

НАО «Казахский национальный медицинский университет
имени С.Д. Асфендиярова»

УДК:618.13:616-002.2-071

На правах рукописи

НУРАДИЛОВА ДИНА МАКСАТОВНА

**Клинико-иммунологические аспекты хронических воспалительных
заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научный руководитель
д.м.н., профессор Калиева Л.К.

Научный консультант
к.м.н., доцент Бижигитова Б.Б.

Зарубежный консультант
MD, PhD, Professor
Vaitkiene Daiva

Республика Казахстан
Алматы, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЯХ И ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН	11
1.1 Роль и значение урогенитальных микст-инфекций в патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста.....	18
1.2 Состояние иммунологической реактивности у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза.....	31
1.3 Современные принципы лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин.....	38
2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1 Дизайн исследования.....	42
2.2 Материал исследования.....	43
2.3 Методы исследования.....	46
2.3.1 Анамнестические методы.....	46
2.3.2 Общеклинические методы.....	46
2.3.3 Специальные лабораторные методы.....	46
2.3.3.1 Микроскопическое исследование отделяемого цервикального канала, влагалища и уретры.....	46
2.3.3.2 Вагинальная рН-метрия.....	47
2.3.3.3 Аминный тест (аминотест).....	47
2.3.3.4 Бактериологический метод.....	47
2.3.3.5 Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).....	52
2.3.3.6 Иммунологическое фенотипирование – определение CD3+, CD4+, CD8+, CD16+CD56+, CD19+ (Проточная цитометрия, BD "FACS Canto II", США).....	52
2.3.4 Методы оценки эффективности лечения.....	53
2.3.5 Статистические методы обработки полученных данных.....	53
3 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА	54
4 КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	61
4.1 Клиническая характеристика контингента обследованных лиц.....	61
4.2 Показатели лабораторно-инструментального обследования женщин с ВЗОМТ.....	69

4.3 Результаты иммунологических исследований женщин с ВЗОМТ.....	73
5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ВЗОМТ, АССОЦИИРОВАННЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ МИКСТ-ИНФЕКЦИЯМИ.....	79
6 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	111
ПРИЛОЖЕНИЕ А - Анкета.....	131
ПРИЛОЖЕНИЕ Б - Акты внедрения.....	133
ПРИЛОЖЕНИЕ В – Авторские свидетельства.....	139

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- АГ - антиген
АТ - антитела
БВ - бактериальный вагиноз
ВМС - внутриматочная спираль
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза
ГС - гистероскопия
ГСГ - гистеросальпингография
ИППП - инфекции, передаваемые половым путем
ИФА - иммуноферментный анализ
КТ - компьютерная томография
ЛПС - липополисахариды
ЛЭК - локально-этическая комиссия
МАНК - метод амплификации нуклеиновых кислот
МРТ - магнитно-резонансная томография
ПМСП - первичная медико-социальная помощь
ПМЯЛ - полиморфноядерные лейкоциты
ПЦР - полимеразная цепная реакция
РТ - ретикулярные тельца
СОЭ - скорость оседания эритроцитов
СРБ - С-реактивный белок
УЗИ - ультразвуковое исследование
УПМ - условно-патогенная микрофлора
ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение
ЭК - эпителиальные клетки
ЭРТ - эрадикационная терапия
ЭТ - элементарные тельца
CD3+ - cluster of differentiation 3+ (маркер зрелых лимфоцитов)
CD4+ - cluster of differentiation 4+ (маркер Т-хелперов)
CD8+ - cluster of differentiation 8+ (маркер цитотоксических лимфоцитов)
CD16+CD56+ - cluster of differentiation 16+56+ (маркер натуральных киллерных клеток)
CD19+ - cluster of differentiation 19+ (маркер В- лимфоцитов)
CDC - Centers for Disease Control and Prevention (центры по контролю и профилактике заболеваний)
CFTR - Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (регулятор трансмембранной проводимости)
ERalpha - Estrogen receptor alpha (рецептор эстрогена альфа)
IFN- γ - interferon γ (интерферон γ)
IL-2 - Interleukin 2 (интерлейкин 2)
IL-12 - Interleukin 12 (интерлейкин 12)
NK cells - Natural killer cells (натуральные киллерные клетки)

