий на культуре клеток в 70% случаев.

Как и при других инфекциях, передающихся половым путем, при генитальном хламидиозе весьма часто, если не всегда, у женщин одновременно с шейкой поражается уретра и парауретральные железы, а также слизистая прямой кишки. Симптомы проктита развиваются реже, чем уретральный синдром. Для проктита характерно ректальное кровотечение и отсутствие диареи. Примерно у 2/3 женщин с хламидиозом шейки матки проктит возникает вследствие пассивного распространения влагалищных выделений, а у 1/3 — вследствие аногенитального контакта. Как правило, моча у таких женщин содержит лейкоциты и не содержит бактерий. Симптоматика острого уретрального синдрома, обусловленного хламидиями, сохраняется в течение 14 дней, в то время как симптомы бактериального острого цистита, сопровождающегося бактериурией, менее протяженны — около 4 дней.

Наиболее частое проявление восходящей хламидийной инфекции — хламидийный сальпингит, который сопровождается срастанием складок слизистой оболочки и приводит к полной или частичной непроходимости маточных труб, нарушению их перистальтики. Особенностью сальпингита хламидийной этиологии является длительное, подострое, стертное течение. Жалобы больных неспецифичны, так как наблюдаются при воспалительных процессах другой этиологии. Для острого сальпингита характерна сильная боль внизу живота, болезненность при пальпации, повышенная температура, высокий лейкоцитоз, ускоренная СОЭ. Первое сообщение о находке хламидий при остром сальпингите было сделано в 1976 г. В дальнейшем в результате многолетнего изучения пришли

к заключению, что *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* составляют большую часть (84%) патогенных агентов, вызывающих сальпингит, как каждый из них по отдельности, так и оба вида вместе. Истинное количество острых сальпингитов хламидийной этиологии установить трудно, так как ни один из методов лабораторной диагностики не имеет 100% чувствительности. Были исследованы также аспираты из труб и биоптаты из фимбрий, взятые иглой во время лапароскопии у женщин с острым сальпингитом. Хламидии были выделены из содержимого труб у 30% пациентов, а из биоптатов фимбрий — в 70% случаев. Однако у этих же больных антитела к антигену хламидий обнаружены в 80% случаев, причем у 26% — имела место сероконверсия, свидетельствующая о текущем воспалительном процессе хламидийной этиологии. Даже при отрицательном результате культуральной диагностики у 18% больных острым сальпингитом отмечена сероконверсия. Замечено, что у женщин в возрасте 20–25 лет хламидийный сальпингит протекает остро, а в возрасте 30 лет и старше — хронически, иногда с минимальными клиническими симптомами.

Инфицирование хламидиями эндометрия наблюдается у 31,3% женщин с невынашиванием беременности. Для хламидийного эндометрита характерна скудная симптоматика в виде кровотечений вне менструального цикла и болей внизу живота. Хламидийный эндометрит развивается медленно, его возникновение облегчается истмиоцервикальной недостаточностью и наличием внутриматочного контрацептива. Послеродовый и послеабортный периоды также благоприятствуют возникновению воспалительного процесса в матке. Инвазивные методы исследования (лапароскопия и биопсия эндометрия) позволяют получить материал для лабораторного исследования непосредственно из очага поражения. Диагноз может быть установлен при использовании в качестве биопсийного материала аспират из полости матки через шейку. Такой аспират используют не только для выявления хламидий, но и для гистологического исследования. Исследование биоптатов эндометрия показало большие колебания в проценте положительных проб — от 4 до 40%. В случае хронического эндометрита, который является на сегодняшний день предметом дискуссии, при гистологическом исследовании нередко имеется довольно плотная инфильтрация нейтрофилами во время поздней секреторной фазы, а в предменструальной фазе возможно присутствие плазматических клеток. Поэтому диагностическое значение при хроническом эндометрите имеет присутствие в биопсий-

ном материале эндометрия в фолликулярной или овуляторной фазе значительного количества плазматических клеток. Подтверждением диагноза эндометрита в таких случаях является значительная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами. Высказывается мнение, что хронический эндометрит хламидийной этиологии может существовать годами, несмотря на регулярную смену слизистой эндометрия во время менструаций. Из эндометрия бесплодных женщин нередко можно выделить хламидии в культуре клеток или увидеть ЭТ хламидий в ПИФ. Объяснение длительного пребывания хламидий в эндометрии следует видеть в том, что микроорганизмы поселяются в глубоких слоях мукозы в эндометриальных криптах. Хроническое течение эндометрита создает предпосылки для персистенции возбудителя в организме и распространения инфекции на соседние органы малого таза. Хламидийная инфекция может распространяться и в глубокие отделы яичника. По-видимому, изолированный субхронический или хронический хламидийный эндометрит в чистом виде встречается редко, чаще он сопровождается хроническим сальпингитом или сальпингоофоритом. Мено- и метроррагия — главный симптом эндометрита, зависит от нарушенного ответа эндометрия на гормоны яичников.

Хламидиоз нередко является причиной первичного перигепатита, пельвиоперитонита, перисальпингита, периаппендицита (аппендикулярно-генитальный синдром Fitz-Hugh-Curtis) а также участвует в формировании реактивного артрита. Под синдромом Fitz-Hugh-Curtis понимается локальный патологический процесс, вызванный *Neisseria gonorrhoeae* или *C. trachomatis* и являющийся осложнением ВЗОМТ. В основе патоморфологии синдрома лежит фибринозное воспаление с развитием псевдомембранозного глоссонита, захватывающее переднюю поверхность печени и прилегающий к ней участок париетальной брюшины с образованием сращений по типу «струн скрипки». У пациенток с ВЗОМТ перигепатит выявляется в 5–10% случаев и проявляется в виде болевых ощущений в правом верхнем квадранте живота в сочетании с клиническими признаками наличия воспалительных явлений в малом тазу. Хламидии были выделены непосредственно из капсулы печени у больной с перигепатитом. Кроме гонококков и хламидий при перигепатите из маточных труб не удалось выделить ни аэробов, ни анаэробов.

Таким образом, в настоящее время можно считать установленной наличие этиологической связи между хламидиями и синдромом Fitz-Hugh-Curtis. Так как перигепатит является осложнением гени-

тальной инфекции хламидийной или гонококковой природы, нередко проходящей стадию ВЗОМТ, в 13,8% случаев он сочетается с указанной патологией. Предрасполагающим фактором в плане формирования синдрома является использование ВМС. Имеются данные о том, что 57% пациенток с венерическим перигепатитом пользовались медьсодержащим внутриматочным контрацептивным средством Т-типа, что свидетельствует о травмирующем действии ВМС, способствующему распространению экссудата, образующегося при ВЗОМТ, в окологепаточное пространство.

Еще одной особенностью хламидийной (а также микоплазменной) инфекций является их способность формировать реактивные артриты. У небольшой части пациентов с клиническими симптомами уретрита или цервицита впоследствии развивается воспалительное заболевание суставов, которое может явиться началом хронического, приводящего к инвалидности, заболевания. Для обозначения этой патологии в настоящее время чаще используется термин «реактивный артрит», а не ранее употреблявшееся название «болезнь Рейтера».

На основании полученных немногочисленных данных можно говорить о существовании определенной связи между генотипом HLA и восприимчивостью к хламидийной инфекции. Молекулы HLA класса 2 презентуют пептиды CD8+ цитотоксическим Т-лимфоцитам (ЦТЛ) и ограничивают их ответ. HLA класса 1 презентуют пептиды CD4+ Т-лимфоцитам и ограничивают как клеточный, так и гуморальные иммунные ответы. Ранее было высказано предположение, что риск развития хламидийного сальпингита и последующего трубного бесплодия определяются генетическими и иммунологическими факторами организма-хозяина. Наличие у женщин с хламидийной инфекцией антигена (АГ) HLA-A31 ассоциировалось с повышенным риском развития клинически выраженных ВЗОМТ, а выявление у макак с экспериментальным хламидийным сальпингитом определенных аллелей HLA класса 1 коррелировало с образованием околотрубных спаек. Повышенный риск развития трахомы в популяции жителей одного из районов Гамбии, эндемичного по глазным инфекциям, вызванным *S. trachomatis*, ассоциировался с аллелем HLA A\*6802. Эти данные подтверждают предположение об участии МНС класса 1 в ограничении иммунного ответа на инфекцию, вызванную *S. trachomatis*. В то же время, наличие тех или иных аллелей HLA класса 2 не влияло на исход заболеваний. Изучение *in vitro* моноцитов периферической

крови, полученных от пациентов с трахомой, показало, что в патогенезе образования спаек могут играть существенную роль CD4+ T-лимфоциты, продуцирующие преимущественно Th2-цитокины. При этом регуляция Th1/Th2 ответа, очевидно, осуществляется генами HLA-DQ. Отмечена положительная корреляция между наличием аллелей DQA\*0101 и DQB\*0501 и трубным бесплодием, обусловленным инфицированием *C. trachomatis*. При изучении генетических факторов, влияющих на восприимчивость к хламидийной инфекции у жительниц Найроби (Кения) с трубным бесплодием и использовании метода иммунофлюоресценции АТ к *C. trachomatis* чаще выявляли в сочетании с аллелем DQB\*0501, но не DQA\*0102. В то же время не было обнаружено значимой корреляции между наличием определенных аллелей HLA класса 2 и повышенным риском развития трубного бесплодия у серопозитивных по хламидиозу женщин. На основании полученных данных можно предположить существование определенной связи между генотипом HLA класса 2 и восприимчивостью к инфекции. Другим возможным объяснением наблюдаемого феномена может быть наличия взаимодействия между аллелями HLA класса 2 и каким-то неизвестным геном, который и определяет риск заражения *C. trachomatis*.

Как правило, при хламидийной инфекции наблюдается повреждение эпителиального слоя с гибелью клеток и вакуолизацией в участках концентрации интраэпителиальных лимфоцитов. Повреждение клеток эпителия вблизи лимфоцитов считается иммунологическим маркером тканевой деструкции при хламидийной инфекции. Морфологические изменения, развивающиеся в результате патогенного воздействия хламидий, которые с полным основанием можно расценивать как осложнения перенесенного инфекционного процесса (утрата ресничек клетками трубного эпителия, развитие склероза подслизистого слоя, собственной пластинки слизистой оболочки и мышечного слоя маточных труб), дают основание утверждать, что происходит значительное снижение функциональной активности верхних отделов половых путей у женщин, что в ряде случаев приводит к бесплодию или к внематочной беременности.

На следующем этапе будут представлены некоторые аспекты клинического проявления хламидийной инфекции у мужчин (табл. 3).

**Характерная органная патология и осложнения при урогенитальном хламидиозе (*C. trachomatis*) у мужчин**

Органная патология	Осложнения
Уретрит	Нарушение фертильности
Цистит	Реактивный артрит
Везикулит	Поражение гениталий и ЖКТ
Простатит	Синдром Fitz-Hugh-Curtis
Эпидидимит	
Орхит	
Проктит	
Конъюнктивит	
Венерическая лимфогранулема	

Хламидийный уретрит и простатит — наиболее частые клинические проявления данного вида инфекции. Хламидийный уретрит как у женщин, так и у мужчин может протекать без клинических симптомов; нередко единственным признаком заболевания являются лишь дизурические расстройства. Начало заболевания характеризуется незначительными субъективными ощущениями. Больных беспокоят белые или слизистые выделения из уретры, зуд, боль в мочеиспускательном канале, учащенные позывы на мочеиспускание. Бывают очень скудные выделения в виде «утренней капли». При уретроскопии у пациентов в некоторых случаях обнаруживается мягкий инфильтрат. Довольно часто хронический уретрит протекает на фоне хронического простатита, который является его осложнением. Хламидийный простатит протекает, как правило, хронически, торпидно. Больные жалуются на выделения из мочеиспускательного канала иногда во время дефекации или в конце мочеиспускания, зуд в уретре, прямой кишке, периодические боли в паховой области, мошонке, крестце. По характеру и степени поражения железы различают катаральный, фолликулярный и паренхиматозный простатит. При ректальном исследовании при катаральном простатите железа не увеличена, нормальной консистенции, болезненна; при фолликулярном — не увеличена, однако при пальпации в ней определяются чувствительные узелки различной консистенции; при паренхиматозном — увеличение, болезненность железы или одной из

долей, изменение ее конфигурации и консистенции (уплотненная, мягкая, дряблая). В секрете предстательной железы выявляют небольшой лейкоцитоз, снижение количества или отсутствие лецитиновых зерен. Клиническая картина при хламидийных поражениях предстательной железы может быть различной. Однако в доступной литературе нет указаний на специфические клинические особенности, характерные для этой инфекции.

Хламидийный эпидидимит является следствием каналикулярного заноса хламидий из задней уретры и развивается на фоне первичного поражения уретры, а также простатита и везикулита, с последующим проникновением патогена в придаток яичка с поражением эпителия, выстилающего просвет семявыносящих протоков, развитием у некоторых пациентов признаков деферентита и фуникулита. Хламидийный эпидидимит может протекать остро, подостро или хронически. Наиболее часто хронические эпидидимиты являются дебютом острых и подострых воспалительных процессов в яичке. Для острого эпидидимита характерно повышение температуры, сильные боли в придатке яичка, иррадиирующие по ходу семенного канатика в поясничную и крестцовую области. Кожа гиперемирована и отечна на стороне пораженного придатка. Воспаленные придатки увеличены в размере, плотные и бугристые при пальпации. При подостром эпидидимите отмечаются умеренная боль, субфебрилитет, менее выраженная клиническая картина заболевания. Хронический хламидийный эпидидимит характеризуется, как правило, отсутствием температурной реакции, незначительной болью, умеренным увеличением и равномерным уплотнением придатка яичка.

