

# Урогенитальная хламидийная инфекция и репродуктивные нарушения у мужчин

С.В.Рищук, Е.И.Кахиани, В.Е.Мирский, М.С.Гогуа, Л.Ю.Нилова, Е.А.Оришак,  
Т.А.Дудниченко, Т.А.Душенкова, Е.А.Лебедева, Д.С.Россолько

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Дана характеристика факторов персистенции хламидий и их значения в формировании мужской репродуктивной патологии. Рассмотрены диагностические подходы по установлению урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин с учетом формирования aberrantных форм патогена. Предложен комплексный лечебный подход с применением антибиотиков, индукторов интерферона и препаратов заместительной интерферонотерапии для лечения мужчин с персистирующей хламидийной инфекцией и бесплодием.

*Ключевые слова:* факторы персистенции хламидий, репродуктивные нарушения у мужчин, интерферонотерапия

**Для цитирования:** Рищук С.В., Кахиани Е.И., Мирский В.Е., Гогуа М.С., Нилова Л.Ю., Оришак Е.А., Дудниченко Т.А., Душенкова Т.А., Лебедева Е.А., Россолько Д.С. Урогенитальная хламидийная инфекция и репродуктивные нарушения у мужчин. Вопросы урологии и андрологии. 2019; 7(1): 33–48. DOI: 10.20953/2307-6631-2019-1-33-48

## Urogenital Chlamydia infection and reproductive disorders in men

S.V.Rishchuk, E.I.Kakhiani, V.E.Mirskiy, M.S.Gogua, L.Yu.Nilova, E.A.Orishak,  
T.A.Dudnichenko, T.A.Dushenkova, E.A.Lebedeva, D.S.Rossol'ko

I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg, Russian Federation

The authors give a characteristic of the factors of Chlamydia persistence and their significance for the development of male reproductive pathologies. Diagnostic approaches to establishment of urogenital Chlamydia infection in men are considered taking into account the production of the aberrant forms of the pathogen. A complex approach with the use of antibiotics, interferon inducers and drugs for interferon replacement therapy has been proposed to treat men with persistent Chlamydia infection and infertility.

*Key words:* Chlamydia persistence factors, male reproductive disorders, interferon therapy

**For citation:** Rishchuk S.V., Kakhiani E.I., Mirsky V.E., Gogua M.S., Nilova L.Yu., Orishak E.A., Dudnichenko T.A., Dushenkova T.A., Lebedeva E.A., Rossolko D.S. Urogenital chlamydia infection and reproductive disorders in men. *Vopr. urol. androl. (Urology and Andrology)*. 2019; 7(1): 33–48. (In Russian). DOI: 10.20953/2307-6631-2019-1-33-48

Урогенитальная хламидийная инфекция (УГХИ) относится к одной из самых распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Данное заболевание встречается в 2–4 раза чаще, чем гонорея, и в 7,5 раза чаще, чем сифилис. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention), полученным в рамках ежегодного отчета о наблюдении за заболеваниями, передающимися половым путем (ЗППП), более чем 2 млн случаев хламидиоза, гонореи и сифилиса были зарегистрированы в США в 2016 г., что является рекордно высоким показателем. Большинство диагнозов

(1,6 млн) приходилось на случаи хламидиоза. Было также диагностировано 470 тыс. случаев гонореи и почти 28 тыс. случаев первичного и вторичного сифилиса.

В Германии ежегодно хламидиозом заболевают 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 последние годы в Великобритании в среднем составляет

### Для корреспонденции:

Рищук Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н.Давыдова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова

Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Телефон: (812) 511-9171

E-mail: s.rishchuk@mail.ru

Статья поступила ..., принята к печати 28.03.2019 г.

### For correspondence:

Sergey V. Rishchuk, MD, PhD, DSc, professor of the S.N.Davydov department of obstetrics and gynecology, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University

Address: 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

Phone: (812) 511-9171

E-mail: s.rishchuk@mail.ru

The article was received ..., accepted for publication 28.03.2019

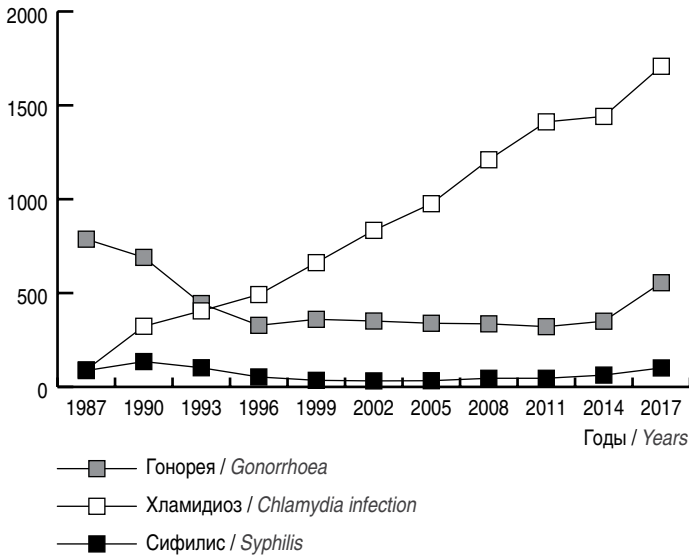


Рис. 1. Динамика заболеваемости основными СТЗ в США (количество случаев на 100 000 населения) [3].

Fig. 1. Dynamics of the incidence rate of the most common infections in the U.S. (number of cases per 100 000 population) [3].

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 [1–3].

Вызывает беспокойство динамика заболеваемости урогенитальным хламидиозом в США с 1987 по 2017 г. в сравнении с сифилисом и гонореей. Так, количество зарегистрированных случаев данной инфекции на 100 000 населения увеличилось с 91 в 1987 г. до 1708 в 2017 г. (рис. 1) [3].

Регистрируемый уровень заболеваемости УГХИ существенно зависит от особенностей клинических проявлений инфекции, качества лабораторной диагностики и наличия нормативных документов, регламентирующих использование существующих диагностических тестов. В связи с этим в Российской Федерации отсутствуют реальные цифры заболеваемости УГХИ. При этом имеет место их значительное занижение, предположительно, из-за ненадлежащего учета случаев инфекции (особенно в учреждениях коммерческой медицины), неадекватности лабораторной диагностики из-за отсутствия регламентирующих документов, соответствующих международным стандартам, невозможности проведения лабораторной диагностики хламидийной инфекции на должном уровне из-за низкого качества используемых отечественных тест-систем [4].

Наш многолетний клинический опыт показал, что при использовании в диагностике только методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) нередко происходит недооценка хламидийной инфекции (особенно осложненных ее форм, которых подавляющее большинство) и отсутствуют какие-либо корреляции результатов данных лабораторных тестов с клинической проблематикой [5–7].

Результаты исследований геносистематики послужили основой для изменения номенклатуры и таксономии хламидий и родственных им микроорганизмов (рис. 2) [8]. 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 *Simkaniaceae*, включающее род *Simkania* (вид *S. negevensis*); семейство *Waddiaceae*, в состав 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 K.Everett, «может быть

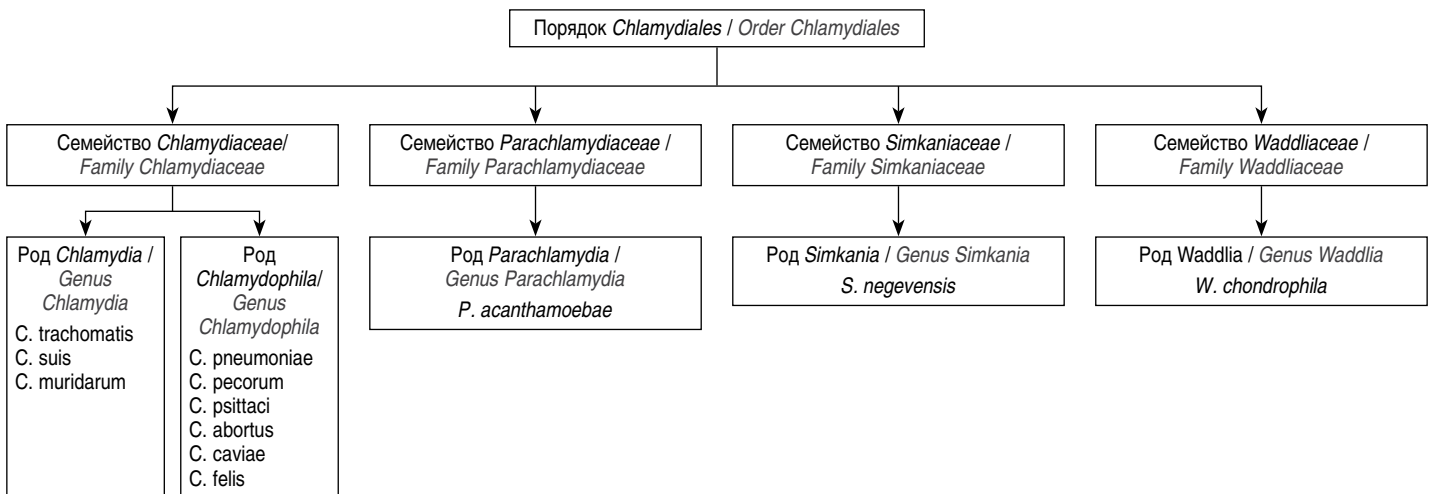


Рис. 2. Современная номенклатура и таксономия хламидий и родственных им микроорганизмов [8].

Fig. 2. Modern nomenclature and taxonomy of Chlamydia and allied microorganisms [8].

Таблица 1. Антигены хламидий [15, 16].

Table 1. Chlamydia antigens [15, 16].

Антиген / Antigen	Химический состав / Chemical composition	Примечание / Note
Родоспецифический – общий для всех видов хламидий (в т.ч. <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> ) / Genus-specific – common for all <i>Chlamydia</i> species (incl. <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> )	ЛПС / LPS	Три разных антигенных домена / Three different antigen domains
Видоспецифический – различен для всех видов хламидий (в т.ч. <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> ) / Species-specific – different for all <i>Chlamydia</i> species (incl. <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> )	Белки / Proteins	MOMP – main outer membrane protein – основной белок наружной мембраны 40 кДа (домены VD1 и VD3) / MOMP – main outer membrane protein – 40 kDa (domains VD1 and VD3) OMP2 – outer membrane protein 2 – белок наружной мембраны второго типа 60 кДа / OMP2 – outer membrane protein 2 – 60 kDa Протеин 155 кДа (18 различных компонентов) / Protein 155 kDa (18 different components) Chsp60 – heat shock protein 60 kDa – белок теплового шока хламидий hsp60 / Chsp60 – Chlamydia heat shock protein 60 kDa – hsp60 Эпитопы в MOMP (40 кДа) / Epitopes in MOMP (40 kDa)
Типоспецифический – различен для сероваров <i>Chlamydia trachomatis</i> / Type-specific – different for <i>Chlamydia trachomatis</i> serovars	Белки / Proteins	Эпитопы в протеине 30 кДа (у серотипов А и В) / Epitopes in protein 30 kDa (in serotypes A and B)

отложено до получения достаточной информации о новых группах хламидий» [9].