uNK - uterine Natural killer cells (натуральные киллерные клетки матки)
SLPI - secretory leucocyte protease inhibitor (ингибитор секреторной лейкоцитарной протеазы)
Th1 - T helper cells 1 (Т-хелперные клетки 1)
Th2 - T helper cells 2 (Т-хелперные клетки 2)
TLR - Toll-like receptors (толл-подобные рецепторы)
TNF- β - Tumor nekrosis factor β (фактор некроза опухоли β)
PCR - polymerase chain reaction (полимеразная цепная реакция)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин во всем мире представляют огромную медико-социальную и экономическую проблему вследствие их широкой распространенности, негативного воздействия на детородную функцию женщин, здоровье матери и ребенка и, как следствие, нации в целом [1]. По данным экспертов ВОЗ, они являются причиной госпитализации и даже хирургического вмешательства в 20-30% случаев [2].

В мире ежегодно воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) болеет около 350 млн. женщин, у большинства из которых развиваются хронические заболевания репродуктивных органов, которые в 15 % случаев приводят к внематочной беременности, а в 40-85% случаев могут привести к бесплодию [3].

В настоящее время изменились клиническая картина и исходы ВЗОМТ, многие из которых, имея малосимптомное стертое течение, в то же время приводят к осложнениям, имеющим самые тяжелые последствия для здоровья, вплоть до необходимости хирургического вмешательства. Исходами ВЗОМТ могут стать поражения внутренних органов, патология беременности, нарушение репродуктивной функции, инфицирование и гибель плода. Безуспешные попытки экстракорпорального оплодотворения в ряде случаев также связаны с наличием ВЗОМТ [4].

Это связано, прежде всего, с изменением характера патогенной микрофлоры у современных женщин. Если раньше основными возбудителями ВЗОМТ считались *E.coli*, стафилококки, бактероиды, клостридии, пептострептококки, то в настоящее время исследователи в качестве основных этиологических факторов воспалительных заболеваний репродуктивных органов называют возбудителей инфекций, передаваемых половым путем [5].

Многие из них имеют легкое бессимптомное течение, что возможно связано с преобладанием в половых путях женщин ассоциаций бактерий, вирусов, простейших [6]. Для хронических ВЗОМТ характерна полиэтиологичность. Клиническая картина изолированного заболевания может быть обусловлена комбинацией нескольких микроорганизмов. И, напротив, один возбудитель может вызвать воспалительный процесс различной локализации. Масштабы распространения урогенитальных инфекций приобретают угрожающий характер. Так, в странах Европы заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), начиная с 60-х годов прошлого века, выросла в 3 раза, причем пик заболеваемости приходится на возраст от 18 до 30 лет [7]. Это связано с возросшей миграцией населения, урбанизацией, изменением норм морали, промискуитетом, проституцией и ранним началом половой жизни.

Хроническое воспаление половых путей у женщин является также фактором риска онкогинекологической патологии [8].

В настоящее время большие трудности представляет лабораторная верификация урогенитальных инфекций. Микроскопический метод позволяет оценить только степень воспаления, но малоэффективен в отношении идентификации возбудителей ИППП. Ввиду низкой иммуногенности большинства возбудителей урогенитальных инфекций, ИФА-метод также может давать ложно-отрицательные результаты, к тому же он не может использоваться в качестве критерия излеченности. Большое распространение в диагностике урогенитальных инфекций получил метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), который существенно повысил качество лабораторной диагностики ИППП. Но в ряде случаев, когда инфекция продолжает рецидивировать, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, возникает необходимость определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

На сегодняшний день в Казахстане практически нет публикаций, посвященных проблеме урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста с ВЗОМТ. Несмотря на большой арсенал современных антимикробных средств, частота ВЗОМТ неуклонно растет. 90% всех женщин с ВЗОМТ составляют женщины репродуктивного возраста [8, р. 23072].