Орхоэпидидимит хламидийной этиологии, так же как и эпидидимит, может протекать в острой, подострой и хронической формах. Чаще всего встречается хронический процесс, который характеризуется нормальной температурой тела, слабой выраженностью болевой реакции, умеренным увеличением и равномерным уплотнением при пальпации придатка и яичка. При хроническом течении одностороннего орхоэпидидимита, сочетающегося с простатитом, везикулитом, часто выявляется снижение половой функции на фоне нарушений в спермограмме. Хламидийный орхоэпидидимит является частым осложнением хламидийного уретрита и простатита, но иногда он является следствием оперативного вмешательства на уретре и предстательной железе. Орхоэпидидимиты хламидийной этиологии чаще встречаются у молодых людей и являются одной из основных причин бесплодия.

Если участие *C. trachomatis* в формировании негонококковых уретритов, орхоэпидидимитов и циститов не вызывает сомнения, то вопрос о непосредственном участии патогена в возникновении воспаления ткани предстательной железы (ПЖ) пока не решен. Чаще всего для обнаружения хламидий использовали метод выделения возбудителя на культуре клеток. Однако в случае простатита такая методика не всегда адекватна из-за возможного антихламидийного эффекта спермина и цинка, содержащихся в секрете ПЖ. В пользу этиологической роли хламидий в формировании простатита имеются следующие данные. Шведские ученые провели исследование, при котором у 71 пациента с острым негонококковым уретритом изучали секрет ПЖ, полученный после мочеиспускания. При этом они обнаружили *C. trachomatis* у 26 (36,6%) из этих пациентов. Во всех образцах секрета количество лейкоцитов оказалось выше 20 в поле зрения, т.е. имелись явные цитологические признаки простатита. Любопытно, что повторные исследования спустя неделю без лечения показали спонтанное исчезновение хламидий из уретры у 27% пациентов, а из секрета ПЖ — только у 4%. Исходя из этого, авторы сделали вывод о существовании положительной корреляции между обнаружением *C. trachomatis* и подострым (латентным) простатитом.

В более поздних работах материал из ПЖ старались брать другими методами, исключающими контаминацию возбудителем из уретры. При исследовании трансректальных аспирационных биоптатов ПЖ 30 больных с хроническим абактериальным простатитом, у которых из уретры была выделена культура *C. trachomatis*, положительный результат культурального исследования получен в 33% случаях. Однако у больных отсутствовали достоверные гистологические доказательства хронического простатита, и биопсийный материал мог содержать эпителий заднего отдела уретры, а также не исключалась контаминация изучаемого материала патогеном из прямой кишки. В дальнейшем были проведены исследования с использованием трансперинеальной биопсии, в результате которых обнаружили *C. trachomatis* в задней части уретры и в ткани ПЖ у больных уретропростатитами. Оценивали также биопсийные срезы ПЖ у 16 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом ХП. В 5 случаях (31%) с помощью иммуногистохимического метода был обнаружен антиген *C. trachomatis*, в то время как в контрольной группе положительные результаты не наблюдались. Были опубликованы результаты изучения образцов тканей ПЖ, полученных путем трансуретральной резекции и с идентификацией в них хламидий с помощью колориметрической гибридизации *in situ*.

В 7 из 23 образцов (30,4%) был обнаружен генетический материал хламидий. Важно отметить, что в 5 из 7 случаев хламидийные включения были обнаружены внутри эпителиоцитов и гистиоцитов, а в 2 случаях в эпителии находили только ретикулярные тельца хламидий. В серии работ проанализирован вопрос о роли хламидий и микоплазм в возникновении ХП. Установлена высокая степень корреляции между наличием патогена с цитологическими изменениями секрета ПЖ и полученной после массажа 3-й порции мочи. В одном из этих исследований из 233 мужчин с признаками и симптомами хронического простатита у 43 (18,3%) в секрете ПЖ обнаруживали *C. trachomatis*, причем лишь у 20 из них отмечали в секрете повышенное содержание лейкоцитов. В то же время в контрольной группе мужчин без симптомов и признаков ХП хламидийную инфекцию выявили только в 7,7% случаев при нормальном состоянии секрета ПЖ у всех обследованных этой группы. При этом, даже у тех мужчин контрольной группы, у которых в секрете ПЖ обнаруживали *C. trachomatis*, противохламидийных АТ в сыворотке при микрофлюоресценции выявить не удалось. В то же время отмечали положительную корреляцию между наличием признаков ХП с одновременным присутствием *C. trachomatis* в секрете и повышенным числом лейкоцитов в 3-й порции мочи, а у 13 из 15 таких мужчин обнаруживали повышенный титр сывороточных АТ-л (>1/8) против различных сероваров *C. trachomatis* (в основном I, J, E и G). Авторы пришли к заключению, что *C. trachomatis* и *U. urealyticum* могут рассматриваться как этиологические агенты во многих случаях хронического абактериального простатита, причем инфицирование ПЖ, по их мнению, происходит интраканаликулярно восходящим путем из уретры. Венгерские ученые во главе с R.S. Kadar для выявления хламидий пользовались гибридизацией *in situ* и обнаружили этот микроорганизм в 3 из 11 биоптатов ПЖ, полученных от пациентов с диагнозом хронического абактериального простатита. Однако после открытия уретропростатического рефлюкса стало понятно, что ЭТ хламидий, имея размеры около 300 нм, способны также проникать в простатические ацинусы. Следовательно, нахождение хламидий в тканях ПЖ могло оказаться случайным и не иметь прямого отношения к ХП.

Постепенно многие ученые стали утверждаться в мысли, что пролить свет на этот вопрос поможет определение антихламидийного секреторного IgA. При обследовании бесплодных мужчин были обнаружены антихламидийные IgA в эякуляте у 51,1%, что сопровождалось повышением содержания лейкоцитов и снижением кислой фосфатазы. В то же время доля мужчин с наличием IgA

в группе пациентов с бесплодием и нормальным содержанием лейкоцитов — 26,9%, а в контрольной группе фертильных мужчин — 23,2%. Также исследовали уровень иммуноглобулинов у 101 мужчины, используя реакцию иммунофлюоресценции. В сыворотке крови хламидийные IgG и IgA были обнаружены в 25 и 15%, а в эякуляте в 6 и 7% случаев соответственно. Авторы сделали вывод об отсутствии диагностического значения сывороточных АТ, так как их уровень не коррелировал с частотой обнаружения хламидийной ДНК, результатами культуральной диагностики, уровнем эластазы и количеством лейкоцитов в сперме. Однако достоверная корреляция была отмечена между уровнем секреторных хламидийных АТ-л и результатами ПЦР с образцами спермы. Исходя из данного материала, авторы сделали вывод, что определение спермальных антител к *C. trachomatis* может использоваться для диагностики латентной инфекции, хотя отсутствие их не исключает наличия хламидий.

Ученые группы М. Когоки исследовали наличие антихламидийного специфического IgA в секрете ПЖ методом вестерн-блоттинга, а также АТ к хламидийному белку теплового шока с молекулярной массой 60 кДа (анти-БТШ IgA). Противохламидийные IgA были обнаружены в 44 из 169 образцов (26%) и в 20 из 69 случаев (29%), когда имелось повышение количества лейкоцитов в секрете ПЖ. Вместе с тем, IgA к белку теплового шока были обнаружены в 5 из 13 подобных образцов (с повышенным количеством нейтрофилов в секрете), что составило 38,5%. Напротив, в образцах с нормальным количеством лейкоцитов не было обнаружено указанных специфических иммуноглобулинов. Таким образом, в этом исследовании иммунологические данные свидетельствовали о том, что почти у 30% больных с ХП хламидии все же могли быть этиологическим агентом заболевания.

По мнению ряда авторов, наилучшими методами выявления хламидийной инфекции при урологических и андрологических исследованиях являются ПЦР и определение секреторных противохламидийных IgA в эякуляте. Согласно результатам исследования этих авторов, получены достаточно убедительные данные, подтверждающие хламидийное происхождение ХП, причем его патогенез носит явный иммунный характер.

Таким образом, на сегодняшний день количество исследований, где достаточно убедительно показана роль *C. trachomatis* в генезе хронического простатита, все же превышает количество работ, где этой роли проследить не удавалось.

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

Лабораторная диагностика уrogenитального хламидиоза имеет первостепенное значение в связи с тем, что клинические проявления инфекции непатогномоничны и широкое распространение имеют атипичные и бессимптомные формы заболевания.

При проведении обследования представителя из состава семейной пары на инфекцию необходимо обязательное обследование полового партнера, так как по результатам исследований в парах, продолжительно (в течение трех месяцев и более) и регулярно ведущих половую жизнь без применения барьерных методов контрацепции, клинико-лабораторные тесты по хламидиозу чаще определялись у женщин. При этом доказано, что отрицательные лабораторные тесты по хламидиозу у одного из партнеров не являются убедительным доказательством отсутствия у них инфекции. При подтверждении диагноза хронического уrogenитального хламидиоза у одного из половых партнеров (чаще у женщины) при регулярной половой жизни пары около трех месяцев и более без использования презерватива доказано обязательное обоюдное инфицирование.

Наиболее употребимые для диагностики хламидиоза методы можно разделить на две основные группы:

1. Методы, направленные на выявление возбудителя, его антигенов или нуклеиновых кислот:
  - а) микроскопические методы: микроскопия окрашенных мазков; прямая иммунофлюоресценция (ПИФ) или непрямая иммунофлюоресценция (НИФ);
  - б) культуральный метод;
  - в) индикация антигенов: реакция иммунофлюоресценции и иммунохроматография;
  - г) индикация нуклеиновых кислот: ДНК-гибридизация и амплификация (PCR, LCR, *real-time* PCR и т.д.).
2. Методы, направленные на выявление антител к возбудителю:
  - а) поиск антител в сыворотке крови;
  - б) поиск антител в сперме, эндоцервикальной слизи и других биологических жидкостях.

Исследуемым материалом при диагностике уrogenитального хламидиоза с помощью методов, направленных на выявление возбудителя, являются соскобы со слизистой уретры, цервикального кана-

ла и моча. Для диагностики хламидиоза важным является техника взятия материала. Для получения эндоцервикальных и уретральных мазков рядом преимуществ обладают специальные щеточки «*scrinet*» или «*endo-brush*».

Выявление специфических включений в мазках, окрашенных по Романовскому–Гимзе, было главным методом диагностики трахомы. Метод прост, доступен, однако недостаточно чувствителен. При урогенитальных хламидиозах частота обнаружения телец Гальбершtedтера–Провачека в соскобах уретры и цервикального канала обычно не превышает 10–12%. Использование в качестве предварительной диагностики метода окраски мазков по Папаниколау невозможна из-за большого количества ложноположительных результатов. В связи с этим, несмотря на простоту и доступность, данный метод не может решить проблему диагностики хламидиоза.

Иммуноморфологические методы основаны на обнаружении антигенных субстанций хламидий в эпителии и других тканях путем обработки препаратов специфическими антителами. Метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ-метод) является важным методом диагностики урогенитальных хламидиозов в связи с относительной дешевизной и доступностью. Для его реализации первоначально использовались препараты на основе поликлональных антител, меченых флюорохромом.

Однако максимальной чувствительности и специфичности удалось достичь только при замене поликлональных антител на моноклональные. При этом в разных препаратах используются моноклональные антитела (МКАТ) как против липополисахаридных, так и против белковых антигенов хламидий. В тест-системах многих отечественных («НИАРМЕДИК» при НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН) и зарубежных («Syva Micro Trak», «Difco», «Kallastad», «Bartels», «Boots Celltech», «California Integrated Diagnostics», «Orion Diagnostica») фирм используются МКАТ к липополисахаридному антигену *C. trachomatis*.

ПИФ, как правило, позволяет выявить ЭТ хламидий, реже — РТ. Однако с помощью препарата *Chlamitest* («Orion Diagnostica») РТ удастся выявить не более чем в 5% случаев. Не исключено, что вероятность выявления РТ меняется в зависимости от стадии развития патологического процесса и их обнаружение имеет диагностическое значение, однако этот вопрос нуждается в дополнительном изучении.

Данные о чувствительности ПИФ при исследовании препаратов из урогенитального тракта и при использовании МКАТ крайне противоречивы. ПИФ составляет 90–100% при специфичности 85–100%. Лучшие результаты по окрашиванию ЭТ хламидий получены при использовании реагентов фирм «Syva Micro Трак» и «Kallastad». Общая чувствительность этого метода с использованием теста «Syva Micro Трак» составляет 67,5–96,3%, а специфичность — 70,9–99,5%. Таким же высокочувствительным и специфичным является реагент *Chlamyset* фирмы «Orion Diagnostica» — соответственно 77,5% и 85,7%.

Некоторые авторы указывают на опасность как гипер-, так и гиподиагностики при применении РИФ. Опасность гипердиагностики обусловлена субъективным характером учета результатов ПИФ. Результаты ПИФ оценивают по характеру специфического свечения хламидий в люминесцентном микроскопе. При этом учитывается цвет светящегося объекта, его форма, размер и интенсивность свечения. Критерии оценки могут незначительно изменяться в инструкциях по применению конкретных препаратов. Как правило, результат может считаться положительным при обнаружении от 5 до 10 ЭТ в исследуемом объекте. Отрицательный ответ выдается после микроскопии препарата в течение 3 мин.

Причины неспецифического свечения в РИФ многочисленны: некачественный забор и обработка материала, некачественная установка и настройка аппаратуры, наличие перекрестных реакций с родственными антигенами других бактерий.