*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, обладающие 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 урогенитального тракта. Хламидии не входят в состав нормальной микрофлоры, и их обнаружение указывает на наличие инфекционного процесса [10].

Развитие хронической хламидийной инфекции у мужчин зависит в большей степени от адаптационных возможностей

патогена, которые, в свою очередь, определяются его уникальными биологическими свойствами: 1) особенностью антигенного состава клеточной стенки; 2) уникальным жизненным циклом хламидий (48–72 ч) с чередованием элементарных и ретикулярных телец, а также с L-подобной трансформацией и образованием aberrantных форм; 3) ингибированием хламидиями слияния фагосом с лизосомами; 4) антиапоптозным эффектом; 5) мутагенным эффектом; 6) угнетением факторов иммунной защиты и возникновением иммунопатологических реакций [11–14].

При анализе антигенного строения хламидии различают родоспецифические, видоспецифические и типоспецифические антигены (табл. 1) [15, 16]. 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 ретикулярных (РТ) и элементарных телец (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 одинаков у всех 15 сероваров *C. trachomatis*, инфицирующих людей. Типоспецифические антигены являются полипептидами с молекулярной массой от 27 до 37 кДа.

Значительное внимание уделяется изучению основного белка наружной мембраны (MOMP – 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. Антитела класса IgA к Chsp60 доминируют у женщин с первичным бесплодием и у женщин с повторяющимися спонтанными абортми. Кроме MOMP и Chsp60, у хламидии идентифицирован outer membrane

Таблица 2. Эндогенные факторы формирования aberrantных форм хламидий [13, 24–28]  
 Table 2. Endogenous factors of the formation of the aberrant forms of *Chlamydia* [13, 24–28]

Медиатор / Mediator	Эффекты / Effects
Низкие концентрации $\gamma$ -интерферона / Low concentrations of $\gamma$ -interferon	Резкое снижение количества эндогенного триптофана (активация фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, расщепляющего триптофан до N-формилкynуренина); снижает активность рецептора трансферрина и, следовательно, количество внутриклеточного железа / Sharp decrease of the number of endogenous tryptophan (activation of enzyme indoleamine-2,3-dioxygenase oxidizing tryptophan into N-formylkynurenine); decreases the transferrin receptor activity and hence the amount of intracellular iron
ФНО- $\alpha$ / TNF- $\alpha$	Опосредованный путем активации $\beta$ -ИФ (блокирует репродукцию внутриклеточных микроорганизмов путем усиления экспрессии мембранных белков клеток) / Mediated by $\beta$ -IF activation (blocks the reproduction of intracellular microorganisms due to enhancement of the expression of membrane cell proteins)
Дефицит эндогенного триптофана / Deficiency of endogenous tryptophan	Необходим для построения основного белка наружной мембраны (MOMP – main outer membrane protein) / Necessary for building the main outer membrane protein (MOMP)
Дефицит цГМФ и высокое количество цАМФ / Deficiency of cGMP and high amounts of cAMP	Отсутствие активации ферментов, необходимых для дифференциации РТ в ЭТ / Absence of activation of the enzymes required for RB differentiation into EB
Дефицит и/или действие антагонистов $Ca^{2+}$ / Deficiency and/or effect of $Ca^{2+}$ antagonists	Нарушение агрегации эндосомальных вакуолей / Impaired aggregation of endosomal vacuoles
L-изолейцин / L-isoleucine	Эффект, возможно, обусловлен включением продукта метаболизма $\alpha$ -метилбутирила-CoA в синтез жирных кислот <i>C. trachomatis</i> с последующим встраиванием «чужих» триглицеридов в клеточную мембрану, приводящим к ее дестабилизации / The effect might be conditioned by inclusion of the $\alpha$ -methylbutyl-CoA metabolism product in the synthesis of <i>C. trachomatis</i> fatty acids with subsequent embedding of «alien» triglycerides in the cell membrane, resulting in its destabilisation
Цистеин / Cysteine	Незаменимая аминокислота, контролирующая дифференциацию РТ в ЭТ. Ее дефицит приводит к уменьшению числа дисульфидных мостиков – факторов прочности клеточной стенки / Essential amino acid, controlling RB differentiation into EB. Its deficiency leads to a decreased number of disulphide bridges – cellular wall strength factors
Эстрогены / Estrogens	Влияют на 151 ген, включенный в липидный и нуклеотидный метаболизм; регулируют 6 генов ( <i>omcB</i> , <i>trpB</i> , <i>cydA</i> , <i>cydB</i> , <i>pyk</i> и <i>yggV</i> ), отвечающих за стрессорный ответ / Influence 151 genes involved in lipid and nucleotide metabolism; regulates 6 genes ( <i>omcB</i> , <i>trpB</i> , <i>cydA</i> , <i>cydB</i> , <i>pyk</i> and <i>yggV</i> ), responsible for stress response
Прогестерон / Progesterone	Участвует в регуляции энергетического метаболизма патогена / Participates in regulation of energy metabolism of pathogen

protein – белок наружной мембраны. Как и у других грам-отрицательных бактерий, в клеточной стенке хламидии содержатся липополисахариды (ЛПС), представляющие собой один из основных родоспецифических антигенов микроорганизма.

Жизненный цикл хламидий уникален. Он включает в себя последовательную смену двух высокоспециализированных форм, адаптированных для внутри- и внеклеточного существования [17]. Элементарные тельца прикрепляются к чувствительным клеткам и поглощаются ими с формированием внутриклеточной вакуоли. ЭТ реорганизуются в метаболически активные неинфекционные внутриклеточные формы – ретикулярные тельца, проходя стадию промежуточных телец 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 [18]. 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. Морфологические и метаболические свойства хламидий обусловлены их адаптацией к условиям вне- и внутриклеточного существования. Специфическим защитным механизмом хламидий является ингибирование слияния фагосом с лизосомами [19]. Во включении, содержащем живые *C. trachomatis* L2, не происходит закисления содержимого фагосомы, и pH остается равным 6,0 в течение 12 ч после его формирования [20].

Уникальным свойством хламидий, во многом определяющим течение инфекции и влияющим на результаты проводимой антибактериальной терапии, является образование aberrantных (персистентных) форм [11, 13]. Необходимо отметить, что названия «персистентная форма» или «персистентные тельца» не совсем корректны, т.к. феномен персистенции при хламидиозе определяется не только данной формой патогена, но и наличием элементарных и ретикулярных телец. Наличие морфологически измененных форм хламидий при персистирующей инфекции было доказано многими авторами [21–24].

Факторы, способствующие образованию aberrantных форм хламидий, можно подразделить на экзогенные и эндогенные. Из экзогенных известны следующие: 1) применение малых доз антибиотиков; 2) использование неадекватных доз иммуномодуляторов; 3) воздействие препаратов половых стероидов – прогестинов и эстрогенов; 4) создание дефицитной по аминокислотам культуральной среды [24, 25].

Известные эндогенные факторы, приводящие к формированию aberrantных форм хламидий представлены в табл. 2 [13, 24, 26]. Основным 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.

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 патогена. Наибольшее внимание исследователей привлекают интерферон-гамма (ИФ- $\gamma$ ), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ). Хламидии были среди первых возбудителей невирусной природы, которые изучались в качестве индукторов интерферона. 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 [29]. 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 [27, 30].

Также было показано, что для выживания и репродукции хламидий необходимо железо [31]. ИФ- $\gamma$  снижает активность рецептора трансферрина, который регулирует доставку железа в клетку, и тем самым снижает количество внутриклеточного железа, что ограничивает рост хламидий и превращает их в аномальные формы [28].

При индуцированной пенициллином персистирующей инфекции из инфицированных клеток происходит выделение Chsp60 [32]. После очистки этот белок вызывает развитие гиперчувствительности замедленного типа у иммунных морских свинок. Если секреция Chsp60 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 в организме хозяина [33].

Другие цитокины (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1) также могут индуцировать изменения жизненного цикла хламидий и способствовать возникновению персистенции [34]. Факторы, влияющие на активность клетки-хозяина, такие как цАМФ, цГМФ, кальций, также могут индуцировать развитие персистенции *in vitro* [35].

На примере хламидийной инфекции показано непосредственное влияние гормонов (совместно с цитокинами) на бактериальную клетку (в том числе на ее геном), приводящее к персистенции хламидий с образованием aberrантных форм. Эстрогены и прогестерон вызывают значительный сдвиг в экспрессии генов самих хламидий (25% транскриптом). При этом эстрадиол имел влияние на 151 ген, включенных в липидный и нуклеотидный метаболизм; регулировал 6 генов (*omcB*, *trpB*, *cydA*, *cydB*, *pyk* и *yggV*), отвечающих за стрессорный ответ (аналогичный имеющемуся при образовании aberrантных форм); морфологические изменения были характерны для персистенции хламидий. Прогестерон оказывал регуляцию энергетического метаболизма патогенов [25].

Одним из механизмов выживания хламидий в клетке хозяина оказалась их способность регулировать апоптоз как мощный и важнейший биологический феномен естественной профилактики раковых и других злокачественных новообразований [36]. Актуальность изучения механизмов апоптоза определяется взаимосвязью нарушения регуляции процесса запрограммированной гибели клеток с большин-

ством заболеваний. Прежде всего это онкологические заболевания, аутоиммунные и нейротрофические нарушения, некоторые заболевания крови [36, 37]. Нарушение процесса апоптоза играет важную роль в развитии СПИДа, а также в патогенезе вирусных заболеваний, вызванных аденовирусами, вирусами гриппа, герпес-вирусами [38]. Применительно к инфекционной патологии, обусловленной бактериальными патогенами, апоптоз выполняет функцию защиты макроорганизма. Гибель инфицированных клеток с последующей элиминацией разрушенных клеток и микроорганизмов клетками иммунной системы позволяет предотвратить распространение инфекционного процесса.

Антиапоптотная активность хламидий, по-видимому, была закреплена в процессе эволюции как фактор патогенности. Исследования последнего времени дают основания предполагать, что хламидии используют различные механизмы управления клеточной гибелью, которые работают на нескольких этапах проведения апоптотного сигнала. В экспериментах *in vitro* на различных клеточных моделях было показано, что хламидии защищают эпителиальные клетки, моноциты/макрофага от апоптоза, индуцированного как внешними, так и внутренними сигналами. Показано, что блокирование апоптоза происходит как при продуктивной, так и при персистентной инфекции, что и определяет ее хронизацию. Исследованиями последних лет установлено, что *C. trachomatis* на внеклеточной стадии жизненного цикла вызывает активацию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B посредством взаимодействия элементарных телец с рецепторным комплексом TLR4/MD2/CD14 на мембране эукариотической клетки. *C. trachomatis* подавляет активность одного из ключевых регуляторов апоптоза – белка p53 – на этапе активного внутриклеточного развития патогена. Это приводит к ингибированию патогеном p53-зависимого апоптоза. В свою очередь, активность белка p53 негативно влияла на развитие хламидийной инфекции в культуре клеток. Показано, что инфекция, вызванная *C. trachomatis*, на ранних этапах жизненного цикла активирует основной эндогенный путь выживания клетки, опосредованный активностью протеинкиназы-B [39].