Необходимо признать, что лечение ВЗОМТ без учета этиологического фактора в большинстве случаев является малоэффективным и приводит к хронизации, рецидивами осложненным воспалительным заболеваниям репродуктивного тракта женщин. Нарушение иммунологических механизмов защиты половых путей женщины также может способствовать развитию воспалительных заболеваний органов малого таза и хронизации урогенитальных микст-инфекций, что диктует необходимость адекватной и рациональной иммунокоррекции.

Таким образом, актуальность проблемы определяется широким распространением воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин, их негативным влиянием на репродуктивное здоровье населения, низкой эффективностью стандартных методов лечения, осуществляемых без учета этиологических факторов и иммунологической реактивности макроорганизма.

Цель исследования: Изучить клинико-иммунологические аспекты хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, ассоциированных с урогенитальными микст-инфекциями, у женщин репродуктивного возраста и разработать этиопатогенетически обоснованные методы лечения.

Задачи

1. Изучить структуру, особенности клинического течения ВЗОМТ и сопутствующую гинекологическую патологию женщин репродуктивного возраста.

2. Изучить распространенность урогенитальных инфекций и антибиотикочувствительность уреаплазм и микоплазм у женщин с ВЗОМТ репродуктивного возраста.

3. Изучить состояние иммунологической реактивности женщин с ВЗОМТ, ассоциированными с урогенитальными микст-инфекциями.

4. Разработать этиопатогенетически обоснованные методы лечения ВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста.

Научная новизна

1. Впервые в РК исследованы клиничко-иммунологические аспекты ВЗОМТ, ассоциированных с урогенитальными микст-инфекциями (6 и более возбудителей).

2. Использован комплексный подход для верификации возбудителей урогенитальных инфекций с применением современных методов лабораторной диагностики – ПЦР в режиме «real time» и культуральный метод идентификации 12 возбудителей патогенных урогенитальных инфекций с определением чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

3. Впервые в РК предложены новые этиопатогенетически обоснованные подходы к лечению женщин с ВЗОМТ с учетом антибиотикочувствительности возбудителей урогенитальных инфекций и с элементами иммунокоррекции.

4. Доказано, что полноценная эрадикация возбудителей урогенитальных инфекций приводит не только к исчезновению клинических симптомов ВЗОМТ, но и к полному клиническому выздоровлению женщин, а в ряде случаев к восстановлению их репродуктивной функции.

Практическая значимость результатов исследования

1 Предложены наиболее информативные и достоверные методы лабораторной диагностики урогенитальных инфекций - уникальный бесприборный высокочувствительный и специфичный культуральный экспресс-тест культивирования и идентификации 12 патогенных возбудителей урогенитальных инфекций с определением чувствительности микоплазм и уреоплазм к 9 антибиотикам, который может быть внедрен даже на этапе первичной медико-социальной помощи и ПЦР в режиме «real time».

2 Для повышения эффективности диагностики и лечения ВЗОМТ предлагается концепция ведущей роли патогенных урогенитальных инфекций в рецидивировании, хронизации и возникновении осложнений воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста.

3 Для внедрения в практическое здравоохранение предложена схема эрадикации возбудителей урогенитальных микст-инфекций с учетом их антибиотикочувствительности.

Основные положения, выносимые на защиту

1 Ведущим фактором в патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин являются урогенитальные микст-инфекции, среди которых наиболее часто определялись хламидиоз, мико-, уреоплазмоз, бактериальный вагиноз, кандидоз и стафилококковая инфекция.

2 Современное течение ВЗОМТ характеризуется многообразием патогенной флоры с преобладанием возбудителей ИППП, многоочаговостью воспалительного процесса половых путей женщин и трансформацией

клинической картины в 38,3% случаев в сторону стертых малосимптомных форм.

3 Для женщин с хроническими ВЗОМТ было характерно достоверное снижение субпопуляции Т-хелперов и натуральных киллерных клеток, играющих важную роль в своевременной элиминации внутриклеточных бактерий.