Реакция иммунофлюоресценции рекомендована в качестве одного из методов диагностики хламидиоза в условиях практического здравоохранения. В то же время в практике здравоохранения ряда стран для постановки диагноза хламидиоза требуется подтверждение результата культуральным или иным методом, что связано со значительным риском гипердиагностики.

Методы ИФА основаны на обнаружении растворимого АГ хламидий в исследуемых клинических пробах (*VIDAS Chlamidia*, BioMerieux, Франция; *Pathfinder Chlamydia Microplate*, Sanofi Diagnostics Pasteur, Франция; *Chlamydia kg Elk KIT*, Labsystem, Финляндия). Для проведения теста используют преимущественно наборы реактивов *Chlamydiazyme* лаборатории фирмы «Abbott» (США) и *Chlamydiaantigen ELISk* фирмы «Medac Diagnostica» (Германия), основанные на методе твердофазного иммуноферментного анализа для определения АГ хламидий.

По данным разных авторов, чувствительность и специфичность ИФА составляет соответственно 65–78% и 100%. Важно отметить, что отдельные модификации ИФА, например *VIDkS Chlamidia*, позволяют использовать мочу в качестве исследуемого материала. В случаях высокого содержания антигена совпадение результата с культуральным исследованием, по данным некоторых авторов, составляет более 90%. Вместе с тем при низком содержании антигена (количество инфекционных единиц) чувствительность метода резко снижается до 60% и ниже.

Очень удобны для практического применения иммунохроматографические технологии. Такие тест-системы разработаны английской фирмой «Unipath» и позднее французской фирмой «Veda Lab». Сущность метода состоит в том, что при внесении в специальный планшет образца клинического материала, предположительно содержащего антигена *S. trachomatis*, происходит взаимодействие с МКАТ, ковалентно связанными с цветным латексом. Комплекс антиген — антители — латекс движется по полоске нитроцеллюлозного фильтра, постепенно формируя окрашенную зону в случае положительного результата. Продолжительность исследования — около 30 мин. При необходимости, исследование может проводиться в кабинете лечащего врача. По оценкам фирмы «Unipath», выпускаемая ими система *Clearview Chlamidia MP* характеризуется чувствительностью в 77,8% случаев, специфичностью — в 97,5%, прогностической значимостью положительных результатов — в 86,6%, прогностической значимостью отрицательных результатов — в 95,4% случаев по сравнению с культуральным методом. Оценивается чувствительность этого метода в 80%, а специфичность — 100%. Эффективность иммунохроматографического метода ниже, чем ПЦР и РИФ: результаты теста *Clearview* и ПЦР совпадали в 75% случаев, *Clearview* и РИФ — в 89%, *Chlamy-Chec-1* (Франция) и РИФ — в 60%. Другим недостатком иммунохроматографических методов является высокая стоимость диагностических наборов.

Во многих лабораториях мира, начиная с 1965 г., для выделения хламидий начали использовать метод культуры клеток. Наибольшая чувствительность метода по сравнению с другими, применяемыми на то время методами, была отмечена многими исследователями. На протяжении долгого времени культуральный метод был общепризнанным «золотым стандартом». III Европейское совещание по хламидиям пересмотрело этот вопрос, так как многие исследователи указывали на положительные результаты ИФА и РИФ при отрица-

тельном результате культурального метода. Это может быть связано с присутствием в материале некультивируемых форм хламидий.

Сегодня в качестве «золотого стандарта» рекомендуется использовать сочетание культурального метода и методов генной диагностики, то есть подтверждать отрицательный результат культурального метода с помощью ПЦР или ЛЦР. Для выделения хламидий чаще всего используют культуру клеток McCoу, культуру мышинных фибробластов L-929 или HeLa-229. Эффективность метода увеличилась при использовании обработки клеточных культур (L-929, McCoу, HeLa-229) циклогексимидом и центрифугирования инокулята на монослой. Метод выделения хламидий на культуре клеток высокочувствителен и специфичен. Однако были отмечены пределы чувствительности данного метода. Данный метод не позволяет установить диагноз примерно у 10–15% мужчин с хламидийной инфекцией уретры и у 20–25% женщин с хламидийными цервицитами. Главными достоинствами культурального метода диагностики являются высокая эффективность, специфичность, возможность определения чувствительности выделенной культуры к антимикробным препаратам. Его недостатками являются техническая сложность поддержания клеточных линий, трудоемкость и получение результатов на 3–7-е сутки. В связи с этим реализация этого метода в большинстве учреждений практического здравоохранения невозможна.

Значительные успехи в области молекулярной биологии привели к появлению методов, основанных на определении специфических для *S. trachomatis* последовательностей олигонуклеотидов ДНК или рибосомальной РНК. Первым был апробирован метод ДНК-гибридизации. ДНК-гибридизация *in situ*, использованная для исследования цервикальных и ректальных соскобов, была сходна по результатам с заражением клеточных культур. В последние годы тесты амплификации нуклеиновых кислот (ТАНК), к которым относятся полимеразная цепная реакция (ПЦР), лигазная цепная реакция (ЛЦР), методы SDA (single strand displacement) и ТМА (transcripttmediated assay), доказали свое превосходство над более ранними тестами по степени чувствительности.

Наиболее часто для диагностики хламидиоза в нашей стране используется ПЦР. Разными авторами для постановки этой реакции были предложены разные праймеры. Наиболее известные из них: праймеры с нуклеотидными последовательностями, комплементарными гену, определяющему структуру большого белка внешней мем-

браны (OMP1), праймеры к гену 16S рибосомальной РНК и праймеры, комплементарные гену специфической криптической плазмиды хламидий. Наиболее эффективными для диагностики хламидиоза являются праймеры к криптической плазмиде.

Главным достоинством методов генной диагностики является высокая чувствительность. Тестирование *in vitro* различных разведений штаммов *S. trachomatis* показывает, что амплификационные методы дают положительный результат при наличии от 1 до 10 микроорганизмов, культуральный метод — от 5 до 100, метод флюоресцирующих антител — от 10 до 500, ДНК гибридизации — от 500 до 10 тыс., методы определения АГ — от 5 до 100 тыс. По результатам сравнительного исследования эффективности культурального метода и ПЦР среди мужчин хламидий были выявлены в уретре при отсутствии симптомов заболевания в 10,3% культуральным методом и в 11,6% — ПЦР. У мужчин с выраженными симптомами заболевания — в 13,7% культуральным методом и в 18,5% — методом ПЦР. Следовательно, чувствительность культурального теста у мужчин в уретре при невыраженных симптомах заболевания оказалась на 11% меньше по сравнению с ПЦР; при выраженных симптомах — на 26% меньше. Различия в показателях чувствительности указанных методов при взятии проб мочи существенно не отличались от уретральных соскобов.

Оценке сравнительной чувствительности отдельных методов обнаружения хламидий в клиническом материале посвящено значительное число работ, в которых получены сходные результаты. Так, было проведено сравнительное исследование различных методов лабораторной диагностики урогенитального хламидиоза у женщин и мужчин с применением ПЦР с праймерами производства НПФ Литех (Россия), ПЦР с праймерами Life Technologies, ПИФ (Orion), а также культурального теста. Забор материала осуществляли у женщин из цервикального канала, у мужчин — из уретры. Анализ проведен по двум группам женщин и мужчин. Первую группу составили пациенты из 197 женщин и 50 мужчин с урогенитальным хламидиозом, установленным в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга, обратившихся для подтверждения диагноза. Вторую — 200 женщин и 203 мужчин для проведения скринингового обследования. Чувствительность ПЦР по сравнению с другими тестами у женщин была максимальна в обеих группах, у мужчин — во второй группе. В первой группе чувствительность ПИФ была выше по сравнению с ПЦР. Возможно, данный показатель по ПЦР и ПИФ может варьироваться

в зависимости от контингента и особенностей инфекционного процесса (активность инфекции, влияние других факторов в мочеполовой системе, оказывающие влияние на работу тест-систем). Все рассматриваемые тесты имели высокую специфичность в обеих группах. Обращает внимание почти полное совпадение результатов по чувствительности и специфичности при использовании ПЦР (Сгурт) и ПЦР (Pd1/Pd2).

При изучении частоты идентификации хламидий различными лабораторными тестами (ПЦР, ПИФ и КК) в различных клинических материалах у женщин и мужчин получены следующие данные. Чаще всего патоген обнаруживался у женщин при одновременном взятии материала из эндоцервикса и влагалища (в 91% случаев из всех положительных результатов). Лишь в 9% случаев положительные пробы были только в соскобе из уретры. У мужчин при сравнении соскоба из уретры и первой порции мочи патоген обнаруживался в соскобе из уретры примерно в 96% от всех положительных случаев. Преимущественно положительный результат по моче сочетался с положительным уретральным тестом, и только у единичных пациентов хламидии идентифицировались только в моче. При этом у всех разновидностей клинического материала чувствительность и специфичность ПЦР-теста были высокими — около 100%. При сравнении информативности ПЦР у мужчин при взятии различных биоматериалов не получено увеличения частоты выявляемости хламидий при исследовании эякулята. Возможно, это происходит из-за обильного содержания в нем липидов, которые не дают возможности провести выделение ДНК патогена даже с помощью современных диагностических тест-систем.

Результаты исследований многих авторов свидетельствуют о том, что в качестве альтернативы взятию соскобов из органов мочеполовой системы у женщин и мужчин достаточно успешно для лабораторного исследования на хламидиоз можно использовать первую порцию мочи. Предпочтение в данном случае отдается молекулярно-генетическим тестам, хотя имеются указания о возможном влиянии присутствующих в моче ингибиторов на их результат.

В ряде работ специалистов есть указания на то, что у мужчин хламидий могут находиться в придатках яичек, семенных пузырьках и предстательной железе. Тестирование материалов только из уретры с помощью ПЦР является неполным, так как наблюдались случаи определения возбудителя только в эякуляте или секрете предстательной железы. Исчерпывающий анализ возможностей различных

методов (EIA (*Chlamydiazyme*), EIA (*Microtrak*), DNA probe (PACE 2), PCR (*Amplicor*), LCR (*Abbott*)) в различных биоматериалах проведен в табл. 4.

Таблица 4

**Характеристика методов выявления хламидий в различных биоматериалах\***

Признаки, методы, материал	Положительный тест, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЗПР, %	ПЗОР, %
EIA ( <i>Chlamydiazyme</i> ) Эндоцервикс (соскоб)	5–22	43–91	96–100	58–100	83–99
EIA ( <i>Chlamydiazyme</i> ) Уретра мужчин (соскоб)	11–15	62–92	92–98	66–95	83–98,6
EIA ( <i>Chlamydiazyme</i> ) Моча у мужчин	11–34	55–83	94–100	67–100	81–97
EIA ( <i>Microtrak</i> ) Эндоцервикс (соскоб)	2–24	61–96	96–100	93–100	92–99
EIA ( <i>Microtrak</i> ) Уретра мужчин (соскоб)	10–15	97–98	97–98	84–91	99
EIA ( <i>Microtrak</i> ) Моча у мужчин	15–33	78–86	98–100	94–100	77,5–97
DNA probe (PACE 2) Эндоцервикс (соскоб)	3–16	67–96	96–100	52–100	94–99
DNA probe (PACE 2) Уретра мужчин (соскоб)	13	77	99	96	96

Признаки, методы, материал	Положительный тест, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЗПР, %	ПЗОР, %
PCR (Amplicor) Эндоцервикс (соскоб)	2–10	64–96	96–100	73–100	99
PCR (Amplicor) Моча женщин	3	92	99	85	99
PCR (Amplicor) Моча мужчин	9–14	93–96	98–99	82–99	97–99
LCR (Abbott) Эндоцервикс (соскоб)	3–11	87–94	100	100	99
LCR (Abbott) Моча у женщин	6–8	94–96	99–100	99–100	99
LCR (Abbott) Моча у мужчин	14–18	93–98	99–100	98–100	98–99

*Примечание.* \* Разброс значений зависит от вариации результатов разных авторов.

Амплификационные тесты оказались более чувствительными по сравнению с ДНК-зондовой гибридизацией и ИФА. Примерно одинаковой чувствительностью обладали амплификационные тесты при взятии материала из эндоцервикса, из мужской уретры, а также при исследовании мочи у женщин и мужчин. ИФА был более чувствительным при исследовании мочи у мужчин, на втором месте — при взятии материала из эндоцервикса. ДНК-зондовая гибридизация по чувствительности была примерно одинакова в случае эндо-цервикальных соскобов и соскобов из уретры у мужчин. Все без исключения представленные лабораторные тесты обладали достаточно высокой специфичностью. Согласно Европейским стандартам диагностики и лечения, идеальный диагностический тест на выявление хламидий должен иметь чувствительность более 90% и специфичность выше 99%. Чувствительность культурального теста

при использовании материала из нижних половых путей варьирует в пределах 40–85%, его преимуществами являются высокая специфичность и возможность применения в судебно-медицинской экспертизе. Однако проведение такого теста требует наличия опытного персонала и подходит лишь для небольшого количества образцов, полученных инвазивным способом из шейки матки и уретры. Уровень чувствительности ПИФ составляет 50–90% и зависит от опыта персонала и количества ЭТ в пробе материала. Преимуществом является возможность исследования материала, полученного как инвазивным, так и неинвазивным способом (например, моча). Недостатком теста является то, что он не подходит для исследования большого количества образцов. Чувствительность ИФА колеблется в пределах 20–85% и зависит от типа анализа. Преимуществами являются возможность тестирования большого количества образцов, быстрота, автоматизация и низкая стоимость. Недостаток — высокая специфичность имеет место только при подтверждении положительных результатов. Метод может применяться только для материала, полученного инвазивным способом. Чувствительность РНК-ДНК-гибридизации составляет 70–85%. Преимуществами являются возможность тестирования большого количества образцов, быстрота, автоматизация и возможность одновременной диагностики сопутствующей гонококковой инфекции. Недостатком является использование данного метода только для образцов материала, полученных инвазивными методами. Чувствительность ТАНК составляет 70–95%. Из преимуществ указаны высокая специфичность (97–99%), возможность тестирования большого количества образцов и возможность использования как инвазивных, так и неинвазивных образцов.