Некоторыми авторами было установлено, что ингибирование хламидиями апоптоза происходит по крайней мере на двух этапах сигнального пути – на этапе выхода цитохрома C из митохондрий (его блокирование за счет взаимодействия Chsp60 с Bax или Bak), а также на этапе реализации каспазного каскада (его блокирование за счет взаимодействия Chsp60 с расщепленной каспазой-3 в цитоплазме) [40, 41].

Хламидии, взаимодействуя с клеткой хозяина, могут приводить к повреждению ДНК и онкотрансформации. В результате острой или хронической инфекции возникают разрывы двухцепочечных ДНК и подавление механизмов их репарации. При этом возникает деградация супрессора опухоли p53 и снижается активность белков-трансдукторов. Все это приводит к нарушению высокоточного восстановления поврежденной ДНК эукариотической клетки с помощью гомологичной рекомбинации и к восстановлению с помощью негомологичного присоединения концевых участков ДНК в разрывах. Это способствует пролиферации инфицирован-



ных клеток и подавлению индукторов апоптоза, несмотря на непоправимое повреждение их генома. При этом дополнительно способствуют пролиферации клеток, несущих поврежденную ДНК, митогенные сигналы (через митоген-активированный белок MAPK (mitogen-activated protein) и фосфоинозитид-3-киназу PI3K (phosphoinositide-3-kinase)), индуцированные бактериальными патогенами. При хроническом воспалительном процессе высвобождаются медиаторы, также способствующие трансформации клеток и прогрессированию опухолевого процесса в окружающих тканях. Хламидии и другие условно-патогенные бактерии могут нарушать состав эндогенной микробиоты, способствуя размножению генотоксических штаммов, что дополнительно поддерживает туморогенную трансформацию [42].

Имеются данные, свидетельствующие о важной роли в патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза, наряду с влиянием бактериальных факторов, иммунного ответа на хламидийные антигены [43]. Хламидийная инфекция верхних отделов половых путей коррелирует с определенными вариантами MOMP *C. trachomatis* [44]. Ведущую роль в патогенезе персистирующей хламидийной инфекции играют иммунопатологические механизмы [26].

В патогенезе хламидийной инфекции наиболее значимой является внутриклеточная репликация хламидий внутри эпителиоцитов, ретикулоэндотелия, лейкоцитов, моноцитов, макрофагов, фибробластов тропных органов. Особое место в распространении хламидий занимают моноциты, которые после своей миграции в различные органы (суставы, сосуды, сердце, печень и др.) превращаются в тканевые макрофаги, содержащие персистирующие формы патогена. При этом имеет место непосредственно повреждающее воздействие возбудителя на эпителиальные клетки гидролитическими лизосомальными ферментами, выбрасываемыми из инфицированных клеток в период его размножения или за счет токсического влияния продуктов аутолиза разрушенных клеток. Возникает воспалительная реакция в органах мочеполовой и других систем в ответ на *C. trachomatis* и на разрушенные в процессе их размножения клетки макроорганизма. При хронической персистирующей хламидийной инфекции возникают аутоиммунные реакции и очаги фиброза [45, 46].

Источник заражения – инфицированный человек с латентной, манифестной или субклинической формой инфекции. Хламидии тропны к цилиндрическому и призматическому эпителию, поэтому в первую очередь поражаются эпителиальные клетки мочеполовых органов, прямой кишки, конъюнктивы глаза, задней стенки глотки, эпителиальные и эпителиоидные клетки различных органов, клетки ретикулоэндотелия, лейкоциты, моноциты, макрофаги. Внедрение хламидий в клетку происходит путем эндоцитобиоза, при этом участки плазмалеммы с адсорбированными на них ЭТ инвагинируются в цитоплазму с образованием фагоцитарных вакуолей (эндосом). Доказана возможность персистирования хламидий в эпителиальных клетках и фибробластах инфицированных слизистых оболочек. Поглощаясь периферическими моноцитами, хламидии распространяются по всему организму. Моноциты оседают в тканях и превращаются в тканевые макрофаги (в суставах, сосудах, в области

сердца), которые могут сохранять жизнеспособность в течение нескольких месяцев. Являясь при этом антигенным стимулятором, хламидии способствуют образованию фиброзных гранулем в здоровой ткани [45].

В месте первичного очага возникают отек и гиперемия слизистых оболочек, нарушается целостность эпителиального слоя с частичной десквамацией эпителия, определяется лимфоидная субэпителиальная и более глубокая инфильтрация, формируется воспалительный экссудат, возникают функциональные нарушения. Освобождаясь из клеток, хламидии вызывают образование специфических антител (s-IgA), поэтому важная роль в течении урогенитального хламидиоза принадлежит иммунной системе.

При инфицировании антигенпредставляющие клетки, такие как макрофаги и дендритные клетки, секвестрируются в месте заражения, где они начинают выделять провоспалительные цитокины, такие как ИФ- $\gamma$  и ИЛ-12. Хемокины, в свою очередь, активируют естественные киллеры и индуцируют созревание Т-клеток в CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-клетки. CD4<sup>+</sup> Т-клетки продолжают формировать Т-хелперные клетки 1-го и 2-го типа (Th1, Th2). Th1-клетки взаимодействуют с В-клетками через Т-клеточный рецептор и основной комплекс гистосовместимости для продуцирования антител против хламидийной инфекции [47].

Иммунный ответ при хламидийной инфекции формируется преимущественно по Т1-хелперному типу и на начальном этапе презентуется MOMP *C. trachomatis*. Ему принадлежит решающая роль в элиминации возбудителя [48].

Продуктами активации Т-хелперного звена являются ИЛ-2 – истинный Т-клеточный лимфокин (индуктор), стимулирующий пролиферацию клонов Т-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 [49].

Наравне с активацией Т1-хелперного звена также идет выработка большого количества цитокинов в макрофагах с последующей активацией «респираторного взрыва». Но выбрасываемые при этом свободные радикалы не способны повредить «жесткую» клеточную стенку ЭТ и РТ *C. trachomatis*, прочность которой обеспечивается за счет антиоксидантной роли дисульфидных (-S-S-) связей между структурными белками MOMP. 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 ИФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1. Однако при УГХИ имеет место снижение фагоцитарной активности полинуклеаров крови и макрофагов (увеличение экспрессии рецепторов к ИЛ-10), снижение продукции интерферона- $\gamma$  (ИФ, ЕК, Th1), угнетение Th1-иммунного ответа и переключение на Th2-иммунный ответ (снижение экспрессии рецепторов к ИЛ-2, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ ). Гуморальный иммунный ответ при

урогенитальном хламидиозе направлен против варибельных поверхностно расположенных доменов MOMP (увеличение экспрессии рецепторов к ИЛ-1 $\beta$ , -4, -6, -8, -10): выработка при свежем процессе специфических циркулирующих IgM, при хроническом – специфических циркулирующих IgG и IgA, а также специфических секреторных IgA (sIgA). При хронизации инфекции развивается аутоиммунный процесс (с участием антител к Chsp-60). Высокие дозы ИФ- $\gamma$  полностью ингибируют рост хламидий, низкие, наоборот, индуцируют развитие морфологически aberrантных форм включений [50].

Показано, что клинические проявления хламидийной инфекции коррелируют с наличием антител к белку теплового шока *C. trachomatis* [51]. Хламидии, 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 (дополнительно к физиологической роли в укладке белков) распознавания миелоидными клетками внеклеточного hsp60, что, в свою очередь, может приводит к продукции провоспалительных цитокинов, как это бывает с липополисахаридами [52]. Аналогичным эффектом обладает и хламидийный Chsp60, который имеет специфические иммунологические свойства [53]. Аминокислотная последовательность этого белка высоко консервативна и на 48% гомологична последовательности аминокислот аналогично белка человека.

Chsp60 играет важную роль в иммунопатогенезе персистирующей инфекции и поддержании постоянной воспалительной реакции [54]. Он ведет к антигенной перегрузке организма и запуску вторичного гуморального ответа с гиперпродукцией IgG и IgA; активации реакции гиперчувствительности замедленного типа, обуславливая инфильтрацию слизистых оболочек лимфоцитами и моноцитами; стимуляции запуска аутоиммунного перекрестного ответа, так как является подобием белков эукариот; эффекту теплового шока у клетки-хозяина, стимуляции развития стресс-реакции у микроорганизма, проявлением которой является остановка клеточного цикла на стадии РТ [51, 55].

Клинические симптомы хламидийной инфекции, как правило, появляются после инкубационного периода, составляющего в среднем от 10 до 30 дней [56]. Однако определить момент инфицирования у большинства мужчин не представляется возможным из-за скудных клинических проявлений, особенно при латентной форме инфекции (до 50% случаев у мужчин) [47, 57]. В этой связи нельзя не согласиться с мнением о том, что выделение острого и хронического хламидиоза (продолжительность заболевания более двух месяцев) представляется условным [56]. Развитие инфекционного процесса связано с проникновением и размножением возбудителя в эпителиальных клетках слизистой оболочки уrogenитального тракта. Возбудитель, активно внедряясь через биомембрану клетки хозяина, подавляет ее защитные реакции и перестраивает метаболизм в выгодную для себя сторону.