4 Разработанная схема эрадикации урогенитальных инфекций является этиопатогенетически обоснованным и эффективным методом лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста. Одновременное применение иммуномодулятора в эрадикационной схеме значительно повышает ее эффективность и переносимость лекарственных средств.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 2 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Scopus, 4 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, 7 публикаций в материалах Международных и республиканских конференций. Получены 6 актов внедрения и 4 Авторских свидетельства.

Личное участие

Соискателем лично осуществлено планирование, определение цели и задач, проведено научно-методическое обоснование диссертационного исследования.

Автором лично осуществлены составление анкеты с целью определения факторов риска и субъективной симптоматики, анкетирование, общеклинический и гинекологический осмотр, иммунологическое обследование женщин основной и контрольной групп. Соискателем лично разработаны схемы эрадикации возбудителей урогенитальных микст-инфекций с использованием иммуномодулятора с последующей оценкой их эффективности.

Также лично осуществлены статистическая обработка данных и интерпретация всех полученных результатов. Диссертация написана и оформлена автором лично.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на:

- расширенном заседании кафедры акушерства и гинекологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова №10 от 12.05.2022 г.

- заседании Научной комиссии по направлению «Хирургические заболевания» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова №7 от 7.06.2022 г.

- The Third International Emergency Medicine Symposium, Almaty, Kazakhstan at 29.03.2015

- II Международный форум Республики Казахстан и Российской Федерации по проблемам современной клинической лабораторной диагностики, Казахстан, г. Алматы, 1-2 апреля 2015 г.

- IInd International Scientific and Practical Conference "Science and Education - Our Future. November 22-23, 2015, Ajman, UAE.

- VI съезд акушеров и гинекологов Республики Таджикистан, г. Душанбе, Республика Таджикистан, 2 декабря 2016 г.

- IInd International Scientific and Practical Conference « International Trends in Science and Technology» March 16, 2018, Warsaw, Poland.

- VI Международный конгресс КАМЛД «Современные междисциплинарные и интегральные технологии в лабораторной медицине», Республика Казахстан, г. Алматы, 19-20 апреля 2018

- II Региональная конференция «Современные проблемы репродуктивной медицины», Республика Казахстан, г. Актау, 14-15 июня 2018

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 141 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3 глав с результатами собственных исследований, выводов, практических рекомендаций. Рукопись иллюстрирована таблицами (19), рисунками (27), приложениями (3). Библиографический указатель включает 243 источника на русском и иностранном языках.

1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЯХ И ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – это группа заболеваний женских половых органов, которые могут представлять как отдельное заболевание, так и различные сочетания следующих нозологических форм: сальпингита, оофорита, эндометрита, тазового перитонита и tuboовариального абсцесса [1,р. 39]. ВЗОМТ занимают ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости (65% женщин), среди которых 30% будут госпитализированы [2].

ВЗОМТ на протяжении многих лет остаются важной медицинской и общесоциальной проблемой, являясь причиной хронических тазовых болей, нарушений менструального цикла, эктопической беременности, выкидышей и бесплодия. ВЗОМТ являются также одной из самых распространенных инфекционных патологий.

Более 350 млн. женщин в мире в течение года переносят острый эпизод ВЗОМТ, у 15% из них наступает внематочная беременность, а у 50-60% женщин есть риск нарушения генеративной функции [3,р. 28].

Пик заболеваемости ВЗОМТ приходится на возраст 20-35 лет и зависит от сексуальной активности женщины, частой смены половых партнеров, контрацепции с использованием ВМС и гинекологических вмешательств [4].

Проблема ВЗОМТ определяется их широким распространением, а также вариабельностью течения, многие из которых характеризуются малосимптомным субклиническим течением, но осложнения нелеченых ВЗОМТ имеют далеко идущие последствия вплоть до бесплодия и осложненного течения беременности (привычное невынашивание беременности, плацентарная недостаточность, внутриутробное инфицирование плода и др.).

Большинство исследователей рассматривают ВЗОМТ, как восходящий инфекционный процесс, когда инфекция поднимается из нижних половых путей, прежде всего из эндоцервикса. По цервикальному каналу микробные агенты попадают в полость матки, затем в маточные трубы, могут впоследствии инфицировать брюшину и даже органы брюшной полости. Этот путь распространения инфекции может быть и ятрогенным (медицинский аборт, диагностическое выскабливание стенок полости матки, внутриматочная контрацепция и др.).