Следует отметить, что в последние годы для определения активности хламидийного процесса довольно успешно начали применять ПЦР в реальном времени (*real-time PCR*). Метод предназначен для качественного и количественного определения хламидий. В *real-time* ПЦР используется зонд SYBR Green 1, что делает метод относительно недорогим. Праймеры и дезоксинуклеозидфосфаты отделены от остальных компонентов ПЦР-смеси парафиновой перегородкой, что обеспечивает проведение ПЦР с горячим стартом. Оптический модуль осуществляет динамическое изменение флуоресценции, генерируемой флуорофорами. Увеличение флуоресценции за счет накопления продуктов амплификации отображается на дисплее прибора в конце каждого цикла. Автоматическая регистрация,

математический анализ, интерпретация полученных результатов с возможностью определения количества копий ДНК повышают объективность оценки, обеспечивают воспроизводимость реакции. Исключается необходимость проведения пост-ПЦР этапов, таких как электрофорез или гибридизационный иммуноферментный анализ. Резко снижается риск контаминации, ускоряется получение результатов, что существенно при анализе большого числа материалов.

Несмотря на то что *real-time PCR* является количественным тестом, как и обычное (качественное) PCR, она имеет те же ограниченные возможности, связанные с местонахождением возбудителя при хронизации инфекции. Кроме того, не совсем понятен смысл в определении исходного количества ДНК-материала хламидий, если, во-первых, обсемененность хламидиями доступного биоматериала не отражает истинной картины обсемененности половых путей; во-вторых, отсутствует прогностическая клиническая значимость различных показателей копий ДНК в плане определения причинно-следственной связи между возбудителем и очагом инфекции. Очень важный момент, который ограничивает применение *real-time PCR* при половых инфекциях (в том числе при хламидийной), — отсутствие стандартизации при заборе материала из половых путей (особенно из мужской уретры).

Необходимо остановиться еще на одном очень важном аспекте диагностики хламидиоза — информативности определения патогена в зависимости от остроты инфекционного процесса и, соответственно, давности заражения. Авторами книги на клиническом материале впервые получены результаты, свидетельствующие о том, что частота обнаружения хламидий при острой органной патологии с помощью ПЦР у женщин и мужчин превысила аналогичный показатель при хронической инфекции в среднем в 59 и 13 раз соответственно. Специфические иммуноглобулины (IgG и IgA) к хламидиям в сыворотке крови определялись соответственно у женщин и мужчин примерно в 5 и 3 раза чаще при хронической органной патологии.

В настоящее время большое внимание уделяется серологическим методам диагностики хламидиоза, которые позволяют свести к минимуму число ложноотрицательных результатов. Это особенно актуально в случаях хронической персистирующей инфекции, когда отсутствует возбудитель в первичном очаге, а материал из внутренних половых органов недоступен для исследования. Выявление перси-

стирующих форм хламидий прямыми методами может быть затруднено из-за уменьшения экспрессии хламидийных МОМР и ЛПС у этих форм бактерий.

Трудности культурального выделения хламидий из пораженных тканей, которые наблюдаются даже при выраженных клинических симптомах, могут соответствовать ситуации *in vitro*, когда хламидий персистируют в виде аномальных неинфекционных форм. Отсутствие типичных включений в подобных случаях, при которых страдает идентификация ЛПС патогена с использованием МФА, по-видимому, принимается за отрицательный результат культуральной диагностики. Показано, что при реактивных артритах типичные включения, содержащие хламидий, обнаруживались только в 3 случаях, в то время как у 26 из 42 пациентов присутствовали мелкие цитоплазматические мелковакуолярные включения, характерные для непермиссивных условий размножения при персистенции возбудителя. Мелковакуолярные включения морфологически идентичны включениям, наблюдаемым при персистенции хламидий *in vitro*. Первичное заражение клеток культуры L929 материалом от пациентов с длительным хроническим течением хламидиоза со скудной клинической симптоматикой или бессимптомным течением приводит к появлению мелковакуолярных включений. Обычно они располагаются на периферии клеток и в течение 48 ч не трансформируются в перинуклеарную зону. У большинства обследованных с наличием мелковакуолярных включений характерны изменения иммунного статуса при бессимптомном или малосимптомном течении заболевания.

Многие авторы предполагают, что для диагностики латентных форм хламидийной инфекции, а также клинических форм, при которых очаг инфекции локализован в местах, недоступных для взятия материала, перспективно применение серодиагностики. Это было доказано в первую очередь при обследовании женского контингента. Причем независимые от местонахождения хламидий специфические серологические тесты IgG и IgA могут служить единственным маркером активной инфекции.

Имеются данные о негативации прямых лабораторных тестов при хронизации инфекции, причем при этом предполагается самопроизвольная элиминация возбудителя. Однако при более продолжительном наблюдении у 35% мужчин после так называемого «спонтанного излечения» через некоторое время появлялись симптомы заболевания, что послужило поводом предполагать не

элиминацию патогена, а превращение инфекции в персистентную форму, особенно после проведенного неадекватного лечения. Имеются и другие наблюдения по исчезновению хламидий из первичных половых путей при отсутствии лечения, но без элиминации возбудителя.

Наиболее часто для серодиагностики хламидийной инфекции используются различные модификации ИФА. Используются диагностические наборы фирм «Medac Diagnostica» (Германия), «Labsystems» (Финляндия), «Orgenics» (Франция — Израиль) и др. В зависимости от типа тест-системы возможно как определение суммарных антител, так и их дифференциация на классы: IgA, IgM, IgG. При острой инфекции диагностическое значение имеет обнаружение хламидийных IgM или IgA либо установление конверсии IgG-антител при их нарастании в 2–4 раза и более.

Использование иммунологических методов не ограничивается поиском АТ в сыворотке крови. В нескольких обширных исследованиях сделаны попытки оценки определения местных АТ в эндоцервикальной слизи. Показано, что присутствие антител в цервикальном секрете является более реальным индикатором хламидийной инфекции, чем наличие сывороточных антител.

Проанализированы результаты определения секреторных противохламидийных IgA в мужской и женской мочеполовой системе. Согласно данным исследователей, у женщин с цервицитами и у мужчин с уретритами определялась высокая частота сочетания секреторных IgA с обнаружением АГ *C. trachomatis*. Причем титры местных АТ были выше, чем титры IgA в сыворотке крови. У мужчин с хроническими простатитами частота встречаемости местных IgA была намного выше (26%), чем частота обнаружения АГ хламидий. Это, вероятно, связано с труднодоступностью возбудителя. Антитела в секретах реагировали на МOMP и полипептиды внешней мембраны с молекулярной массой 60 кДа, что подтвердилось при использовании пробы *immunoblotting*.

Таким образом, определение секреторных IgA к хламидиям, по мнению авторов, было оправданным, особенно при отрицательном АГ-тесте и при подозрении на хламидиоз.

Значимость определения противохламидийных IgA доказывается многими авторами, хотя в некоторых работах значимость указанного лабораторного теста ставится под сомнение. Имеются данные о высокой частоте обнаружения секреторных IgA к хламидиям при хроническом простатите по сравнению с другими лабораторными

показателями. Высказывается предположение о том, что выработка секреторных Ig предшествует появлению сывороточных IgA и что последние — производные секреторных иммуноглобулинов. Специфические IgG намного реже по сравнению с IgA определялись в эякуляте, однако достаточно часто в сыворотке крови; по IgA наблюдается обратная тенденция. Имеются данные о том, что у 46–75% мужчин с наличием противохламидийных АТ класса А в сперме указанная разновидность иммуноглобулинов в сыворотке не обнаруживалась.

Появление противохламидийных антител часто сочетается с антителами к сперматозоидам, что приводит к снижению подвижности последних и формированию бесплодия. Это связано с выработкой перекрестных аутоантител к Chps60 и hps60 сперматозоидов. Однако имеются противоположные данные о том, что наличие секреторных IgA в эякуляте не приводит к нарушению спермограммы. Не доказана корреляция между наличием диагностических титров секреторных IgA к хламидиям и обнаружением самого возбудителя в половых путях у мужчин культуральным методом, ПЦР и ИФА. Необходимо отметить, что установлена связь между обнаружением секреторных IgA у мужчин и трубным бесплодием у половых партнеров, а также между их наличием у бессимптомных бесплодных мужчин с повышенным риском инфицирования женщин — их половых партнеров.

Доказана значимость определения секреторных IgA в эндоцервикальной слизи и эякуляте для подтверждения диагноза хронической хламидийной инфекции. Оказалось, что в группе женщин с подтверждением хламидиоза секреторными IgA в эндоцервикальной слизи достоверно в 3,3; 6,3; 2,7 раза чаще, чем в группе без IgA, а также в 7,6; 2,4; 3,2 раза чаще, чем в контрольной, определялся соответственно хронический сальпингоофорит, бактериальный вагиноз и бесплодие. У мужчин и подростков с наличием IgA в эякуляте соответственно в 3,6 и 3,0 раза чаще по сравнению с группой без IgA и контрольной, формировалась субфертильность.

Таким образом, вопрос о целесообразности и возможности поиска IgA в эякуляте и эндоцервикальной слизи для подтверждения диагноза хламидийной инфекции не вызывает сомнения.

В табл. 5 представлены варианты подтверждения диагноза хламидийной инфекции с использованием ПЦР (real-time ПЦР) и серологических тестов у половых партнеров (согласно рекомендациям ВОЗ 2013 г.).

**Критерии постановки диагноза при урогенитальной  
хламидийной инфекции**

Варианты	Косвенный тест		Прямой тест
	серологический*		
	IgG	IgA	ПЦР или real-time ПЦР
1	+/-	+	-
2	+/-	+	+
3	+/-	-	+

*Примечание.* \*Подтверждающими хронический персистирующий урогенитальный хламидиоз тестами нами были приняты: положительная ПЦР и/или IgA в сыворотке (в тест-системах ImmunoComb минимальный диагностический титр для IgG — 1/32, для IgA — 1/8).

Особые сложности возникают при диагностике персистирующей хламидийной инфекции. Из цитологических методов информативным является электронная микроскопия. Она позволяет визуализировать персистирующие формы хламидий. Недостатком метода является дороговизна и недоступность для проведения обследования широкого круга пациентов. Материалом может служить не только эпителий слизистых оболочек половых путей, доступных при физикальном обследовании, но и биопсийный материал из пораженных тканей (спайки, маточные трубы).

При проведении исследования необходимо ориентироваться на наличие:

- а) гигантских РТ с расширенным периплазматическим пространством;
- б) деления протопласта РТ и отшнуровки мелких шаровидных форм в периплазматическом пространстве;
- в) мелковакуолярных включений, лежащих на периферии клеток, медленно транспортирующихся в перинуклеарную зону;
- г) огромного количества мембранных пузырьков неправильной формы внутри РТ.

Бактериоскопия имеет низкую специфичность (не более 30%), поэтому данный метод в настоящее время представляет больше историческую, чем практическую ценность.

Методы прямой и непрямой иммунофлюоресценции неприменимы для диагностики персистирующей инфекции, так как основаны на обнаружении светящихся комплексов антигена возбудителя (МОМР и ЛПС), находящихся на поверхности ЭТ хламидий, расположенных внеклеточно. При персистенции блокирована продукция МОМР и ЛПС, а ЭТ выявляются лишь в 8,2% случаев.

Метод культуры клеток также малоэффективный, так как в одном пассаже в культуре клеток хламидий при персистирующей инфекции, как правило, не выделяются вследствие неинфекционности и непродуктивности персистирующих включений. Только при многократном перевивании в связи со снятием влияния факторов персистенции может наступить реверсия микроорганизмов с образованием типичных ЭТ и РТ.

Большую помощь в диагностике персистирующей хламидийной инфекции оказывают серологические методы, основанные на выявлении антител к Chsp60 и определении их титра в сыворотке крови больного к Chsp60. Ведущая роль при этом отводится ИФА, реакции непрямой гемагглютинации (РНГА), реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ).

Эффективной и недорогой может оказаться тест-система, основанная на выявлении Chsp60 в выделениях из половых органов с помощью МКАТ, сорбированных на твердофазной основе. Chsp60 может быть получен в инфицированной культуре клеток, инкубированных в условиях воздействия факторов, способствующих персистенции.

Молекулярно-биологическими методами часто можно обнаружить ДНК хламидий в фаллопиевых трубах, при этом достаточно часто при анализе мазков из уретры и цервикального канала результат теста отрицательный, что не должно уводить врача в сторону от диагноза персистирующей инфекции.

Методы молекулярной генетики дают возможность осуществлять комплексную оценку транскрипции маркеров всех стадий и дают подтверждение перехода бактерии в персистирующее состояние: определение гена *elo* — маркера стадии преобразования ЭТ в РТ; генов *Fisk*, сигма-факторов 28 и 66, *YgeD* — маркеров деления клеток хламидий; генов *60srp*, *15srp*, *crp*, *hstA*, *hstB* — как генетических признаков зрелых инфекционных ЭТ. Однако эти методы ресурсоемки и пока не применимы в лабораториях практического здравоохранения.