Клиническая картина и репродуктивные нарушения у мужчин при УГХИ зависят от поражения хламидиями уре-

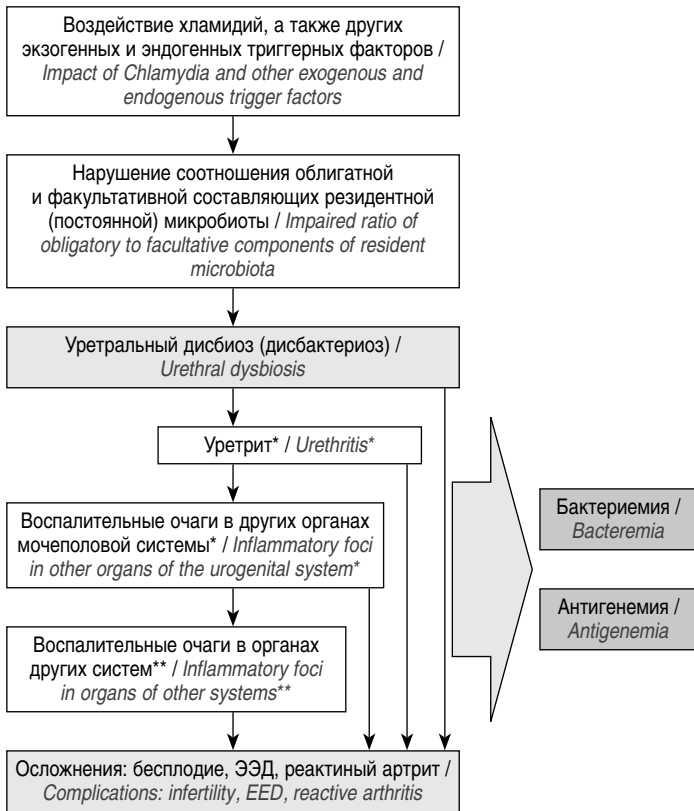
тры и внутренних половых органов (яичек с придатками, семявыносящих протоков, семенных пузырьков, предстательной железы) путем формирования характерных воспалительных очагов. При этом основными причинами бесплодия у мужчин при инфекционной патологии являются количественные и качественные нарушения эякулята (тестикулярные и посттестикулярные нарушения), а также невозможность осуществления полового акта (эректильная и/или эякуляторная дисфункция) [7, 58]. Патогенез бесплодия у мужчин при хламидийной инфекции формируется за счет возникновения воспалительных очагов, образования антиспермальных антител, повреждения сперматозоидов экзо- и эндотоксинами патогена, а также за счет фрагментации ДНК сперматозоидов [47].

Тестикулярные нарушения формируются за счет орхита и включают повреждение клеток герминативного эпителия и интерстиция. При этом вовлекается в воспалительный процесс герминативный эпителий, что приводит к нарушению сперматогенеза за счет нарушения аутокринных механизмов и рецепции к фолликулостимулирующему гормону (снижается количество и качество сперматозоидов). Также вовлекаются в воспалительный процесс интерстициальные клетки Лейдига, что нарушает рецепцию к ЛГ и снижает выработку тестостерона. В этом случае формируется гипергонадотропный гипогонадизм, который сопровождается снижением количества и качества сперматозоидов. Повреждаются сами сперматозоиды со снижением их качества в виде терато- и астенозооспермии: а) факторами патогенности патогенов; б) за счет возникновения аутоиммунных реакций при непосредственном участии патогенов [47].

Посттестикулярные нарушения формируются за счет воспалительного процесса в других органах репродуктивной системы: в придатках яичка, семявыносящих протоках, семенных пузырьках и предстательной железе [47, 59]. При этом повреждаются семявыносящие протоки за счет рубцового процесса и формируется их непроходимость с ухудшением количественных показателей сперматозоидов, а также повреждаются непосредственно сами сперматозоиды факторами патогенности микроорганизмов и за счет аутоиммунных реакций; ухудшаются характеристики семенной плазмы за счет снижения качества экскретов семенных пузырьков и предстательной железы.

В формировании воспалительных очагов, кроме *C. trachomatis*, нередко принимают участие другие патогены – представители экзогенной и эндогенной инфекции. Из экзогенных патогенов – это *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*. Но наиболее многочисленной является эндогенная бактериальная условно-патогенная микробиота и вирусная инфекция (ВПГ-1 и ВПГ-1). В данном случае дисбиоз, как начальный этап инфекционного процесса у мужчин, можно представить в виде уменьшения количества *Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, коагулазоотрицательных *Staphylococcus spp.* и увеличения других условно-патогенных бактерий [60].

Поэтому нередко возникновение и характер воспалительных очагов в мочеполовой системе у мужчин зависят от наличия хламидий в половых путях, что (наряду с другими триггерными факторами) активизирует вирусную инфекцию и

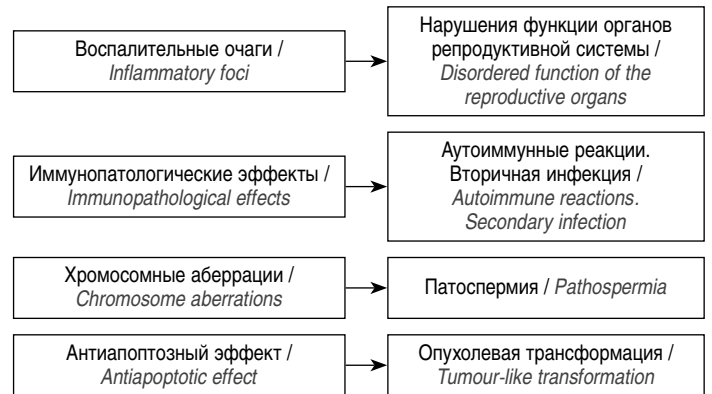


**Рис. 3. Этапность формирования урогенитальной хламидийно-эндогенной инфекции у мужчин.**  
 \*местная, негенерализованная ЭИ; \*\*генерализованная ЭИ; ЭЭД – эректильно-эякуляторная дисфункция  
 Fig. 3. Stages of the formation of urogenital Chlamydia endogenous infection in men.  
 \*local, nongeneralised EI; \*\*generalised EI; EED – erectile-ejaculatory dysfunction.

запускает дисбиотический процесс (вариант экзо-эндогенной микст-инфекции). Формирование урогенитальной хламидийно-эндогенной инфекции у мужчин (рис. 3) можно представить в виде каскада последовательных событий с формированием дисбиоза и воспалительных очагов сначала в органах мочевыделительной системы, а затем в органах других систем с возникновением системного инфекционного процесса. На любом из этих этапов происходит распространение патогенов и их антигенов (токсинов) каналикулярным, гематогенным и лимфогенным путем с возникновением различных осложнений [61–64].

На фоне снижения колонизационной резистентности биотопов урогенитального тракта мужчины, нарушения его местного иммунитета, а также реализации персистентных свойств патогенных микроорганизмов формируется хроническое воспаление в органах репродуктивной системы как последующий этап (после дисбиоза) экзогенно-эндогенной инфекции. В результате вышеуказанного инфекционного процесса нарушается эндокринная функция половых желез, угнетается функциональная активность сперматозоидов, нарушается сперматогенез и секреторная функция половых желез, что приводит к формированию бесплодия [58, 61, 65].

Таким образом, патологические эффекты хламидий и их антигенов у мужчин, имеющие значение в формировании



**Рис. 4. Патологические эффекты хламидий и их антигенов у мужчин [58].**  
 Fig. 4. Pathological effects of Chlamydia and their antigens in men [58].

репродуктивных нарушений, можно представить в виде следующих патогенетических параллелей (рис. 4).

Особые сложности возникают при диагностике персистирующей хламидийной инфекции. Метод культуры клеток малоэффективен, так как в одном пассаже в культуре клеток хламидии при персистирующей инфекции, как правило, не выделяются вследствие неинфекционности и непродуктивности aberrантных включений [17, 66]. Только при многократном перевивании в связи со снятием влияния факторов персистенции может наступить реверсия микроорганизмов с образованием типичных ЭТ и РТ.

В последние годы большое внимание уделяется определению Chsp60, а также специфических к нему антител. Однако доказана его 50%-я гомология с таким же белком человека – hsp60, который является мембранным белком стрессового клеточного ответа и синтезируется в ответ на различные физические, химические и физиологические воздействия. У человека в норме он входит в состав митохондрий и отвечает за сборку, транспорт и регуляцию АТФазной активности. Экспрессировать hsp60 способны также все бактерии и другие клетки в процессе своего нормального функционирования. Поэтому определение самого Chsp60 и антител к нему малоспецифично. Хотя вследствие почти 50%-й гомологии с таким же белком человека он индуцирует образование специфических антител и состояние гиперчувствительности замедленного типа [26, 43].

Самым перспективным методом детекции aberrантных (некультивируемых) форм бактерий (в т.ч. хламидий) в последнее время стал молекулярно-генетический на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР, real-time ПЦР), обладающий высокой аналитической чувствительностью и специфичностью [14, 67–69]. Он позволяет выявлять уникальную для искомого микроорганизма нуклеотидную последовательность, присутствующую в исследуемом образце в минимальном количестве и не поддающуюся обнаружению другими методами. При использовании ПЦР можно многократно (в  $10^6$ – $10^8$  раз) размножить или амплифицировать эту последовательность. Методический подход на основе ПЦР дает возможность обойти основную трудность, связанную с тестированием находящихся в некультивируемом состоянии бактерий, так как их размножение можно заменить



амплификацией видоспецифичного для данной бактерии фрагмента ДНК.

Однако часть исследователей считают не вполне правомочным использование метода классической ПЦР для выявления некультивируемых форм бактерий из-за возможности индикации не только жизнеспособных некультивируемых клеток, но и мертвых, содержащих генетический материал. Маркером присутствия и жизнеспособности бактерий в этом случае служит короткоживущая специфическая рибосомальная молекула и-РНК (рРНК) заведомо экспрессирующегося в некультивируемых формах известного исследователю гена. Определяется с помощью NASBA Real-time (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification). По наличию в полученном из образца препарате суммарной рРНК можно судить о его активности, а следовательно, и о жизнеспособности искомых бактерий [16, 70, 71].

Таким образом, теоретически лабораторным подтверждением наличия активно колонизирующегося патогена при персистирующей хламидийной инфекции с присутствием aberrantных форм может быть сочетание обнаружения фрагментов ДНК в ПЦР (real-time ПЦР) и и-РНК хламидий в рибосомах (в NASBA и NASBA Real-time). При наличии неколонизирующегося патогена (инфекция в виде aberrantных форм патогена) – положительная ПЦР при отрицательной NASBA. Однако и в данном случае также не исключается определение нежизнеспособных хламидий.

Представленный материал свидетельствует о том, что из прямых методов, существующих в настоящее время для идентификации хламидий, наиболее применимыми являются методы амплификации нуклеиновых кислот, обладающие наибольшей аналитической чувствительностью и специфичностью, замена которых другими прямыми тестами является неоправданной по вышеуказанной причине (табл. 3).