Если раньше, во второй половине 20 века, наиболее вероятными этиологическими агентами воспалительного процесса репродуктивных путей считались представители условно-патогенной флоры (стафило-, стрептококки, кишечная палочка, клостридии и бактероиды) [5,р. 6], то сейчас большинство исследователей склоняется к мнению, что основным причинным фактором ВЗОМТ являются возбудители инфекций, передаваемых половым путем

(ИППП) [6,р. 18;7,р. 1107; 8,р. 23072]. При этом основное место они отводят *Chlamydia trachomatis*, которая по данным ВОЗ, занимает 2 место в мире по распространенности среди ИППП после трихомониаза и является самой распространенной бактериальной урогенитальной инфекцией [9].

Так, эксперты Европейского бюро ВОЗ зафиксировали в 2009 г. более 340 тыс. случаев урогенитального хламидиоза в Европе [10]. Но большинство пациентов с урогенитальным хламидиозом из-за невыраженности клинических симптомов, не обращаются к врачу [11].

Хламидиоз особенно распространен у подростков и молодых женщин и связан с ранним началом половой жизни. Бессимптомное течение урогенитального хламидиоза чревато самыми серьезными последствиями, такими как эктопическая беременность и трубное бесплодие.

Темпы распространения ИППП не могут не вызывать тревогу. Например, в европейских странах заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, начиная со второй половины прошлого века, выросла более чем в 3 раза. Особую тревогу вызывает тот факт, что большинство инфицированных это молодые женщины от 17 до 30 лет, и две трети из них были нерожавшие [12].

Статистические данные неутешительны: бесплодие в 50 % случаев обусловлено хламидийной инфекцией, в 30% - уреоплазменной и 45% - трихомонадной. При внематочной беременности у 10-30% женщин был диагностирован урогенитальный хламидиоз [13-17].

Исследователи отмечают, что даже один острый эпизод ВЗОМТ может привести к самым серьезным последствиям, а двукратный или трехкратный эпизод ВЗОМТ в 80% случаев может привести к синдрому хронической тазовой боли, внематочной беременности и нарушению репродуктивной функции у женщин [12,р. 364; 13,р. 194]. ВЗОМТ, ассоциированные с ИППП, приводят также к привычному невынашиванию беременности, неразвивающейся беременности, развитию хориоамнионита, плацентита, преждевременному отхождению околоплодных вод, внутриутробной гибели и порокам развития плода. Неудачные исходы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) также во многом связаны с инфицированием женщин урогенитальными инфекциями [18,19].

Микробный пейзаж половых путей современных женщин с ВЗОМТ характеризуется бактериально-протозойно-вирусными комбинациями. Так, в половых путях женщин помимо хламидий определяются трихомонады, микоплазмы, уреоплазмы, гарднереллы, вирус простого герпеса и др. Такое многообразие урогенитальной флоры, по мнению ряда исследователей, обуславливает и риск онкогинекологической патологии, в частности рака шейки матки, связь которого с папилломавирусом признана абсолютной.

Неуклонный рост урогенитальных инфекций обусловлен ранним началом половой жизни, распространением проституции и случайных половых связей в связи с изменением нравственных устоев и моделей сексуального поведения (урогенитальные и аногенитальные половые контакты).

Необходимо также учитывать провоцирующие факторы, как физиологические (роды, менструальный цикл), так и ятрогенные (внутриматочные контрацептивы, аборты, диагностические выскабливания стенок матки, ЭКО, гинекологические вмешательства). К общесоматическим причинным факторам можно отнести экстрагенитальные заболевания, такие как железодефицитная анемия, сахарный диабет, метаболический синдром и др. [20-21].

На рост заболеваемости ВЗОМТ оказывают большое влияние также социально-поведенческие факторы (хронический стресс, тяжелое материальное положение, безработица, одинокое или разведенное семейное положение, промискуитет, отказ от барьерных методов контрацепции, алкоголизм, никотиновая и/или наркотическая зависимость) [19,р. 207684;20,р. 452;21,р. 300].