Для большей эффективности оценки персистирующей урогенитальной хламидийной инфекции следует одновременно использовать не менее двух методов диагностики.

Результаты исследования иммунного статуса являются косвенным подтверждением персистирующей хламидийной инфекции. Так, у больных с персистирующей инфекцией выявляются различные нарушения в иммунной системе. Достоверно чаще эти нарушения проявляются в следующих звеньях иммунитета:

1) в В-клеточном звене (снижение как относительного, так и абсолютного числа В-лимфоцитов);

2) в дисбалансе иммунорегуляторного индекса (в сторону повышения количества как Т-хелперов, так и Т-супрессоров);

3) в уменьшении количества естественных киллеров;

4) в гиперпродукции IgA<sub>2</sub> (основного иммунологического маркера персистирующей хламидийной инфекции);

5) гиперпродукции IgG (показатель менее специфический, но более доступный в лабораторных условиях).

Таким образом, наиболее информативными лабораторными признаками персистирующей хламидийной инфекции являются:

1) высокий титр сывороточных антител к хламидийному белку Chsp60;

2) уменьшение количества МOMP хламидий по данным прямой и непрямой иммунофлюоресценции;

3) выявление мелковакуолярных цитоплазматических включений (МЦПВ) хламидий в культуре клеток;

4) комплексная оценка транскрипции маркеров всех стадий (дает подтверждение перехода бактерии в персистирующее состояние: отсутствие гена *euo* — маркера стадии преобразования ЭТ в РТ; генов *Ftsk*, сигма-факторов 28 и 66, *YgeD*, контролирующих деление клеток хламидий; генов *60srp*, *15srp*, *crp*, *hstA*, *hstB*, отвечающих за появление зрелых инфекционных ЭТ).

Установление диагноза урогенитального хламидиоза у представителя пары с учетом результатов обследования полового партнера.

Материалом для исследования в ПЦР у мужчины служит соскоб из уретры сразу после эякуляции т.к. описаны случаи обнаружения ДНК-материала только в эякуляте при отсутствии его определения в соскобе из уретры и секрете. При получении положительного результата ПЦР (рис. 5) у мужчины устанавливается диагноз хронической хламидийной инфекции у пары и принимается решение о проведении комплексной терапии с учетом наличия хронических очагов у обоих партнеров. При получении отрицательного результата ПЦР, что в два раза чаще имеет место у мужчин, чем у их половых партнеров, производится забор крови на серологическое исследование

(IgG и IgA) с учетом доказанной высокой его информативности при хронизации инфекции.

Обнаружение обоих положительных серологических тестов предполагает установление диагноза активной формы хронического урогенитального хламидиоза у мужчины с принятием решения о проведении терапии паре с учетом формы инфекции и выраженности клинических проявлений. При получении обоих отрицательных или отрицательного IgA-теста (даже при положительном IgG) производится исследование секреторных противохламидийных IgA в эякуляте. При получении диагностического титра (1/8 и выше) данного теста мужчине и его половому партнеру устанавливается диагноз хламидийной инфекции и решается вопрос о проведении терапии. При отсутствии IgA в эякуляте для окончательного исключения инфекции у пары проводится обязательное обследование полового партнера с использованием того же алгоритма (см. рис. 5).

При доказанной инфекции у женщины показано лечение обоих половых партнеров. При отсутствии подтверждающих лабораторных тестов констатируется отсутствие хламидиоза у пары.

Получение положительного результата ПЦР у женщины позволяет констатировать хронический урогенитальный хламидиоз, а с учетом данных об обязательном инфицировании ее полового партнера (при продолжительности барьерной половой жизни пары более трех месяцев без применения барьерных методов контрацепции) с большой долей вероятности можно предположить аналогичное заболевание у мужчины и проводить лечение пары.

При отрицательном результате ПЦР необходимо проводить исследование сыворотки крови на IgG и IgA к хламидиям из-за их высокой информативности при хронизации инфекции. При хронических формах инфекции ПЦР достаточно часто может не давать положительных результатов даже у женщин. При этом обязательно проведение обоих серологических тестов по причине достаточно низкой прогностической значимости положительного IgG. Определение положительного IgA является одним из подтверждающих тестов и с большой степенью вероятности может говорить об активном инфекционном процессе, вызванном *C. trachomatis*. При получении диагностических титров IgG и IgA можно констатировать хламидиоз у женщины и с большой долей вероятности у пары с принятием решения по ее лечению.

При получении обоих отрицательных серологических тестов или отрицательного IgA (даже при положительном IgG) не-



**Рис. 5.** Алгоритм обследования семейной пары на хроническую персистирующую урогенитальную хламидийную инфекцию

обходимо произвести взятие эндоцервикальной слизи с целью определения секреторного противохламидийного IgA. Согласно данным проведенных исследований, при получении положительного результата указанного теста можно с большей степенью вероятности предполагать наличие хламидийной инфекции у женщины (с преобладанием локальных защитных реакций) и, соответственно, у половой пары.

При отрицательном результате эндоцервикального теста констатируется отсутствие хламидиоза. При невозможности обследования женщины (полового партнера мужчины) — наличие хламидийной инфекции у него не подтверждается и лечение пары не проводится. В дальнейшем при возникновении клинических признаков инфекции проводится повторное обследование по выше указанному алгоритму. При отсутствии жалоб целесообразно проведение повторного обследования через 4 и 8 нед.

При появлении возможности обследования женщины тактика в дальнейшем будет зависеть от результатов данного диагностического поиска. При отсутствии подтверждения хламидиоза у женщины — инфекция в паре не констатируется. При подтверждении хламидий-

ной инфекции у женщины устанавливается диагноз паре и определяется соответствующая лечебная тактика.

Лечение каждого конкретного представителя пары должно зависеть от характера воспалительного процесса в органах мочеполовой системы и выраженности клинической формы инфекции. Инфекция может быть выражена в манифестной, субклинической или латентной форме. Манифестная форма определяется наличием лабораторных признаков инфекции, а также клинических (объективных и субъективных) и лабораторных признаков воспалительного процесса в половых органах. Субклиническая (инаппарантная) форма — наличием лабораторного подтверждения инфекции, а также объективных клинических и лабораторных признаков (при отсутствии субъективных проявлений) воспалительного процесса. Латентная (скрытая) форма характеризуется наличием лабораторных данных, подтверждающих инфекцию, при отсутствии клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса в половых органах.

Клиническая форма хламидиоза будет зависеть от той характерной органной патологии, которая представлена у половых партнеров. Характерной патологией при любой инфекции является комплекс воспалительных процессов, который потенциально может возникнуть при той или иной инфекции. Причем вероятность его возникновения должна быть доказана на клиническом материале и в эксперименте.

В случае хламидийной инфекции наиболее частыми проявлениями у мужчины являются уретриты, циститы, везикулиты, проститы, эпидидимиты, орхиты, проктиты; у женщины — уретриты, циститы, цервициты, эндометриты, сальпингиты, проктиты, бартолиниты.

При обращении пар после непродолжительной (не более 3 мес без применения барьерных методов контрацепции) регулярной половой жизни или после однократного полового контакта (без использования барьерных методов контрацепции) для исключения хламидийной инфекции, на наш взгляд, необходимо учитывать ряд принципиальных особенностей. Если один из партнеров находился в течение достаточно продолжительного времени в составе пары под врачебным наблюдением (при отсутствии клинико-лабораторных данных, подтверждающих хламидийную инфекцию), не составляет большой сложности исключить формирование свежего инфицирования от другого партнера, с которым появились половые контакты

(без использования презерватива). Для этого достаточно обследовать только одного известного нам партнера, который до предполагаемого заражения хламидийной инфекцией был здоров.

Возможны определенные сроки обращения пациентов после начала половой жизни без применения барьерных методов контрацепции в пределах первых 12 нед: от 2 до 4 нед, от 6 до 8 нед и от 10 до 12 нед. При обращении на сроке от 2 до 4 нед, как и при других представленных сроках, могут иметь место несколько вариантов, при которых возможно свежее заражение. Во-первых, когда от единственного контакта без применения барьерных методов контрацепции прошло не более 4 нед, а остальные контакты были только с использованием барьерных методов контрацепции или отсутствовали вообще. Во-вторых, когда половая жизнь продолжалась без применения барьерных методов контрацепции до момента обращения в течение указанных 3–4 нед. В обоих случаях достаточно проведения исследования материала в ПЦР полового партнера: у женщины — соскобов из эндоцервикса, вагины и уретры (можно в один эппендорф), у мужчины — соскоба из уретры после 4-часовой задержки мочеиспускания. Подобные исследования необходимо проводить один раз в 4 нед в течение 2 мес. В обязательном порядке следует проводить оценку первичных половых путей с целью определения острых воспалительных очагов. После получения отрицательных ПЦР-тестов при трехкратном обследовании и при отсутствии формирования острых воспалительных очагов можно с большей степени вероятности говорить об отсутствии инфицирования в результате однократного незащищенного полового контакта.

В случае появления положительной ПЦР на любом сроке обследования, даже при отсутствии острых воспалительных очагов, можно с уверенностью говорить об острой хламидийной инфекции (с учетом давности инфицирования). У нового полового партнера можно предположить хроническую хламидийную инфекцию (не исключается и острый инфекционный процесс в результате свежих половых контактов с другими партнерами при отсутствии обследования и лечения).

При более поздних обращениях и половой жизни ранее обследованного нами представителя пары с новым партнером (без применения барьерных методов контрацепции) достаточно проведения двукратной ПЦР при обязательной оценке первичной органной патологии (с интервалом в 4 нед и продолжительности половой жизни от 6 до 8 нед). Возможно однократное исследование при половой жизни от 10 до 12 нед. Выводы можно делать в зависимости от результатов обследования.

Более сложная клиническая ситуация с решением диагностической задачи возникает в том случае, когда ни один из представителей пары, ведущей половую жизнь в течение непродолжительного срока (менее 3 мес), не обследовался ранее. В данной ситуации достаточно сложно трактовать появление любых положительных лабораторных тестов (в том числе и ПЦР), так как последние могут иметь место не только при свежем заражении, но и при хронической форме инфекции. Обнаруженные воспалительные очаги в первичных половых органах можно расценить как острые (результат свежего заражения) и как обострение хронического воспалительного процесса, не связанного со свежим инфицированием. Возможное в данной ситуации определение IgM в сыворотке крови (особенно нарастание титра) может быть достаточно информативным и свидетельствовать о формировании первичной хламидийной инфекции у партнера с наличием положительного лабораторного теста.

В этой ситуации целесообразно применить обследование согласно алгоритму, изложенному выше. При этом обязательно определение параллельно с IgG и IgA в сыворотке крови противохламидийного иммуноглобулина класса M. Лечебные мероприятия следует планировать по результатам этого обследования.

## **ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Сложность лечения хламидийной инфекции связана с некоторыми особенностями возбудителя и самого инфекционного процесса:

1) уникальный цикл развития возбудителя с возможностью формирования персистентных форм, не чувствительных к антибактериальным препаратам;

2) пребывание и размножение патогена в фагосомах предполагает использование антибиотиков, проникающих внутрь клеток и воздействующих на делящиеся его формы;

3) частое сочетание хламидий с микоплазмами и особенно с трихомонадами, что, как правило, предполагает формирование при этом «феномена резервации», т. е. пребывания хламидий внутри трихомонад и их недоступность (или малодоступность) для многих антибиотиков. В данном случае для успешного лечения хламидиоза ему должно предшествовать лечение трихомониаза;

4) изменения клеточного и гуморального иммунитета, которые выражаются:

— в дисбалансе иммунорегуляторного индекса (как в сторону повышения количества Т-хелперов, так и Т-супрессоров);

— в нарушении В-клеточного звена (снижение как относительно, так и абсолютного числа В-лимфоцитов, снижение иммунорегуляторного индекса);

— в уменьшении количества естественных киллеров;

— в гиперпродукции IgA<sub>2</sub> (основного иммунологического маркера персистирующей хламидийной инфекции);

— в гиперпродукции IgG (показатель менее специфический, но более доступный в наших лабораторных условиях);

— в незавершенности фагоцитоза и снижении активности фагоцитов;

— в повышении количества циркулирующих иммунных комплексов в крови.

Принципы лечения:

1) должно проводиться в специализированных медицинских учреждениях подготовленным врачебным персоналом;

2) обязательно лечение обоих половых партнеров при доказанной хламидийной инфекции у обоих или только у одного полового партнера при наличии хотя бы одного полового контакта пары (в анамнезе) без применения презерватива;

3) лечение хламидийной инфекции проводится у обоих партнеров независимо от клинической формы инфекции;

4) соотношение удельного веса общего и местного лечения будет зависеть от выраженности клинических проявлений, которая, в свою очередь, зависит от наличия характерных для хламидиоза органных очагов (латентная, инapparантная и манифестная формы инфекции). Особенно важными в этом отношении являются патологические процессы в органах репродуктивной системы, формирующие бесплодие;

5) продолжительность антибактериальной терапии должна зависеть от давности заражения и соответственно от хронизации процесса (острая, т. е. свежая; подострая или хроническая инфекция). При свежем заражении возможно проведение 10-дневного непрерывного курса антибактериальной терапии; при подострой и хронической инфекции — от 15 до 20 дней непрерывного курса антибактериальной терапии (имеется сложность установления и разграничения подострой и хронической инфекции);

б) лечение должно быть комплексным, с применением антибиотиков непрерывным курсом в максимально допустимых дозах;

7) предшествующая антибиотикотерапии иммунотерапия обязательна при доказанной или предполагаемой персистентной инфекции при наличии аберрантных форм патогена.