Однако в клинической практике чаще встречаются осложненные формы хламидийной инфекции в виде развития бесплодия, реактивного артрита, когда возбудитель находится во внутренних половых органах (предстательной железе, яичках, семенных пузырьках), не попадает в соскобный материал из-за отсутствия в мужской уретре и в связи с этим не может быть идентифицирован даже такими высокочувствительными и высокоспецифичными методами, как МАНК (при этом диагностическая чувствительность МАНК не выше 4% при их высокой аналитической чувствительности – 90–100%) [5, 72]. В этом случае предпочтение отдается косвенным (серологическим) тестам, что обозначено в подразделе 5.6.3 Рекомендаций ВОЗ [16]. Нередко при парной постановке прямого и косвенного тестов положительный результат получается исключительно по серологическому исследованию при отрицательном ПЦР, что отражает общие закономерности формирования иммунного ответа при данном инфекционном процессе и подтверждает недоступность возбудителя для исследования при восходящей инфекции [10, 12, 73]. В этом случае можно провести аналогию со многими инфекциями (герпетическая, сифилис и т.д.), при которых на начальном этапе формируется первичный аффект, а затем – за счет вирусемии и бактериемии – развивается генерализованная инфекция с проникновением возбудителя в различные внутренние органы [74]. В этом случае

Таблица 3. Аналитическая чувствительность и специфичность прямых методов диагностики УГХ, % [14]  
 Table 3. Analytic sensitivity and specificity of direct methods of diagnosing urogenital Chlamydia infection, % [14]

Методы / Methods	Чувствительность / Sensitivity	Специфичность / Specificity
Микроскопический / Microscopic	5–30	10–20
Культуральный / Culture	60–90	100
ПИФ, НИФ / direct immunofluorescence (DIF) indirect immunofluorescence (IIF)	50–90	85–99
ИФА (определение АГ) / ELISA (Ag detection)	20–85	80–97
ПЦР / PCR	90–98	98–100
NASBA / NASBA	98–100	99–100

первичный аффект теряет свое значение как резервуар патогена, и в связи с этим имеет место достаточно низкая выявляемость возбудителя методами амплификации нуклеиновых кислот (из-за их низкой диагностической чувствительности) и отсутствует корреляция полученных результатов исследований с клинической проблематикой. В то же время специфические серологические тесты нередко объясняют клиническую ситуацию, их результаты коррелируют с клиническими проявлениями инфекции и ее осложнениями, а проведенное с их учетом лечение обеспечивает удовлетворительную клиническую эффективность [5, 75–81].

Однако при проведении серологических исследований необходимо учитывать следующие важные моменты: 1) не всегда при хламидийной инфекции имеет место определяемый серологическими тестами адекватный Th2-иммунный ответ; особенно это проявляется диссонансом при положительных результатах у половых партнеров внутри семейных пар; 2) серологические тесты могут быть информативны только в случае их первичного проведения (до антибиотикотерапии); после лечения интерпретировать их результаты становится достаточно сложно; 3) достоверность результатов во многом определяется качеством применяемых тест-систем, которое, в свою очередь, зависит от особенностей технологического процесса по синтезу или очистке используемого антигена: крайне необходимо применять характерный только для *C. trachomatis* видоспецифический белковый антиген, не дающий перекрестных реакций с антителами против антигенов других видов хламидий семейства *Chlamydiaceae* (из рода *Chlamydia* и рода *Chlamydophila*); в качестве конъюгата чрезвычайно важно применять фосфатазностелочной, который на порядок чувствительней пероксидазного [6, 7]. Однако большинство используемых в России отечественных тест-систем, как и многие зарубежные тест-системы, разрешенные к применению в нашей стране, не отвечают указанным требованиям. Кроме того, в инструкциях к ним эти принципиальные позиции чаще всего умалчиваются и не освещаются производителем.

Таким образом, для успешной диагностики осложненной хламидийной инфекции необходимо применять одновременно два метода – МАНК (ПЦР, NASBA) и серологический тест [16]. Однако отдавать предпочтение какому-либо из выше указанных тестов с учетом характера инфекционного процесса (свежая или хроническая осложненная инфекция) часто не представляется возможным из-за сложности его

оценки. Необходимо помнить о том, что большинство пациентов обращаются уже при наличии осложненной хламидийной инфекции, при которой МАНК может давать ложноотрицательные результаты. Использование серологических тестов при восходящей хламидийной инфекции наиболее информативно в тех случаях, когда диагноз устанавливается впервые и отсутствует упоминание о лечении данной инфекции в анамнезе. Однако применение серологических тестов должно быть крайне избирательным с учетом качества используемых антигена и конъюгата.

Имеет большое значение также констатация сочетающейся с хламидиозом эндогенной бактериальной инфекции. Традиционным методом на сегодня является бактериологический посев эякулята с определением количественного показателя обсемененности половых путей условными патогенами. Однако внедряющийся в последние годы в практическое здравоохранение метод ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (Андрофлор) имеет свои преимущества, в частности, возможность более точной идентификации анаэробной микрофлоры и других условных патогенов репродуктивного тракта мужчин. Единственным и существенным недостатком этого метода является отсутствие количественной нормативной базы для определения дисбиотического процесса в мужской уретре и эякуляте. Представленные в официальной инструкции к Андрофлору показатели нормоценоза биотопов мужского полового тракта не корректны, т.к. к нормофлоре причисляются те представители родов *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, которые являются условными патогенами (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и другие) и могут вызывать эндогенную инфекцию с формированием воспалительных очагов [82, 83]. Хотя в настоящее время предпринимаются попытки выработки критериев оценки дисбиотического процесса и определения нормоценоза мужского полового тракта [60, 84].

Сложность лечения хламидийной инфекции связана с особенностями возбудителя и самого инфекционного процесса: 1) уникальный цикл развития возбудителя с возможностью формирования аберрантных 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) нарушения клеточного и гуморального иммунитета.

Принципы лечения персистентной хламидийной инфекции у мужчин должны быть следующие: 1) проведение лечения в специализированных медицинских учреждениях подготовленным врачебным персоналом; 2) обязательно лечение обоих половых партнеров при доказанной хламидийной инфекции у обоих или только у одного из них при наличии хотя бы одного полового контакта пары (в анамнезе) без применения презерватива; 3) лечение хламидийной инфек-

ции 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, инаппарантная 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 – не менее 14 дней непрерывного курса антибактериальной терапии, так как имеется сложность установления и разграничения подострой и хронической инфекции; 6) лечение должно быть комплексным, с применением антибиотиков непрерывным курсом в максимально допустимых дозах; 7) предшествующая антибиотикотерапии иммунотерапия обязательна при доказанной или предполагаемой персистентной инфекции [10].

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 усугублению репродуктивных нарушений.

При лечении таких состояний обычно рекомендуют сочетанную терапию антибиотиками и иммунокорректорами. Результаты исследования М.А.Гомберга с соавт. [11, 85], полученные при лечении более 1000 больных персистирующим хламидиозом, показали, что примерно у 75% из них встречаются различные нарушения в системе иммунитета. 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. Рекомендованные авторами варианты предшествующей назначению антибиотиков иммунотерапии следующие:

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® (интерферон- $\alpha$ 2b) в виде ректальных суппозиториев двумя 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. Рекомендуется применение антибиотика, начиная со второй инъекции циклоферона [11, 85].

В комплексе лечения персистентной урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин в течение многих лет мы применяем комбинацию индуктора интерферона – циклоферона (в виде базовой терапии – 10 инъекций внутримышечно через день) одновременно с препаратами интерферона в течение 20 дней с последующим подключением рекомендованного А.В.Молочковым и соавторами [14] непрерывного курса антибактериальной терапии в течение 14–21 дней. Целесообразность одновременного назначения индуктора интерферона и препарата интерферона заключается в создании гарантированной фоновой лечебной концентрации интерферона даже в случае истощения пула эндогенного интерферона при большой вероятности перестимуляции в связи с применением индукторов. Тем более известно, что при персистирующей хламидийной инфекции имеет

место нарушение иммунорезистентности, в т.ч. ослабление системы интерферона [86]. Иммуносупрессивные эффекты могут быть связаны как с воздействием самих хламидий, так и других инфекционных и неинфекционных факторов (в том числе антибиотикотерапии). Из интерферонов предпочтение необходимо отдать препарату Виферон® – рекомбинантному альфа-2b интерферону в сочетании с антиоксидантами (витамины С и Е). Рекомендованная минимальная эффективная доза при УГХИ – по одному ректальному суппозиторию, содержащему 500 000 МЕ, 2 раза в сутки или по 1 млн МЕ 1 раз в сутки в течение 20 дней. Быстрота действия свечей определяется способом введения препарата. Прямая кишка имеет густую сеть кровеносных сосудов, через которую лекарственное вещество незамедлительно всасывается в кровь.

Включение в состав препарата аскорбиновой кислоты позволяет реализовать очень важные ее свойства. Аскорбиновая кислота (витамин С): 1) выполняет биологические функции восстановителя и кофермента некоторых метаболических процессов; 2) обладает выраженными антиоксидантными свойствами; 3) участвует в процессах регенерации тканей, синтезе стероидных гормонов и др.; 4) усиливает детоксикационную и белковообразовательную функцию в печени за счет активации дыхательных ферментов; 5) участвует в регуляции иммунологических реакций (активирует синтез антител, С3-компонента комплемента, интер-

# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям, начиная с первого дня жизни и будущим мамам – с 14 недели беременности
- ✓ Оригинальная формула препарата, содержащая высокоактивные антиоксиданты, позволяет усилить противовирусную активность и иммуномодулирующее действие интерферона  $\alpha$ -2b.
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



Виферон® помогает:



Блокировать размножение вируса



Защищать здоровые клетки от заражения



Восстанавливать баланс иммунной системы

для медицинских работников и фармацевтов  
P N001142/01 P N000017/01 P N001142/02

комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат

\* Виферон® Мазь – детям с 1 года  
\* Виферон® Суппозитории, Гель



виферон

+7(495) 646 12 19

viferon.su

ферона); 6) повышает фагоцитарную активность и сопротивляемость организма инфекциям.

Аскорбиновая кислота обладает противовоспалительным и, что особенно ценно, противоаллергическим действием, оказывает высокий профилактический и лечебный эффект в высоких и терапевтических дозах.

Витамин Е относится к группе жирорастворимых веществ. Его основная функция – нейтрализация свободных радикалов, вызывающих повреждение клеток и тканей человека. Свойства витамина Е, имеющие важное значение при терапии хламидийной инфекции: 1) витамин является структурным элементом клеточных мембран; 2) обладает антиоксидантными свойствами; 3) регулирует синтез и распад фосфолипидов как при нормальной работе клеток, так и в условиях клеточной активации или при возникновении каких-либо патологических состояний, в том числе при инфекционно-воспалительных заболеваниях; 4) регулирует синтез простагландинов, участвует в работе иммунной системы; 5) косвенно способствует транспорту кислорода к тканям. Кроме того, при участии витамина Е происходит восстановление мембран клеток при воспалительных процессах, что предупреждает разрушение как эндогенного, так и экзогенного интерферона клеточными протеазами. Входящие в состав препарата Виферон® антиоксиданты – токоферола ацетат и аскорбиновая кислота – повышают активность рекомбинантного человеческого ИФ- $\alpha$ -2b в 10–14 раз, что позволяет (по аналогии с вирусной герпетической инфекцией) получить терапевтический эффект при минимальной дозе (у мужчин с УГХИ – 1 000 000 МЕ в сутки 15–20 дней) и тем самым минимизировать побочные эффекты [87–90].