До сих пор во многих странах нет достоверных эпидемиологических данных о ВЗОМТ, несмотря на то, что еще в 1981 году на Всемирной ассамблее ВОЗ в качестве первоочередных задач ВОЗ на ближайшие 15-20 лет была указана необходимость расширения эпидемиологических исследований и их стандартизация.

Как положительный факт отмечается снижение количества госпитализаций женщин с ВЗОМТ в развитых странах, но количество обращений на догоспитальном этапе продолжает увеличиваться. Приводятся данные, что даже небольшая отсрочка антимикробной терапии приводит в дальнейшем к нарушению репродуктивной функции женщин.

В качестве ведущих факторов риска ВЗОМТ исследователи называют раннее начало половой жизни, случайные половые связи, частую смену половых партнеров и отказ от барьерных методов контрацепции, несмотря на то, что некоторые исследователи считают, что использование презервативов не предотвращает заражение ИППП. У женщин, использующих оральную контрацепцию, течение ВЗОМТ более легкое, но у них выше риск заражения хламидиозом.

Во второй половине прошлого века при лечении ВЗОМТ широко использовались вагинальные спринцевания дезинфицирующими средствами. Для того, чтобы исключить провоцирующее действие вагинальных спринцеваний на формирование или обострение ВЗОМТ были предприняты специальные исследования. Так, два исследователя, независимо друг от друга зафиксировали, что вагинальные спринцевания не способствовали появлению или обострению ВЗОМТ. Напротив, при обострении ВЗОМТ женщины прибегали к вагинальным спринцеваниям в случае появления влагалищных выделений.

Противоречивость и неоднородность результатов эпидемиологических исследований в разных странах можно объяснить климато-географическими и социально-экономическими особенностями, а также разностью методологических подходов [22].

В отличие от традиционного для ВЗОМТ восходящего пути распространения инфекции, когда возбудители, проникая в нижние половые органы, распространяются через цервикальный канал в полость матки и маточные трубы, вызывая эндометрит и сальпингит, при генитальном туберкулезе возбудитель попадает в органы малого таза нисходящим (лимфогенным и/или гематогенным) путем.

До последнего времени два микробных агента считались ведущими патогенами ВЗОМТ, это хламидии и гонококки. Причем, соотношение этих двух возбудителей значительно варьировало в разных странах. Например, для развитых стран более характерно преобладание хламидиоза (20-30% случаев), в то время как гонококковая природа ВЗОМТ встречается всего в 2-5% случаев [23]. Патогенез поражения маточных труб при этих инфекциях кардинально отличается. Так, при гонококковой инфекции возникает непосредственное поражение фаллопиевых труб и гибель их эпителиальной выстилки. Острота воспалительного процесса сопровождается выраженными клиническими симптомами и сдвигами воспалительного характера в лабораторных показателях, вследствие чего женщины своевременно обращаются за медицинской помощью. При хламидийной инфекции генез трубного воспаления имеет аутоиммунный характер вследствие гомологии белков теплового шока *Chlamydia trachomatis* и антигенов эпителия маточных труб.

В случае, когда исключается хламидийная или гонококковая этиология ВЗОМТ, не всегда удается установить этиологический агент воспаления органов малого таза, что заметно снижает эффективность лечения. Но возможности современной лабораторной диагностики в последние десятилетия позволили выяснить этиологическую роль таких патогенов, как урогенитальные микоплазмы, уреаплазмы, анаэробы, трихомонады и др. [24].

В частности, у женщин с ВЗОМТ довольно распространенной инфекцией является *Gardnerella vaginalis* и провоцируемый ею такой симптомокомплекс как бактериальный вагиноз, характеризующийся нарушением микрофлоры влагалища в сторону снижения количества лактобацилл и увеличения анаэробов и гарднерелл.

Женщины с бактериальным вагинозом входят в группу высокого риска ВЗОМТ, т.к. увеличение количества анаэробов провоцирует риск инфицирования ИППП, и они впоследствии легко заражаются гонореей и хламидиозом [25,26].