Терапевтический комплекс должен включать:

1. Общее (системное) воздействие:

- антибактериальная терапия;
- энзимотерапия;
- дезинтоксикационная терапия;
- применение органопротекторов;
- иммуномодулирующая терапия: циклоферон, виферон и др.;
- симптоматическая терапия;
- психотерапия;
- применение эубиотиков (коррекция кишечной микрофлоры после окончания приема антибиотиков).

2. Местное воздействие (на очаг инфекции):

- антибактериальная терапия;
- иммуномодулирующая терапия;
- противовоспалительная медикаментозная и физиотерапия;
- симптоматическая терапия; противовоспалительная медикаментозная и физиотерапия.

Рекомендовано применение следующих антибактериальных препаратов:

- юнидокс (вибромицин);
- оксиквлин;
- азитромицин (сумамед);
- метациклин (рондомицин);
- офлоксацин (таривид, заноксин);
- пefлоксацин (абактал);
- ломефлоксацин (максаквин);
- рифампицин;
- ровамицин (спирамицин);
- кларитромицин (кларид);
- рокситромицин (рулид);
- клиндамицин (далацин С);
- вильпрафен (джозамицин).

Клиндамицин следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта. Не следует одновременно назначать клиндамицин и эритромицин, являющиеся антагонистами.

В последнее время появилось много сообщений о нецелесообразности лечения хламидиоза хинолоновыми препаратами вследствие частых рецидивов после их применения. Особенно низкой эффективностью обладают ципрофлоксацин (ципробай) и норфлоксацин (нолицин). ВОЗ не рекомендует использовать рифампицин для лечения инфекций, передающихся половым путем (ИППП), так как препарат является единственным антибиотиком резерва, эффективным при лечении лепры и туберкулеза.

Персистенция хламидий требует особого подхода к больному. Применение одних антибиотиков при этой форме инфекции, как правило, недостаточно, поскольку все эффективные в отношении хламидий антибиотики обладают бактериостатическим действием и способны оказывать свое действие только на размножающиеся бактерии. Поскольку при персистенции жизненный цикл хламидий приостанавливается на неопределенное время, использование антибиотиков в этом периоде не способно привести к гибели микроорганизмов, остановившихся в своем развитии. Однако лечение инфекции крайне необходимо, так как сохранение персистирующего патогена предполагает его реверсию в РТ и ЭТ, что, в свою очередь, может сопровождаться различными патоиммунологическими реакциями, приводящими к формированию бесплодия.

При лечении таких состояний обычно рекомендуют сочетанную терапию антибиотиками и иммунокорректорами. Результаты исследования профессора М.А. Гомберга и соавт., полученные при лечении более 1000 больных персистирующим хламидиозом, показали, что примерно у 75% из них встречаются различные нарушения иммунного статуса. Они выражаются в первую очередь в изменении числа  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-клеток и нарушении их соотношения примерно у 50% больных. По сравнению с контрольной группой у больных наблюдается статистически достоверное снижение относительных и абсолютных показателей клеток  $CD16^+$ ,  $HLA DR^+$ ,  $CD72^+$  и  $CD21^+$ . В связи с этим наиболее оптимальным в таких случаях является комбинированная терапия, основанная на сочетании антибиотиков и иммунных препаратов.

При антибиотикотерапии используют стандартные для осложненной инфекции курсы и дозировки перечисленных антибиотиков. Начинать лечение желательно с курса иммунотерапии после оценки иммунного статуса. Важное место в оценке системы иммунитета занимает исследование ее клеточного звена (табл. 6).

## Классификация лимфоцитов по CD-рецепторам

Антиген	Молекулярная специфичность МКАТ	Клеточная специфичность	Нормальная величина	
			%	В абсолютных единицах
CD1 <sup>+</sup> a CD2 <sup>+</sup>	ОКТ6 ОКТ11	<b>Кортикальные лимфоциты Клетки Т-лимфоидного ряда</b>		
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	ОКТ3 ОКТ4	Зрелые Т-лимфоциты Т-хелперы, Т-индукторы	62–75 40–50	1400–2000 700–1100
CD5 <sup>+</sup> CD6 <sup>+</sup>	ОКТ1 —	Все Т-лимфоциты и тимоциты —	60–67 9–16	720–2010 200–300
CD8 <sup>+</sup> CD9 <sup>+</sup>	ОКТ8 ВА-2	Т-супрессоры, Т-киллеры Лимфоидные предшественники, активированные лимфоциты	27–35	600–900
HLA-DR bCD3 <sup>+</sup>		Субпопуляция активированных Т- и В-лимфоцитов и моноцитов	9,5–17	200
CD11 <sup>+</sup> b	ОКМ1	НК-лимфоциты, моноциты, нейтрофилы		
CD16 <sup>+</sup> CD21 <sup>+</sup>	— —	Естественные киллеры Все В-лимфоциты	18,2 6–12	330 72–360
CD24 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	ОКВ2 ААКО-IL2R	<b>Клетки В-лимфоидного ряда</b> <b>Активированные Т- и В-клетки</b>		
CD38	ОКТ10	Предшественники лимфо- и миелопоэза, НК- и активированные лимфоциты, плазмциты		

В табл. 7 представлен минимальный перечень показателей, необходимых для подбора индивидуально обоснованной иммунотерапии.

Таблица 7

**Минимальный перечень показателей, необходимых для подбора индивидуально обоснованной иммунотерапии**

Общий анализ крови	Иммунограмма		
	Показатель	Норма	
		%	Абсолютная величина
Общее количество лейкоцитов	Т-лимфоциты (Е-РОК)	60–67	720–2010
	В-лимфоциты (М-РОК)	6–12	72–360
	0-клетки	20–25	240–750
Лейкоцитарная формула	Т-хелперы (Тфр)	50–60	360–1206
	Т-супрессоры (Тфч)	12–20	86–402
	Иммунорегуляторный индекс (Тх/Тс)	—	1,3–7,5
СОЭ	Фагоцитарный показатель	60–80	—

В зависимости от различных вариантов нарушения иммунного статуса предпочтение отдается препаратам, указанным в табл. 8.

Таблица 8

**Выбор иммуномодулятора в зависимости от депрессии конкретного пула иммунных клеток**

Депрессированный пул	Активатор пула
CD2, CD5 <sup>+</sup>	Диуцифон, дапсон (диафенилсульфон)
CD3 <sup>+</sup>	Инозиплекс, тимоптин, имунофан
CD4 <sup>+</sup>	Тактивин, тималин, тимоген, тимозин, тимотропин, полиоксидоний, неовир, реаферон ( $\alpha 2a$ -интерферон), циклоферон, виферон ( $\alpha 2b$ -интерферон), имунофан
CD8 <sup>+</sup>	Левамизол, имунофан
CD4/CD8	Диуцифон, дапсон (диафенилсульфон), лавомакс (тилорон)

Депрессированный пул	Активатор пула
CD11b <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup>	Натрия нуклеинат, полиоксидоний, тималин, виферон ( $\alpha 2b$ -интерферон), иммуномакс
CD21 <sup>+</sup> , CD72 <sup>+</sup> , CD19 <sup>+</sup>	Миелопид, метилурацил, полиоксидоний, продигозан, эстифан
HLA DR <sup>+</sup>	Полиоксидоний
Фагоциты	Неовир, реаферон ( $\alpha 2a$ -интерферон), циклоферон, виферон ( $\alpha 2b$ -интерферон), иммуномакс, имунофан, лавомакс (тилорон)

Примеры предшествующей назначению антибиотиков иммуно-терапии:

1) полиоксидоний по 6 мг внутримышечно 1 раз в сутки; первые 2 инъекции ежедневно, затем 3 инъекции через день; остальные — 2 раза в неделю. Всего на курс 10 инъекций. После 4-й инъекции начинают курс антибактериальной терапии;

2) иммуномакс по 200 МЕ (1 флакон) внутримышечно 1 раз в сутки; 3 инъекции ежедневно, затем перерыв 4 дня и еще 3 ежедневные инъекции. Всего на курс 6 инъекций. После 3-й инъекции начинают курс антибактериальной терапии;

3) виферон ( $\alpha 2b$ -интерферон) в виде ректальных суппозиторий в два 5-дневными циклами с интервалом в 2 нед между ними в суммарной дозе 10 млн МЕ на курс;

4) циклоферон (низкомолекулярный индуктор интерферона) — аналог растительного алкалоида *Citrus Grandis*, обладающий пролонгированным иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием. Базовый курс — 10 инъекций по 1 ампуле через день (20 дней). Рекомендуются применение антибиотика, начиная со второй инъекции циклоферона.

Кроме вышеперечисленных препаратов, возможно применение урвакса. Урвакс — относительно новый иммуномодулирующий препарат, представляющий собой лиофилизированный экстракт определенных штаммов *Escherichia coli*. Стимулирует метаболическую и функциональную активность макрофагов, высвобождение различных лимфокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и Т-лимфоцитов, индуцирует образование эндогенного интерферона и увеличивает уро-

вень IgA в слизистой оболочке мочевыводящих путей, что приводит к нормализации защитных сил макроорганизма против инфекций, предотвращая образование колоний микроорганизмов на эпителии мочевых путей.

При свежей торпидной и хронической формах уrogenитального хламидиоза целесообразно назначение препаратов, активизирующих репаративно-восстановительные процессы (метилурацил, экстракт алоэ, ФИБС, пеллоидодистиллат, стекловидное тело, рибонуклеаза, витамины группы В, фолиевая и аскорбиновая кислоты). Они же воздействуют на неспецифическую реактивность организма и повышают фагоцитарную реакцию. Препараты применяются в обычных терапевтических дозах.

Для потенцирования действия антибиотиков, повышения проницаемости мембран и скорости рассасывания рубцов и инфильтратов в очагах поражения рекомендуется применение протеолитических ферментов: лидазы, трипсина, лонгидазы, вобэнзима, комплекса ферментов (производства «Арт-Лайф»), оразы в свечах «Апилак», химотрипсина (внутримышечно или в виде обработки уретры, цервикального канала и влагалища раствором), химопсина (только для местного применения). При этом 25 мг химопсина растворить в 10–25 мл воды или изотонического раствора, который затем инсталлируется в уретру, обрабатывается цервикальный канал, вводится тампон во влагалище на 2 ч, который затем удаляется.

Указанные подходы позволяют поднять эффективность лечения персистирующей и рецидивирующей хламидийной инфекции до 90%. Соблюдение определенных правил ведения больных с урогенитальным хламидиозом позволяет добиться эффективного избавления больных от этой инфекции даже в тех ситуациях, когда хламидии сохраняются у пациента в течение продолжительного времени, а сам инфекционный агент оказывается устойчивым к обычной антибактериальной терапии.

## **ПОКАЗАТЕЛИ ИЗЛЕЧЕННОСТИ ПАРЫ ОТ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА**

Показатели излеченности половых пар от хронической хламидийной инфекции до настоящего времени окончательно не определены. Общепризнанной является ориентировка на исчезновение клинических симптомов заболевания, отсутствие морфологических

изменений в наружных и внутренних половых органах, стойкая нормализация лейкоцитарной и цитологической реакций и элиминация возбудителя.

Излеченными можно считать больных, клиническое выздоровление которых сочетается с этиологическим. Вывод об элиминации возбудителя традиционно основывается на данных лабораторного контроля в течение 3–4 мес после лечения. Первый контроль проводится через 2 нед, в последующем — один раз в месяц.

Большой фактический материал, полученный при обследовании половых пар, свидетельствует о том, что традиционные лабораторные тесты (в данном случае ПЦР, культуральный и серологический) далеко не всегда позволяют оценить излеченность пациентов от урогенитального хламидиоза. При подтверждении диагноза с помощью ПЦР (а это чаще всего бывает при остром процессе), его негативация через 4–8 нед после окончания лечения не всегда свидетельствует об эрадикации возбудителя. Возможно превращение последнего в персистентную форму или уменьшение его обсемененности в первичных половых путях и в связи с этим уменьшение вероятности попадания в исследуемый материал. Чаще всего при хронизации инфекции и взятии материала из первичных половых путей ПЦР отрицательная. Это подтверждено нашими исследованиями, а также данными других авторов. Это свидетельствует, вероятно, о частичной эрадикации возбудителя и ограничении его в очагах фиброза, формирование которых характерно для хламидийной инфекции. Имеющиеся единичные наблюдения говорят о том, что возбудитель, даже без проведения лечения, может при хронизации инфекции периодами не идентифицироваться в половых путях с помощью ПЦР. Однако указанный феномен не является свидетельством самоэрадикации возбудителя из организма хозяина.

При подтверждении диагноза серологическими тестами (IgG и IgA) их динамика после проведенного лечения остается неисследованной, а имеющиеся немногочисленные данные противоречивы.

Предложен новый подход к установлению излеченности половой пары от хламидийной инфекции. При разработке данного подхода учитывались те предпосылки, что и при создании диагностического алгоритма. Пара рассматривалась как единое целое, и мы исходили из того, что после начала половой жизни без применения барьерных методов контрацепции в случае отсутствия элиминации возбудителя клинико-лабораторные признаки заболевания могут появиться только у одного, наиболее восприимчивого к инфекции полового

партнера. Поэтому мы считаем целесообразным проведение дополнительного комплекса исследований после окончания лечения и начала половой жизни без применения барьерных методов контрацепции.