Результаты иммунологического обследования больных на фоне применения препарата Виферон® показали, что после окончания курса терапии наблюдались положительные лабораторные сдвиги, характеризующиеся улучшением показателей функционального состояния макрофагов, нарастанием общего уровня Т-клеток с тенденцией к повышению уровней Т-хелперов и понижению Т-супрессоров и, следовательно, выравниванию их соотношений, а также регистрировалась тенденция к положительной динамике показателей цитокинового профиля. Все это свидетельствует о способности препарата Виферон® к стабилизации всех звеньев иммунной системы, в том числе к стимуляции выработки эндогенного интерферона, что является актуальным при УГХИ [90].

Критерием эффективности терапии УГХИ у мужчин является ликвидация воспалительных очагов в репродуктивной системе и восстановление фертильности (нормализация спермограммы).

## Выводы

Проблема персистентной хламидийной инфекции у мужчин в современной инфектологии и репродуктологии является актуальной и нерешенной как в диагностическом, так и в лечебном аспектах.

Борьба за выживание в организме хозяина формирует у патогена различные механизмы адаптации, которые требуют дальнейшего изучения для разработки новых лечебно-диагностических подходов.

Лечение мужчин с УГХИ требует комплексного подхода с обязательным использованием антибиотиков и препаратов интерферона.

## Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

## Financial support

No financial support has been provided for this work.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. Background review for the 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. Int J STD AIDS. 2015 Nov 24. pii: 0956462415618838. DOI: 10.1177/0956462415618838
2. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64(RR-03):1-137.
3. Centers for Disease Control and Prevention Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2017. MMWR Recomm Rep. 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/std/stats17/default.htm>
4. Рищук СВ, Важбин ЛБ, Ахунова НР, Полянская АА. Презентация Методических рекомендаций ВОЗ по хламидийной инфекции. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). 2014;4:27. / Rishchuk SV, Vazhbin LB, Akhunova NR, Polyanskaya AA. Presentation of the methodological recommendations of the WHO for chlamydial infection. Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN. 2014;4:27.
5. Рищук СВ, Дробченко СН. Лабораторные маркеры урогенитальной хламидийной инфекции при различных вариантах клинических проявлений у женщин и мужчин. Материалы региональной научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в диагностике и лечении кожных заболеваний и инфекций урогенитального тракта». Гродно: ГрГМУ; 2012, с. 107-114. / Rishchuk SV, Drobchenko SN. Laboratory markers of urogenital chlamydial infection in different variants of clinical manifestations in women and men. Proceedings of the Regional Scientific and Practical Conference with International Participation «Innovative technologies in the diagnosis and treatment of skin diseases and infections of the urogenital tract». Grodno, 2012, pp. 107-114. (In Russian).
6. Рищук СВ. Обоснование методических рекомендаций по оптимизации диагностики репродуктивно значимых инфекций у половых пар. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013;3:24. / Rishchuk SV. Obosnovanie metodicheskikh rekomendatsii po optimizatsii diagnostiki reproduktivno znachimykh infektsii u polovykh par. Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN. 2013;3:24. (In Russian).
7. Рищук СВ. Половые инфекции как основная причина ухудшения репродуктивного здоровья семейных пар. Terra Medica. 2013;3(73):5-11. / Rishchuk SV. Genital infections as the main cause deterioration of reproductive health couples. Terra Medica. 2013;3(73):5-11. (In Russian).
8. Эйдельштейн ИА. Фундаментальные изменения в классификации хламидий и родственных им микроорганизмов порядка *Chlamydiales*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 1999;1(1):5-11. / Eidel'shtein IA. Fundamental'nye izmeneniya v klassifikatsii khlamidii i rodstvennykh im mikroorganizmov poryadka *Chlamydiales*. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 1999;1(1):5-11. (In Russian).

9. Everett KD, Bush RM, Andersen AA. Emended description of the order *Chlamydiales*, proposal of *Parachlamydiaceae* fam. nov. and *Simkaniaceae* fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family *Chlamydiaceae*, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. *Int J Syst Bacteriol*. 1999 Apr;49 Pt 2:415-40.
10. Ришчук СВ, Костючек ДФ. Половые пары и половые инфекции. СПб.: Медицинская пресса; 2005. / Rishchuk SV, Kostyuchek DF. Polovye pary i polovye infektsii. St. Petersburg: "Meditsinskaya pressa"; 2005. (In Russian).
11. Гомберг МА. Персистенция хламидийной инфекции. Клинико-морфологическая характеристика, иммунные механизмы развития, терапия. Дисс. М., 2003. / Gomberg MA. Persistentsiya khlamidiinoi infektsii. Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika, immunnye mekhanizmy razvitiya, terapiya. Diss. Moscow, 2003. (In Russian).
12. Ришчук СВ. Клинико-лабораторные аспекты хронических воспалительных заболеваний и дисбиозов у половых партнеров. Дисс. СПб., 2006. / Rishchuk SV. Kliniko-laboratornye aspekty khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevanii i disbiozov u polovyykh partnerov. Diss. St. Petersburg, 2006. (In Russian).
13. Ришчук СВ. Аберрантные формы хламидий как общебиологическая стратегия выживания вида. Особенности диагностики и лечения. *Terra Medica*. 2013;2(72):9-21. / Rishchuk SV. Aberrant forms of chlamydia as a general biological strategy of the species survival. Diagnosis and treatment. *Terra Medica*. 2013;2(72):9-21. (In Russian).
14. 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. / Urogenital'nyi khlamidioz. Edited by A.V.Molochkov, S.V.Murakov, S.A.Popkov. Moscow, 2014. (In Russian).
15. Mardh PA, Oriel D. Genital chlamydial infections. *Chlamydial infections: Cambridge Univ. Press*; 1990, pp. 293-302.
16. 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.
17. Брагина ЕЕ, Дмитриев ГА, Кисина ВИ. Структурно-функциональные особенности жизненного цикла хламидий *in vitro*. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1995;71(6):18-22. / Bragina EE, Dmitriev GA, Kisina VI. Strukturno-funktsional'nye osobennosti zhiznennogo tsikla khlamidii *in vitro*. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 1995;71(6):18-22. (In Russian).
18. Шаткин АА, Бескина СР, Мартынова ВР. Усовершенствование метода культивирования гальпривий (хламидий) в культуре клеток. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1981;1:24-28. / Shatkin AA, Beskina SR, Martynova VR. Uсовершенствование метода культивирования гальпривий (хламидий) в культуре клеток. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1981;1:24-28. (In Russian).
19. Friis RR. Interaction of L cells and *Chlamydia psittaci*: entry of the parasite and host responses to its development. *J. Bacteriol*. 1972;110(2):706-21.
20. Schramm N, Bagnell CR, Wyrick PB. Vesicles containing *Chlamydia trachomatis* serovar L2 remain above pH 6 within HEC-1B cells. *Infect Immun*. 1996 Apr; 64(4):1208-14.
21. Moulder JW, Levy NJ, Zeichner SL, Lee C.K. Attachment defect in mouse fibroblasts (L cells) persistently infected with *Chlamydia psittaci*. *Infect Immun*. 1981;34(1):285-91.
22. Орлова ОЕ, Бескина СЗ, Житова ЕА, Рогачева ИФ. Моделирование персис- тентной хламидийной инфекции в культуре клеток. В кн.: Хламидии (галь- провии) и хламидиозы. Под ред. А.А.Шаткина. М., 1982, с. 17-19. / Orlova OE, Beskina SZ, Zhitova EA, Rogacheva IF. Modelirovanie persistentnoi khlamidiinoi infektsii v kul'ture kletok. In: *Khlamidii (gal'provii) i khlamidiozy*. Edited by A.A.Shatkin. Moscow, 1982, pp. 17-19. (In Russian).
23. Elwell C, Mirrashidi K, Engel J. Chlamydia cell biology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Jun;14(6):385-400. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.30
24. Panzetta ME, Valdivia RH, Saka HA. Chlamydia Persistence: A Survival Strategy to Evade Antimicrobial Effects in vitro and in vivo. *Front Microbiol*. 2018; 12(9):3101.
25. Amirshahi A, Wan C, Beagley K, Latter J, Symonds I, Timms P. Modulation of the *Chlamydia trachomatis* in vitro transcriptome response by the sex hormones- estradiol and progesterone. *BMC Microbiol*. 2011 Jun 25;11:150. DOI: 10.1186/1471- 2180-11-150
26. Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI. Immunoelectron-microscopic quantitation of differential levels of chlamydial proteins in a cell culture model of persistent Chlamydia trachomatis infection. *Infect. Immun*. 1994;62(9):4059-62.
27. Brunham RC, Rey-Ladino J. Immunology of Chlamydia infection: implications for a *Chlamydia trachomatis* vaccine. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(2):149-61. DOI: 10.1038/nri1551
28. Ryu SY, Jeong KS, Kang BN, Park SJ, Yoon WK, Kim SH, et al. Modulation of transferrin synthesis, transferrin receptor expression, iNOS expression and NO production in mouse macrophages by cytokines, either alone or in combination. *Anticancer Res*. 2000;20:3331-8.
29. Beatty WL, Byrne GI, Morrison RP. Morphologic and antigenic characterization of interferon gamma-mediated persistent *Chlamydia trachomatis* infection *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 May 1;90(9):3998-4002.
30. Leonhardt RM, Lee SJ, Kavathas PB, Cresswell P. Severe tryptophan starvation blocks onset of conventional persistence and reduces reactivation of *Chlamydia trachomatis*. *Infect Immun*. 2007 Nov;75(11):5105-17. DOI: 10.1128/IAI.00668-07
31. Dill BD, Dessus-Babus S, Raulston JE. Identification of iron-responsive proteins expressed by *Chlamydia trachomatis* reticulate bodies during intracellular growth. *Microbiology*. 2009 Jan;155(Pt 1):210-9. DOI: 10.1099/mic.0.022731-0
32. Morrison RP, Belland RJ, Lyng K, Caldwell HD. Chlamydial disease pathogenesis. The 57-kD chlamydial hypersensitivity antigen is a stressresponse protein. *J Exp Med*. 1989;170(4):1271-83.
33. Beatty WL, Belanger TA, Desai AA, Morrison RP, Byrne GI. Tryptophan depletion as a mechanism of gamma interferon-mediated chlamydial persistence. *Infect Immun*. 1994;62(9):3705-11.
34. Carlin JM, Weller JB. Potentiation of interferon-mediated inhibition of Chlamydia infection by interleukin-1 in human macrophage cultures. *Infect Immun*. 1995;63(5):1870-5.
35. Shaikin-Kestenbaum R, Winikoff Y, Kol R, Chaimovitz C, Sarov I. Inhibition of growth of *Chlamydia trachomatis* by the calcium antagonist verapamil. *J Gen Microbiol*. 1989;135(6):1619-23.
36. Мазурик ВК. Успехи в изучении механизмов регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза при участии белка и гена p53 – первый шаг на пути к предсказываемой революции в лабораторной медицине XXI века. *Лабораторная медицина*. 2001;4:33-43. / Mazurik VK. Uspekhi v izuchenii mekhanizmov regulyatsii kletochnoho tsikla, reparatsii DNK i apoptoza pri uchastii belka i gena p53 – pervyi shag na puti k predskazyvaemoi revolyutsii v laboratornoi meditsine XXI veka. *Laboratornaya meditsina*. 2001;4:33-43. (In Russian).
37. Jacobson MD, Weil M, Raff MC. Programmed cell death in animal development. *Cell*. 1997;88:347-354.
38. O'Connor L, Huang DC, O'Reilly LA, Strasser A. Apoptosis and cell division. *Curr Opin Cell Biol*. 2000;12:257-263.
39. Борцов ПА. Антиапоптозные белки-мишени для поиска новых антихламидийных препаратов. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010. / Bortsov P.A. Antiapoptoznye belki-misheni dlya poiska novykh antikhlamidiinykh preparatov. Diss. Moscow, 2010. (In Russian).
40. Krüll M, Klucken AC, Wuppermann FN, Fuhrmann O, Magerl C, Seybold J, et al. Signal transduction pathways activated in endothelial cells following infection with *Chlamydia pneumoniae*. *J Immunol*. 1999;162(8):4834-41.