Клинически молчаливое течение хламидийной инфекции с поражением маточных труб может привести к трубному бесплодию. Манифестация ВЗОМТ проявляется двухсторонними тазовыми болями, влагалищными выделениями, диспареунией, нарушениями менструального цикла. В случае возникновения осложнений могут иметь место лихорадочная реакция, общее недомогание, тошнота и рвота, вплоть до развития перигепатита (у 5% женщин с ВЗОМТ), у которых будет отмечен симптом Фицхью-Кертиса (пальпаторная болезненность в правом подреберье).

При гинекологическом осмотре выявляется симптом цервикального возбуждения – болезненность в нижних отделах живота и в области придатков матки. Повышение температуры тела более характерно для острого осложненного течения ВЗОМТ и практически не встречается при легких и хронических формах ВЗОМТ.

При таком симптоме, как тазовая боль, необходимо провести дифференциальную диагностику с аппендицитом, синдромом избыточного бактериального роста кишечника, синдромом раздраженного кишечника, а также исключить эктопическую беременность. Необходимо также исключить кисты яичников, протекающие в большинстве случаев бессимптомно, кроме случаев апоплексии или перекрута ножки кисты, и эндометриоз, при обострении которого может иметь место болевой синдром [25,р. 55;26,р. 4].

Большую проблему в настоящее время представляет лабораторная диагностика инфекций, передаваемых половым путем. Микроскопия гинекологических мазков практически изжила себя в плане идентификации возбудителей ИППП, оценивая в основном только остроту и степень воспаления. Б.В. Клименко и соавторы, 2001 объясняют этот факт издержками неадекватной антимикробной терапии, вследствие чего микроорганизмы теряют свои характерные морфологические признаки. Эти авторы обнаружили вместо типичных грушевидных и амeboидных форм трихомонад в выделениях из уретры у мужчин и влагалища у женщин неподвижные округлые образования без характерных для трихомонад жгутиков и ундулирующей мембраны, которые мимикрировали под эпителиальные клетки хозяина [27].

Хламидии, являясь внутриклеточным возбудителем, практически недоступны для идентификации микроскопическим методом. Это касается и таких возбудителей, как *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.*, которые невозможно идентифицировать при помощи микроскопии ввиду отсутствия у них типичной клеточной стенки. Иммуноферментный анализ (ИФА) также в ряде случаев оказывается неэффективным, т.к. концентрация антител к антигенам возбудителей постепенно снижается даже без лечения. Вследствие этого метод не может использоваться для мониторинга эффективности лечения.

Считается, что такой признак, как лейкоцитоз, обнаруживаемый в гинекологических мазках, является характерным для острого течения воспалительного процесса органов малого таза. Вместе с тем, исследователи отмечают, что у 40% женщин с острым эпизодом ВЗОМТ, количество лейкоцитов не превышало возрастные нормативы [28].

Такие маркеры острого воспаления, как СОЭ (скорость оседания эритроцитов) и СРП (С-реактивный протеин) традиционно используются для диагностики острого течения воспалительных заболеваний органов малого таза. У 75% женщин с острым течением ВЗОМТ было зафиксировано повышение СОЭ более 15мм/час, С-реактивный протеин – острофазный белок воспаления с неплохой чувствительностью и специфичностью [28,р. 1181; 29], но оба эти

показателя являются неспецифическими маркерами воспалительного процесса и не могут использоваться для подтверждения острого течения ВЗОМТ.

Имеются отдельные исследования о связи между повышенным уровнем в сыворотке крови маркера СА-125 и обострением ВЗОМТ, которое было подтверждено при лапароскопии [30]. Более того, авторы обнаружили прямую корреляционную зависимость между концентрацией СА-125 и степенью активного воспаления.

Слизисто-гнойный цервицит с подтвержденной гонококковой и/или хламидийной инфекцией также является индикатором ВЗОМТ [31,32].

Лейкоцитоз влагалищного секрета, выявленный микроскопическим методом, служит косвенным признаком острого течения ВЗОМТ [31,р. 220].