При обследовании половой пары необходимо исходить из лабораторных тестов, подтверждающих хламидийную инфекцию, до лечения. Обычно диагноз устанавливается на основании серологических тестов (IgG и IgA). При таком варианте подтверждения заболевания и при отсутствии положительной ПЦР до лечения контрольное исследование сыворотки крови необходимо проводить через 3 мес после окончания антибактериальной терапии (рис. 6). Учитывая данные о том, что динамика IgG не отражает истинную картину излеченности от инфекции, исследование крови целесообразно проводить только на IgA. Необходимо отметить, что на этапе проведения контрольных обследований половую жизнь следует вести исключительно с использованием презерватива.

При установлении элиминации указанной разновидности антител у одного или обоих партнеров рекомендуется ведение половой жизни без презерватива. При сохраняющихся диагностических титрах IgA показано повторное обследование через 3 мес. (то есть через 6 мес после окончания антибактериальной терапии) при продолжении половой жизни с использованием презерватива. При установлении элиминации IgA на указанном сроке (через 6 мес. после окончания лечения) можно предполагать излеченность от инфекции и рекомендовать ведение половой жизни без барьерных методов защиты. При сохранении диагностических титров проводится повторное лечение пары от урогенитального хламидиоза.

При положительной по хламидиозу (наряду с серологией) ПЦР до лечения (у одного или обоих партнеров пары) параллельно с исследованием крови берется соскоб из уретры, осуществляется взятие секрета предстательной железы и эякулята (у подростка) на ПЦР, взятие соскобов из эндоцервикса, вагины и уретры у его партнера. Однако первый забор осуществляется не ранее чем через 3–4 нед после окончания приема антибиотиков из-за возможности получения ложного положительного результата. Независимо от результата исследования на данном сроке может быть рекомендовано повторное исследование указанных биологических материалов в ПЦР на 7–8-й неделе. При отрицательной ПЦР на 7–8-й неделе в первую очередь необходимо учитывать динамику титров IgA и дальнейшую тактику планировать с учетом указанного серологического теста. При полу-

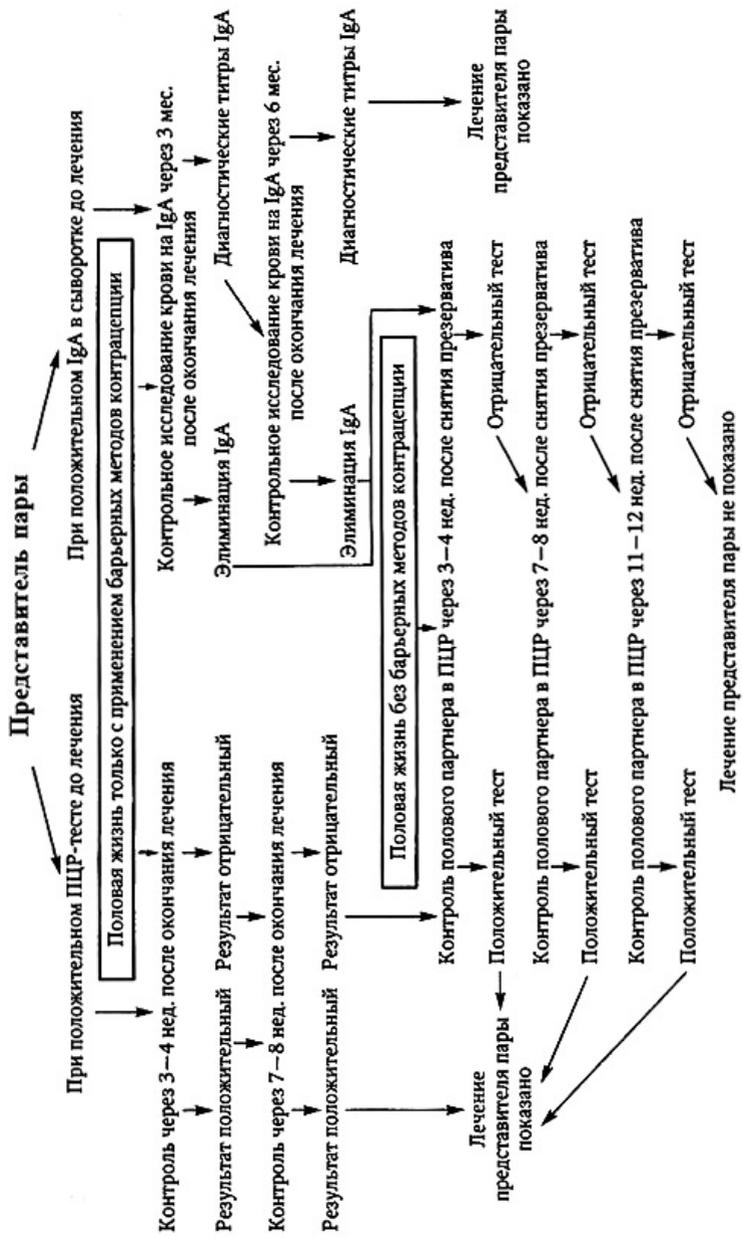


Рис. 6. Алгоритм определения излеченности пары от урогенитального хламидиоза

чении положительного результата рекомендуется проведение повторного лечения партнера с положительной ПЦР от хламидийной инфекции.

Достаточно редко бывают случаи хронической хламидийной инфекции с изолированным положительным ПЦР-тестом. Чаще данный вариант лабораторного подтверждения диагноза имеет место у партнера преимущественно с острой формой инфекции. В этом случае контрольное обследование проводится на 3–4-й неделе после окончания антибактериальной терапии и, независимо от результата исследования, на 7–8-й неделе. При обнаружении хламидий в ПЦР на последнем сроке показано повторное лечение представителя пары от хламидийной инфекции.

Однако даже при элиминации IgA на 3-м или 6-м месяцах после антибактериальной терапии, а также отрицательном результате ПЦР нет полной уверенности в излеченности партнера от хламидийной инфекции.

Поэтому на втором этапе, при ведении половой жизни без презерватива, необходимо продолжить обследование половых партнеров на наличие хламидийной инфекции. Необходимо взятие соскобов из цервикального канала, вагины и уретры у женщины и соскоба из уретры у мужчины на ПЦР. Исследование необходимо проводить ежемесячно на 3–4-й, 7–8-й и 11–12-й неделе после снятия презерватива.

При наступлении повторного инфицирования указанный лабораторный тест с высокой степенью вероятности будет иметь положительный результат, что подтверждается клинико-лабораторными исследованиями. Получение положительного результата по хламидиозу в ПЦР у одного из партнеров на 3–4-й, 7–8-й или 11–12-й неделях после снятия презерватива позволяет с большой долей вероятности предполагать отсутствие излеченности другого представителя пары и назначить ему повторное лечение. Кроме того, терапию в этом случае необходимо проводить партнеру с реинфекцией. При отсутствии положительной ПЦР у обоих партнеров на протяжении указанного срока наблюдения можно считать, что излеченность пары от урогенитального хламидиоза наступила.

Таким образом, предложенный способ основывается на результатах собственных исследований и на некоторых данных литературных источников. Доказано, что при хронизации урогенитального хламидиоза методы, базирующиеся на обнаружении возбудителя, теряют свое первостепенное значение из-за локализации патогена в трудно-

доступных для взятия соскобного материала местах. Сделан вывод о высокой чувствительности ПЦР для подтверждения хламидийной природы острого очага воспаления и возможности его использования для доказательства реинфекции одного из половых партнеров после лечения. Кроме того, эффективность заявляемого способа основана на том, что после проведенной неадекватной терапии чаще всего формируется латентная форма хронического урогенитального хламидиоза. Для его подтверждения тестами, основанными на взятии соскобов из половых путей, недостаточно 3–4–кратного обследования этими методами. Половой акт позволяет хламидиям при попадании даже небольшого количества возбудителя в половые пути партнера размножиться (возможно, на фоне ослабления иммунитета от проведенной антибактериальной терапии) и сформировать острый очаг, при котором метод ПЦР приобретает свою значимость в установлении этиологии.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проблема диагностики, лечения и особенно установления излеченности урогенитальной хламидийной инфекции у семейных пар далека от своего разрешения. Особенность жизненного цикла хламидий не позволяет получить их элиминацию из макроорганизма, что позволяет рассматривать хламидийную инфекцию как персистирующую, при которой имеет место чередование активной фазы со всем разнообразием клинических проявлений с неактивным процессом. На этапе решения репродуктивных проблем в пределах семейной пары вполне достаточно проведение элиминации элементарных и ретикулярных телец, результатом которой будет являться снижение активности инфекционного процесса и создание предпосылок для восстановления фертильности.

## ЛИТЕРАТУРА

### Основная

*Рищук С.В.* Дисбиоз влагалища: новый взгляд на проблему // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016. Т. 15, № 3. С. 54–63.

*Рищук С.В.* Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: этиология, принципиальные подходы по диагностике и лечению // TERRA MEDICA. 2015. № 4 (82). С. 4–15.

*Рищук С.В.* Инфекционный фактор как причина неудач при проведении циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) / С.В. Рищук, В.Е. Мирский // Материалы III Национального конгресса «Дискуссионные вопросы современного акушерства». СПб., 2015.

*Рищук С.В.* Презентация Методических рекомендаций ВОЗ по хламидийной инфекции / С.В. Рищук, Л.Б. Важбин, Н.Р. Ахунова, А.А. Полянская // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). 2014. <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2014-4/Articles/Rishchuk%20et%20al-2014-4.pdf>.

*Рищук С.В.* Проблемные вопросы инфектологии: бактериальный вагиноз или урогенитальный анаэробноз? Реакция половых партнеров, лечебная тактика // TERRA MEDICA. № 4 (86). 2016. С. 5–21.

*Рищук С.В.* Репродуктивная медицина сегодня как угроза национальной безопасности России // Труды X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Т. 10, часть 1. 2015. С. 27–42.

*Рищук С.В., Кахиани Е.И., Мирский В.Е., Душенкова Т.А.* Половые инфекции и репродуктивный потенциал семьи. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. № 2. 59 с. с. [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/SVR-2016-2.pdf>)

*Рищук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А., Мирский В.Е., Дудниченко Т.А.* Инфекционно- воспалительные заболевания женских половых органов. Учебно-методическое пособие для студентов. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015. 76 с.

*Рищук С.В., Мирский В.Е., Лебедева Е.А.* Половые инфекции как причина неудачных исходов и осложнений вспомогательных репродуктивных технологий // Труды XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». Санкт-Петербург, 2017. Т. 12, ч. 2. С. 625–632.

*Рищук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А., Мирский В.Е., Дудниченко Т.А., Мельникова С.Е.* Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: общие и частные вопросы инфекционного вопроса: учебное пособие для врачей. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. 60 с.

Урогенитальный хламидиоз: учебное пособие / под ред. А.В. Молочкова, С.В. Муракова, С.А. Попкова. М.: Изд-во ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 2014. 40 с.

#### **Дополнительная**

*Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., Эль-Регистан Г.И.* Механизмы выживания бактерий. М.: Медицина, 2005. 367 с.

*Гомберг М.А.* Персистенция хламидийной инфекции. Клинико-морфологическая характеристика, иммунные механизмы развития, терапия: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 250 с.

*Исаков В.А., Березина Л.А., Куляшова Л.Б., Закревская А.В.* Лабораторная диагностика урогенитального хламидиоза. Сообщение 1. Распространенность, свойства и классификация хламидийной инфекции: аналитический обзор // TERRA MEDICA. 2012. № 1. С. 11–17.

*Исаков В.А., Куляшова Л.Б., Березина Л.А., Сварваль А.В.* Лабораторная диагностика урогенитального хламидиоза. Сообщение 2. Современные методы диагностики хламидийной инфекции: аналитический обзор // TERRA MEDICA. 2013. № 1. С. 13–21.

*Исаков В.А., Куляшова Л.Б., Березина Л.А., Сварваль А.В.* Лабораторная диагностика урогенитального хламидиоза. Сообщение 3. Сравнительная чувствительность методов диагностики хламидиоза: аналитический обзор // Лабораторная диагностика. 2013. № 1 (28). С. 9–19.

*Кубась В.Г.* К вопросу о диагностике урогенитального хламидиоза / В.Г. Кубась, С.В. Рищук, Д.Ф. Костючек, С.Н. Дробченко // Здраво-

охранение Северо-Запада Российской Федерации. Проблемы и решения. 2003. № 1 (2). С. 79–84.

*Кубась В.Г.* Клинико-лабораторное обоснование постановки диагноза уrogenитального хламидиоза у мужчин / В.Г. Кубась, С.В. Ришук, Д.Ф. Костючек // Журн. дерматовенерологии и косметологии. 2002. № 1. С. 56–59.

*Мирский В.Е., Ришук С.В.* Заболевания репродуктивной системы у детей и подростков (андрологические аспекты): руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2012. 479 с.

*Молочков В.А.* Уrogenитальный хламидиоз. М.: Издательство БИНОМ, 2006. 208 с.

*Ришук С.В.* Аберрантные формы хламидий как общебиологическая стратегия выживания вида. Особенности диагностики и лечения // TERRA MEDICA. 2013. № 2. С. 9–21.

*Ришук С.В.* Анализ отрицательных клинико-лабораторных тестов при хроническом уrogenитальном хламидиозе и уреамикоплазмозе у половых пар / С.В. Ришук, А.Г. Бойцов, Д.Ф. Костючек // Журнал дерматовенерологии и косметологии. 2002. № 2. С. 45–48.

*Ришук С.В.* Зависимость результатов ПЦР при уrogenитальных инфекциях от режимов хранения материала / С.В. Ришук, С.А. Сельков, В.Е. Мирский, С.Е. Федорова, М.С. Селькова // Уrogenитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клинико-лабораторная диагностика и терапия: материалы 3-й Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 2010. С. 75–77.