41. Di Felice V, David S, Cappello F, Farina F, Zummo G. Is chlamydial heat shock protein 60 a risk factor for oncogenesis? *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(1):4-9.
42. Chumduri C, Gurumurthy RK, Zietlow R, Meyer TF. Subversion of host genome integrity by bacterial pathogens. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016 Oct;17(10):659-73. DOI: 10.1038/nrm.2016.100
43. Patton DL, Kuo CC, Wang SP, Brenner RM, Sternfeld MD, Morse SA, et al. Chlamydial infection of subcutaneous fimbrial transplants in cynomolgus and rhesus monkeys. *J Infect Dis.* 1987;155(2):229-35.
44. Dean D, Oudens E, Bolan G, Padian N, Schachter J. Major outer membrane protein variants of *Chlamydia trachomatis* are associated with severe upper genital tract infections and histopathology in San Francisco. *J Infect Dis.* 1995;172(4):1013-22.
45. Igietseme JU, Omosun Y, Nagy T, Stuchlik O, Reed MS, He Q, et al. Molecular Pathogenesis of Chlamydia Disease Complications: Epithelial-Mesenchymal Transition and Fibrosis. *Infect Immun.* 2017 Dec 19;86(1). pii: e00585-17. DOI: 10.1128/IAI.00585-17
46. Murthy AK, Li W, Ramsey KH. Immunopathogenesis of Chlamydial Infections. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2018;412:183-215. DOI: 10.1007/82\_2016\_18
47. Redgrove KA, McLaughlin EA. The Role of the Immune Response in *Chlamydia trachomatis* Infection of the Male Genital Tract: A Double-Edged Sword. *Front Immunol.* 2014 Oct 27;5:534. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00534
48. Ghaem-Maghamy S, Lewis DJ, Hay PE. Characterization of immune responses to human genital chlamydial infections. *Proc. 31st Meet Eur. Soc. Chlam. Res. Vienna, Austria, 1996.* P.81.
49. Thomas M, Everson S, Tufirey M, Ward ME. Differential cytokine gene expression in the genital tracts of mice infected with *Chlamydia trachomatis*. Abstracts of Proceedings of the 3<sup>rd</sup> Meeting of the European Society for Chlamydial Research. Vienna, Austria. 11-14 September 1996:82.
50. Wyrick PB, Davis CH, Raulston JE, Knight ST, Choong J. Effect of clinically relevant culture conditions on antimicrobial susceptibility of *Chlamydia trachomatis*. *Clin Infect Dis.* 1994;19(5):931-6.
51. Ward ME. An update on the immunology of chlamydial infection. Abstracts of Proceedings of the 3<sup>rd</sup> Meeting of the European Society for Chlamydial Research. Vienna, Austria. 11-14 September 1996:58-62.
52. Chen W, Syldath U, Bellmann K, Burkart V, Kolb H. Human 60-kDa heat-shock protein: a danger signal to the innate immune system. *J Immunol.* 1999;162(6):3212-9.
53. Kol A, Lichtman AH, Finberg RW, Libby P, Kurt-Jones EA. Cutting edge: heat shock protein (HSP) 60 activates the innate immune response: CD14 is an essential receptor for HSP60 activation of mononuclear cells. *J Immunol.* 2000;164(1):13-7.
54. Cappello F, Conway de Macario E, Di Felice V, Zummo G, Macario AJ. *Chlamydia trachomatis* infection and anti-Hsp60 immunity: the two sides of the coin. *PLoS Pathog.* 2009 Aug;5(8):e1000552. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000552
55. Dieterle S, Mesrogli M, Triebler B, Wollenhaupt J, Nettelbreker E, Schlösser HW. Is there a correlation between tubal occlusions in chronic salpingitis and urogenital chlamydia infections? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1994;54(8):455-9.
56. Машкиллейсон АЛ, Гомберг МА, Соловьев АМ. К проблеме урогенитального хламидиоза. ЗППП. 1995;5:28-33. / Mashkilleison AL, Gomberg MA, Solov'ev AM. К проблеме урогенитального хламидиоза. ЗППП. 1995;5:28-33. (In Russian).
57. Хламидиоз (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации. Под ред. В.Н.Серова, В.И.Краснопольского, В.В.Делекторского. М., 1996. / Chlamydia (clinic, diagnosis, treatment). Methodical recommendation. Edited by V.N.Serov, V.I.Krasnopolskii, V.V.Delektorskii. Moscow, 1996. (In Russian).
58. Rishchuk SV, Kahiani EI, Mirskij VE, Dushenkova TA. STDS and reproductive potential of the family. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN.* 2016;2:59. / (In Russian).
59. Тиктинский ОЛ, Калинина СН. Заболевания предстательной железы. СПб.: Питер; 2006. / Tiktinskii OL, Kalinina SN. Zabelevaniya predstatel'noi zhelezy. St. Petersburg: "Piter" Publ.; 2006. (In Russian).
60. Ivanov IB, Kuzmin MD, Gritsenko VA. Microflora of the seminal fluid of healthy men and men suffering from chronic prostatitis syndrome. *Int J Androl.* 2009 Oct;32(5):462-7. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00878.x
61. Бухарин ОВ, Валышев АВ, Гильмутдинова ФГ, Гриценко ВА, Карташова ОЛ, Кузьмин МД, и др. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УрО РАН; 2006. / Bukharin OV, Valyshev AV, Gil'mutdinova FG, Gritsenko VA, Kartashova OL, Kuz'min MD, et al. Ekologiya mikroorganizmov cheloveka. Ekaterinburg, 2006.
62. Яковлев МЮ. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных. Успехи современной биологии. 2003;123(1):31-40. / Yakovlev MYu. "Endotoxin Aggression" as a Premorbid State or Universal Pathogenesis Factor of Human and Animal Diseases. *Biology Bulletin Reviews.* 2003;123(1):31-40. (In Russian).
63. Бондаренко ВМ, Лиходед ВГ. Диагностика, лечение и профилактика эндотоксинемии. Лечение и профилактика. 2012;2(3):70-6. / Bondarenko VM, Likhoded VG. Diagnostika, lechenie i profilaktika endotoksinemii. Disease Treatment and Prevention. 2012;2(3):70-6. (In Russian).
64. Рищук СВ. Проблемные вопросы инфектологии: бактериальный вагиноз или урогенитальный анаэриоз? Реакция половых партнеров, лечебная тактика. *Terra Medica.* 2016;4(86):5-21. / Rishchuk SV. Problemnye voprosy infekologii: bakterial'nyi vaginoz ili urogenital'nyi anaerobioz? Reaktsiya polovoykh partnerov, lechbnaya taktika. Terra Medica. 2016;4(86):5-21. (In Russian).
65. Гриценко ВА, Иванов ЮБ. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенных бактериальных инфекций. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2009;2(25):35-39. / Gritsenko VA, Ivanov IB. The role of persistent features of microorganisms in pathogenesis of endogenous infections. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki (Journal of Ural Medical Academic Science).* 2009;2(25):35-39. (In Russian).
66. Брагина ЕЕ, Орлова ОЕ, Дмитриев ГА. Некоторые особенности жизненного цикла хламидий. Атипичные формы существования. ЗППП. 1998;1:3-9. / Bragina EE, Orlova OE, Dmitriev GA. Nekotorye osobennosti zhiznennogo tsikla khlamidii. Atipichnye formy sushchestvovaniya. ZPPP. 1998;1:3-9. (In Russian).
67. Josephson KL, Gerba CP, Pepper IL. Polymerase chain reaction detection of nonviable bacterial pathogens. *Appl Environ Microbiol.* 1993;59:3513-5.
68. Bustin SA. Absolute quantification of mRNA using real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays. *J Mol Endocrinol.* 2000 Oct;25(2):169-93.
69. Storm M, Gustafsson I, Herrmann B, Engstrand L. Real-time PCR for pharmacodynamic studies of *Chlamydia trachomatis*. *J Microbiol Methods.* 2005 Jun; 61(3):361-7. DOI: 10.1016/j.mimet.2004.12.015
70. Fakruddin M, Mannan KS, Chowdhury A, Mazumdar RM, Hossain MN, Islam S, et al. Nucleic acid amplification: Alternative methods of polymerase chain reaction. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013 Oct;5(4):245-52. DOI: 10.4103/0975-7406.120066.
71. Хламидийная инфекция. Методические рекомендации №36 Департамента здравоохранения г. Москвы. М., 2014. / Chlamydial infection. Methodical recommendations №36 of the Department of health of Moscow. Moscow, 2014. (In Russian).
72. Меньшиков ВВ. Обеспечение аналитической достоверности лабораторной информации. Клинические рекомендации Ассоциации специалистов и организаций лабораторной службы. М., 2015. / Men'shikov VV. Providing analytical reliability of laboratory information. Clinical recommendations of the Association of specialists and organizations of laboratory services. Moscow, 2015 (In Russian).
73. Рищук СВ, Смирнова ТС, Костючек ДФ, Бойцов АГ, Дробченко СН. Диагностика и установление излеченности половых пар по урогенитальному хламидиозу и микоплазмозу. Методические рекомендации для врачей по Северо-Западному региону России. СПб., 2006. / Rishchuk SV, Smirnova TS, Kostyuchek DF, Boitsov AG, Drobchenko SN. Diagnosis of the cure sex couples in the urogenital chlamydiosis and mycoplasmosis. Guidelines for doctors in the North-Western region of Russia. St. Petersburg, 2006. (In Russian).