*Ришук С.В.* Клинико-лабораторные аспекты хронических воспалительных заболеваний и дисбиозов у половых партнеров: автореф. дис.... д-ра мед. наук. СПб., 2006. 38 с.

*Ришук С.В.* Лабораторные маркеры уrogenитальной хламидийной инфекции при различных вариантах клинических проявлений у женщин и мужчин / С.В. Ришук, С.Н. Дробченко // Материалы региональной научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в диагностике и лечении кожных заболеваний и инфекций уrogenитального тракта». Гродно, ГрГМУ, 2012. С. 107–114.

*Ришук С.В.* Обоснование методических рекомендаций по оптимизации диагностики репродуктивно значимых инфекций у половых пар / С.В. Ришук // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. № 3. 23 с. [Электронный ресурс] (URL: [http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2013-3/Articles/RishukSV\(2013-3\).pdf](http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2013-3/Articles/RishukSV(2013-3).pdf))

*Рищук С.В.* Оптимизация диагностики репродуктивно значимых инфекций у половых пар / С.В. Рищук, Т.А. Душенкова // TERRA MEDICA. 2013. № 4. С. 20–33.

*Рищук С.В.* Оценка значимости некоторых лабораторных тестов при урогенитальном хламидиозе у женщин / С.В. Рищук, В.Г. Кубась, Д.Ф. Костючек // Журн. дерматовенерологии и косметологии. 2002. № 1. С. 52–55.

*Рищук С.В.* Половые инфекции как основная причина ухудшения репродуктивного здоровья семейных пар // TERRA MEDICA. 2013. № 3. С. 5–11.

*Рищук С.В.* Способ диагностики манифестной и латентной форм хронического урогенитального хламидиоза у мужчин / С.В. Рищук, Д.Ф. Костючек // Патент на изобретение № 2222018 RU МКИ G01 N33/3. 2004.

*Рищук С.В.* Способ оценки эффективности лечения хронического урогенитального хламидиоза половых партнеров / С.В. Рищук, Д.Ф. Костючек // Патент на изобретение № 2229720 RU C2 МКИ G01 N33/35. 2004.

*Рищук С.В.* Установление диагноза урогенитального хламидиоза у половых пар / С.В. Рищук, Д.Ф. Костючек, А.Г. Бойцов, С.Н. Дробченко // Альманах клинической медицины: Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии Т. XV. М: МОНИКИ, 2007. С. 91–94.

*Рищук С.В.* Хронические сексуально-трансмиссионные заболевания у половых пар / С.В. Рищук, Д.Ф. Костючек, А.Г. Бойцов // Журнал дерматовенерологии и косметологии. 2002. № 2. С. 42–44.

*Рищук С.В.* Хронический урогенитальный хламидиоз у половых пар / С.В. Рищук, Д.Ф. Костючек, А.Г. Бойцов, А.С. Есипов // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2002. № 4 (3). С. 123–127.

*Рищук С.В., Костючек Д.Ф.* Половые пары и половые инфекции. СПб.: Медицинская пресса, 2005. 272 с.

*Рищук С.В., Мирский В.Е.* Вспомогательные репродуктивные технологии как ятрогенный фактор ухудшения здоровья детского населения // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. № 4. 15 с. [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2013-4/Articles/Rishuk-Mirskii-2013-4.pdf>)

*Рищук С.В., Мирский В.Е.* Ухудшение состояния здоровья молодого населения России — опасная тенденция, основные причины и

пути выхода из кризиса // Национальная безопасность и стратегическое планирование. № 4 (4). 2013. С. 100–112.

*Ришук С.В., Смирнова Т.С., Костючек Д.Ф. и др.* Диагностика и установление излеченности половых пар по урогенитальному хламидиозу и микоплазмозу: методические рекомендации для врачей по Северо-Западному региону России. СПб.: Медицинская пресса, 2006. 20 с.

*Татарова Н.А.* Диагностика функционального состояния репродуктивной системы семейной пары при бесплодии. Учебно-методическое пособие для студентов / Н.А. Татарова, С.В. Ришук, В.Е. Мирский, А.М. Маржевская, Т.А. Дудниченко, С.Н. Гусев, Т.А. Душенкова. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. 50 с.

WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus / edited by Magnus Unemo, Ronald Ballard, Catherine Ison [et al]. Printed by the Document Production Services, Geneva, Switzerland. 2013. P. 228.

*Geisler W.M., Morrison S.G., Doemland M.L., Iqbal S.M., Su J., Mancevski A., Hook E.W., Morrison R.P.* Immunoglobulin-specific responses to Chlamydia elementary bodies in individuals with and at risk for genitalchlamydial infection. J Infect Dis. 2012 Dec 15. Vol. 206 (12). P. 1836–1843.

*Horner P., Soldan K., Vieira S.M., Wills G.S., Woodhall S.C., Pebody R., Nardone A., Stanford E., McClure M.O.* C. trachomatis Pgp3 antibody prevalence in young women in England, 1993-2010. PLoS One. 2013 Aug 21. Vol. 8 (8). P. e72001.

*Idahl A., Boman J., Kumlin U., Olofsson J.I.* Demonstration of Chlamydia trachomatis IgG antibodies in the male partner of the infertile couple is correlated with a reduced likelihood of achieving pregnancy // Hum. Reprod. 2004. May. Vol. 19 (5). P. 1121–1126.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

*Выберите один или несколько правильных ответов.*

**1. Хламидии, вызывающие репродуктивные проблемы у человека:**

- а) *C. pecorum*
- б) *C. trachomatis*
- в) *C. muridarum*
- г) *C. pecorum*

**2. Укажите наиболее важное свойство хламидий:**

- а) облигатный внутриклеточный паразитизм
- б) факультативный внутриклеточный паразитизм
- в) формирование носительства
- г) формирование гранулем
- д) все вышесказанное

**3. Наиболее характерный воспалительный очаг у женщин при хламидийной инфекции:**

- а) вагинит
- б) бартолинит
- в) сальпингит
- г) аднексит

**4. Укажите метод, наиболее информативный для диагностики хронической персистирующей хламидийной инфекции согласно Рекомендациям ВОЗ:**

- а) культуральный
- б) ПЦР
- в) культуральный и ПЦР
- г) серологический
- д) серологический и ПЦР

**5. К каким осложнениям может приводить урогенитальная хламидийная инфекция?**

- а) формирование бесплодия

- б) осложнения при маточной беременности
- в) синдром Fitz-Hugh-Curtis
- г) реактивные артриты
- д) все вышеперечисленные

**6. Назовите основные лекарственные препараты для лечения хламидийной инфекции:**

- а) антибиотики
- б) иммуномодуляторы
- в) органопротекторы
- г) пробиотики
- д) все вышеперечисленные

**7. Какие патогенетические эффекты известны при хламидийной инфекции?**

- а) антиапоптозный
- б) иммуносупрессивный
- в) формирование aberrantных телец
- г) тератогенный
- д) все вышеперечисленные

**8. Для aberrantных форм хламидий характерно образование:**

- а) основного белка наружной мембраны (MOMP)
- б) белка теплового шока (Chsp60)
- в) ЛПС-антигена
- г) белка наружной мембраны

**9. Лабораторными критериями этиологической излеченности от хламидийной инфекции являются:**

- а) снижение специфических IgG
- б) снижение специфических IgA
- в) негативация ПЦР
- г) отсутствие белков теплового шока
- д) отсутствие каких-либо лабораторных критериев

**10. Характерные воспалительные очаги при хламидийной инфекции у женщин:**

- а) вульвит
- б) бартолинит
- в) кольпит

- г) сальпингоофорит
- д) эндоцервицит
- е) эндометрит
- ж) эндомиометрит

**11. Характерные воспалительные очаги при хламидийной инфекции у мужчин:**

- а) уретрит
- б) цистит
- в) везикулит
- г) простатит
- д) орхит
- е) все вышеперечисленное
- ж) ничего из вышеперечисленного

**12. С какими патогенами наиболее часто встречаются хламидии при микст-инфекции?**

- а) со всеми вышеперечисленными
- б) *Gardnerella vaginalis*
- в) *Trichomonas vaginalis*
- г) *Ureaplasma spp.*
- д) *Atopobium spp.*

**13. Какие эндогенные факторы способствуют формированию aberrantных форм хламидий?**

- а) половые стероиды
- б) цитокины
- в) дефицит эндогенного триптофана
- г) низкие концентрации интерферона
- д) все вышеперечисленные

**14. Наиболее значимые лабораторные тесты при остром хламидийном процессе:**

- а) ПЦР
- б) NASBA
- в) серология
- г) ПИФ, НИФ
- д) микроскопия

**15. Какие экзогенные половые инфекции наиболее часто могут осложняться женским бесплодием?**

- а) хламидийная
- б) трихомонадная

- в) микоплазменная
- г) герпетическая
- д) нейссерияльная (гонорея)

**16. Укажите наиболее информативные методы подтверждающие спаечный процесс в малом тазу при хламидийной инфекции у женщин:**

- а) рентгенография органов малого таза
- б) УЗИ
- в) лапароскопия
- г) гистероскопия
- д) гистеросальпингография

**17. Какие лабораторные тесты подтверждают активность хламидийной инфекции?**

- а) ПЦР
- б) культуральный тест
- в) метод нативной микроскопии
- г) специфические IgA в сыворотке крови
- д) ПИФ

**18. Назовите наиболее вероятных участников в формировании ВЗОМТ у женщин:**

- а) хламидии
- б) факультативная микрофлора влагалища
- в) облигатная микрофлора влагалища
- г) грибы рода *Candida*
- д) вирус простого герпеса

**19. Какие антибиотики предпочтительны при лечении хламидийной инфекции?**

- а) пенициллины
- б) тетрациклины
- в) аминогликозиды
- г) макролиды

**20. Какова продолжительность курса при проведении антибактериальной терапии при хронической персистирующей хламидийной инфекции?**

- а) 7–10 дней
- б) 15–20 дней
- в) до 15 дней
- г) более 20 дней

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

- 1 — б
- 2 — а
- 3 — в
- 4 — д
- 5 — д
- 6 — д
- 7 — д
- 8 — б
- 9 — д
- 10 — д, е
- 11 — е
- 12 — а
- 13 — д
- 14 — а, б
- 15 — а, д
- 16 — в, д
- 17 — г
- 18 — а, б, д
- 19 — б, г
- 20 — б

## КОНТРОЛЬНЫЕ ЗАДАЧИ

### Задача 1

Пациентка М., 28 лет, замужем. Половой партнер один. Половые контакты незащищенные, так как планирует беременность. В течение нескольких недель беспокоит диспареуния и скудные слизистогнойные выделения белесоватого цвета. Обратилась к гинекологу, была направлена на дообследование к венерологу.

1. Предположите направительный диагноз.
2. Назначьте необходимые методы обследования.
3. Кто из специалистов имеет право проводить лечение: гинеколог или дерматовенеролог?

### Задача 2

Пациент А., 25 года. За последние две недели около 10 незащищенных сексуальных контактов с разными половыми партнерами. Обратился с жалобами на обильные мутные слизистые выделения из уретры и рези при мочеиспускании. Предъявляет жалобы на покраснение левого глаза, ощущение песка в нем и незначительную отечность век.

При обследовании дерматовенерологом обнаружено: увеличение паховых лимфатических узлов до 1,0 см, обильное отделяемое из уретры после массажа. При осмотре глаза — умеренная инъекция склеры и отечность век, отделяемое белесоватого цвета, скудное. Отделяемое из глаза и уретры направлено на ДНК-диагностику. Большой направлен на консультацию к офтальмологу.

1. Какие методы обследования вы назначили бы данному пациенту с учетом анамнеза?
2. Предположительный диагноз.
3. Возможно ли назначить лечение, не дожидаясь результатов обследования?

### Задача 3

Пациентка Б., 35 лет, жалобы отсутствуют. На плановом осмотре во время кольпоскопии выявлены: гипертрофия шейки матки и умеренное слизистое отделяемое из зева шейки матки. Наблюдаются также эктопия и множественные кисты nabothovых желез шейки матки размером до 0,3–0,5 см.

1. Что могло послужить причиной данной картины?
2. Предположите диагноз.
3. Назначьте методы дообследования.

### Задача 4

Мужчина, 28 лет, поступил на лечение в кожно-венерологический диспансер с направительным диагнозом «Хламидийный уретрит и простатит». Диагноз выставлен на основании клинической картины, анамнеза и положительного результата исследования отделяемого из уретры методом ПЦР на *C. trachomatis*. В исследовании методом ИФА сыворотки крови обнаружены специфические антитела IgM 38,3 ЕД и IgG 10,25 ЕД.

1. Правомерно ли поставлен диагноз?
2. Какие еще современные методы диагностики вы знаете?
3. Назначьте лечение и сроки контрольного осмотра.

---

С. В. Ришук, В. Е. Мирский, Е. И. Кахиани,  
Т. А. Дудниченко, Т. А. Душенкова

## УРОГЕНИТАЛЬНАЯ ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У СЕМЕЙНЫХ ПАР

Учебное пособие

Редактор: *Т.В. Руксина*  
Технический редактор: *Т.Н. Ефимова*

Подписано в печать 20.06.2018 г. Формат бумаги 60×84 1/16.  
Бумага офсетная. Гарнитура Newton.  
Уч.-изд. л. 3,25. Усл. печ. л. 4,65.  
Тираж 100 экз. Заказ № .

Санкт-Петербург, Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова  
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Отпечатано в типографии СЗГМУ им. И. И. Мечникова  
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.