74. Гавришева НА, Антонова ТВ. Инфекционный процесс: Клинические и патофизиологические аспекты. Учебное пособие. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2006. / Gavrisheva NA, Antonova TV. Infektsionny protsess: Klinicheskie i patofiziologicheskie aspekty. St. Petersburg: "ELBI-SPb" Publ.; 2006 (In Russian).
75. Baud D, Goy G, Jatou K, Osterheld MC, Blumer S, Borel N, et al. Role of *Chlamydia trachomatis* in miscarriage. *Emerg Infect Dis*. 2011 Sep;17(9):1630-5. DOI: 10.3201/eid1709.100865
76. Geisler WM, Morrison SG, Doemland ML, Iqbal SM, Su J, Mancevski A, et al. Immunoglobulin-specific responses to *Chlamydia* elementary bodies in individuals with and at risk for genital chlamydial infection. *J Infect Dis*. 2012 Dec 15; 206(12):1836-43. DOI: 10.1093/infdis/jis621
77. Horner P, Soldan K, Vieira SM, Wills GS, Woodhall SC, Pebody R, et al. *C. trachomatis* Pgp3 antibody prevalence in young women in England, 1993–2010. *PLoS One*. 2013 Aug 21;8(8):e72001. DOI: 10.1371/journal.pone.0072001
78. Idahl A, Boman J, Kumlin U, Olofsson JI. 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;19(5):1121-6. DOI: 10.1093/humrep/deh155
79. Joyee AG, Thyagarajan SP, Vikram Reddy E, Rajendran P, Venkatesan C, Ganapathy M. Diagnostic utility of serologic markers for genital chlamydial infection in STD patients in Chennai, India. *J Assoc Physicians India*. 2007 Nov;55:777-80.
80. Komoda T. Kinetic study of antibodies (IgG, IgA) to *Chlamydia trachomatis*: importance of IgA antibody in screening test for *C. trachomatis* infection by peptide-based enzyme immunosorbent assay. *Jpn J Infect Dis*. 2007 Nov; 60(6):347-51.
81. Siam EM, Hefzy EM. The relationship between antisperm antibodies prevalence and genital *Chlamydia trachomatis* infection in women with unexplained infertility. *Afr J Reprod Health*. 2011 Sep;15(3):93-101.
82. Инструкция по применению набора реагентов для исследования микрофлоры урогенитального тракта мужчин методом ПЦР в режиме реального времени. ООО «ДНК-технология». Регистрационное удостоверение № РЗН 2016/4490. / Instructions for the use of a set of reagents for the study of the microflora of the urogenital tract of men by PCR in real time. LLC "DNA-technology". Registration certificate №RZN 2016/4490. (In Russian).
83. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II. Под ред. Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. М.: Изд-во БИНОМ; 2010. / Rukovodstvo po meditsinskoj mikrobiologii. Chastnaya meditsinskaya mikrobiologiya i etiologicheskaya diagnostika infektsii. Vol. II. Edited by Labinskaya AS, Kostyukova NN, Ivanova SM. Moscow: "BINOM" Publ.; 2010. (In Russian).
84. Липова ЕВ, Болдырева МН, Чекмарев АС. Качественный и количественный состав условно-патогенных микроорганизмов уретры у мужчин. *Terra Medica*. 2016;1-2:11-16. / Lipova EV, Boldyreva MN, Chekmarev AS. Qualitative and quantitative composition of the opportunistic pathogens of male urethra. *Terra Medica*. 2016;1-2:11-16. (In Russian).
85. Гомберг МА, Соловьёв АМ, Ерёмин ОФ. Иммунологические подходы к лечению больных хронической персистирующей хламидийной урогенитальной инфекцией. *ЗППП*. 1996;4:32-37. / Gomberev MA, Solovyev AM, Eremina OF. Immunologicheskie podkhody k lecheniyu bol'nykh khronicheskoi persistiruyushchei khlamidiinoi urogenital'noi infektsiei. *ZPPP*. 1996;4:32-37. (In Russian).
86. Соловьёв АМ, Перламутров ЮН, Корсунская ИМ. Состояние иммунной системы у больных рецидивирующими инфекциями урогенитального тракта. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2013;4:49-56. / Solovyev AM, Perlamutrov YuN, Korsunskaya IM. State of the immune system of patients with recurrent urogenital infections. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2013;4:49-56. (In Russian).
87. Простой герпес. Цитомегаловирусная инфекция. Методические рекомендации №9 Правительства Москвы и Департамента здравоохранения Москвы. М., 2016. / Herpes simplex. Cytomegalovirus infection. Guidelines No 9 of the Moscow Government and the Moscow Department of health. Moscow, 2016. (In Russian).
88. Баграмова ГЭ, Гуреева МА, Хлебникова АН, Молочков АВ. Иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2011;9(6):47-50. / Bagramova GE, Gureeva MA, Khlebnikova AN, Molochkov AV. Immunomodulatory therapy of papillomavirus infections. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya (The Russian Journal of Dermatology and Venereology)*. 2011;9(6):47-50. (In Russian).
89. Лусс ЛВ, Малиновская ВВ, Выжлова ЕН. Интерфероны в комплексной терапии и профилактике гриппа и респираторных инфекций. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;5:14-19. / Luss LV, Malinovskaya VV, Vyzhlova EN. Interferons in combination therapy and prophylaxis of influenza and respiratory infections. *Effective Pharmacotherapy*. 2014;5:14-19. (In Russian).
90. Ибишев Х.С. Современный взгляд на лечение и профилактику рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;26:28-31. / Ibishev KS. Modern View on Treatment and Prophylaxis of Relapsing Lower Urinary Tract Infection. *Effective Pharmacotherapy*. 2015;26:28-31. (In Russian).

**Информация о соавторах:**

Кахиани Екатерина Инвериевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. С.Н.Давыдова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова  
Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41  
Телефон: (812) 303-5000  
E-mail: dr.ekaterina@mail.ru

Мирский Владимир Ефимович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н.Давыдова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова  
Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41  
Телефон: (812) 303-5000  
E-mail: vmirski@yandex.ru

Гоуга Манана Спиридоновна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н.Давыдова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова  
Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41  
Телефон: (812) 303-5000  
E-mail: Manana\_spb@mail.ru

Нилова Людмила Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова  
Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41  
Телефон: (812) 303-5000  
E-mail: Inilova74@gmail.com

Оришак Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова  
Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41  
Телефон: (812) 303-5000  
E-mail: Elena.Orishak@szgmu.ru

Дудниченко Татьяна Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н.Давыдова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова  
Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41  
Телефон: (812) 303-5000  
E-mail: tanya62@list.ru

Душенкова Татьяна Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и управления здравоохранением Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова  
Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41  
Телефон: (812) 303-5000  
E-mail: uzueva@mail.ru

Лебедева Екатерина Андреевна, аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова  
Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41  
Телефон: (812) 303-5000  
E-mail: doctorlebedeva@mail.ru

Россолько Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н.Давыдова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова  
Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41  
Телефон: (812) 303-5000  
E-mail: drossolko@mail.ru

#### Information about co-authors:

Ekaterina I. Kahiani, MD, PhD, DSc, professor, head of department of obstetrics and gynecology of a name of S.N.Davydova, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University  
Address: 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation  
Phone: (812) 303-5000  
E-mail: dr.ekaterina@mail.ru

Vladimir E. Mirsky, MD, PhD, DSc, professor, department of obstetrics and gynecology S.N.Davydova, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University  
Address: 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation  
Phone: (812) 303-5000  
E-mail: vmirski@yandex.ru

Manana S. Gogua, MD, PhD, assistant of the department of obstetrics and gynecology of a name of S.N.Davydova, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University  
Address: 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation  
Phone: (812) 303-5000  
E-mail: Manana\_spb@mail.ru

Lyudmila Yu. Nilova, MD, PhD, associate professor, department of copper-zinc microbiology, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University  
Address: 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation  
Phone: (812) 303-5000  
E-mail: lnilova74@gmail.com

Elena A. Orishak, MD, PhD, associate professor, department of copper-zinc microbiology, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University  
Address: 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation  
Phone: (812) 303-5000  
E-mail: Elena.Orishak@szgmu.ru

Tatyana A. Dudnichenko, MD, PhD, associate professor of the department of obstetrics and gynecology of a name of S.N.Davydova, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University  
Address: 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation  
Phone: (812) 303-5000  
E-mail: tanya62@list.ru

Tatyana A. Dushenkova, MD, PhD, senior lecturer at the department of public health and health management, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University  
Address: 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation  
Phone: (812) 303-5000  
E-mail: uzueva@mail.ru

Ekaterina A. Lebedeva, postgraduate student, department of epidemiology, parasitologic and disinfectology, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University  
Address: 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation  
Phone: (812) 303-5000  
E-mail: doctorlebedeva@mail.ru

Dmitry S. Rossolko, MD, PhD, associate professor of obstetrics and gynecology of a name of S.N.Davydova, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University  
Address: 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation  
Phone: (812) 303-5000  
E-mail: drossol-ko@mail.ru

## Издательство «Династия» выпускает журнал Федерации педиатров стран СНГ и Международной организации Consensus in Pediatrics «Вопросы практической педиатрии»

### Почетный главный редактор

член-корреспондент РАН, профессор **Б.С.Каганов**

*Почетный председатель Федерации педиатров стран СНГ*

### Главный редактор

член-корреспондент РАН, профессор **А.В.Горелов**

*Заместитель директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора*

### Заместители главного редактора

профессор **А.И.Камилов**

*Профессор Ташкентского педиатрического медицинского института (Узбекистан)*

профессор **М.Кац**

*Президент Международной общественной организации «Global Initiative for Consensus in Pediatrics» (Израиль)*

академик НАМН, профессор **В.Г.Майданник**

*Заведующий кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца (Украина)*

профессор **К.А.Узакбаев**

*Директор Национального центра охраны материнства и детства (Кыргызстан)*

Научно-практический журнал «Вопросы практической педиатрии» адресован педиатрам, неонатологам, детским хирургам, врачам общей практики, научным работникам, организаторам здравоохранения. Журнал публикует оригинальные исследования, обзоры литературы, лекции, методические рекомендации, клинические наблюдения, официальные документы органов управления здравоохранением. **Тематика публикаций:** этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение и профилактика болезней детского возраста; терапия неонатальной патологии, современные возможности выхаживания и лечения недоношенных и маловесных детей; актуальные проблемы питания здоровых и больных детей: естественное и искусственное вскармливание, лечебное питание, использование биологически активных добавок в педиатрии; новые лекарственные средства и технологии в практике педиатра; инвазивные и неинвазивные методы диагностики в педиатрии; возможности применения хирургических методов лечения в педиатрии; вопросы охраны репродуктивного здоровья подростков; организационные вопросы.

**Журнал индексируется в реферативной базе данных Scopus, Ulrich's Periodicals Directory и в Российском индексе научного цитирования. Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.**

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@phdynasty.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@phdynasty.ru