Большинство рекомендаций содержит указание направлять всех женщин с ВЗОМТ на обследование на наличие ИППП с использованием метода ПЦР и в первую очередь, для исключения гонореи и хламидиоза, а также для женщин репродуктивного возраста обязателен тест на беременность, чтобы исключить эктопическую беременность.

Многочисленные результаты клинико-лабораторных исследований с использованием современных методов лабораторного анализа (ПЦР и бактериологического метода) доказали этиологическую роль урогенитальных микоплазм и уреоплазм в патогенезе болезней мочеполового тракта у женщин (мочекаменная болезнь, пиелонефриты, ВЗОМТ, самопроизвольный аборт, хориоамнионит, преждевременные роды, бесплодие, послеродовый эндометрит и др.) [33]. Особую тревогу вызывает повсеместно регистрируемая устойчивость *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis* к антибиотикам, обусловленная как генными мутациями, так и приобретением нового генетического материала в условиях биопленок.

Распространенность урогенитальных мико-, уреоплазм, а также характер антибиотикочувствительности возбудителей имеют региональные особенности и требуют изучения в каждой отдельно взятой стране. Помимо тестирования на чувствительность к антибиотикам с целью выработки адекватной и рациональной антибиотикотерапии необходимы исследования для контроля за распространением устойчивых штаммов этих возбудителей [34,35].

Микоплазмы являются наиболее низкоорганизованными, самостоятельно воспроизводимыми, свободно живущими микроорганизмами, имеющими низкий объем генетической информации (в 4 раза меньше, чем *E.coli*) и не имеющими жесткой клеточной стенки (от внешней среды их отделяет лишь цитоплазматическая мембрана). Вследствие того, что они определялись у женщин с бессимптомным течением ВЗОМТ, среди ученых бытовало мнение, что *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.* являются комменсалами половых путей человека. Но результаты исследований, выполненных за последние 20 лет, доказали связь урогенитальных мико-, уреоплазм с формированием ВЗОМТ и акушерской патологией [36,37].

Ureaplasma spp. имеет большую распространенность по сравнению с *Mycoplasma hominis*. Изолированная инфекция *M.hominis* и ее сочетание с

Ureaplasma spp. встречается гораздо реже. Эхографическое исследование используется для диагностики ВЗОМТ, особенно в случае tuboовариального абсцесса, гидро-, или пиосальпинкса. Но эффективность и качество диагностики зависят от аппаратуры и квалификации УЗИ-оператора. Такие методы лучевой диагностики как КТ (компьютерная томография) и МРТ (магнитно-резонансная томография) органов малого таза являются высокоинформативными, но ввиду дороговизны и недостаточной доступности, не включены в клинические протоколы.

Гистологическая диагностика ВЗОМТ может быть выполнена при помощи трансцервикальной биопсии эндометрия. «Золотым стандартом» диагностики ВЗОМТ является лапароскопия с визуализацией фаллопиевых труб, но многие пациентки не дают согласия на эту инвазивную процедуру [38].

Клинические рекомендации и протоколы, принятые во многих странах считают целесообразным проводить антибактериальную терапию ВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста, у которых при гинекологическом осмотре выявлены боли в нижних отделах живота и болезненность в области придатков.

Большинство исследователей считает, что даже в случае необоснованного лечения, предупреждение возможных осложнений ВЗОМТ перевешивает риски потенциальных побочных эффектов лечения. После диагностики ВЗОМТ и урогенитальных инфекций пациентам должна быть представлена информация о факторах риска, возможных путях инфицирования, о необходимости использования барьерных методов контрацепции и недопустимости случайных половых связей. Необходимо также снабдить пациентов письменной информацией, как например для пациентов ТОО «Региональный диагностический центр» разработана информационная памятка, доступная на сайте <http://dcenter.kz/ru>. Необходимое условие эффективной терапии ВЗОМТ - это одновременное лечение обоих половых партнеров с исключением половых контактов на весь период лечения.

Большинству пациенток показано амбулаторное лечение с назначением антибиотиков и антипротозойных препаратов [39,40]. Только в случае тяжелого, осложненного течения ВЗОМТ, беременности и при необходимости парентеральной антибиотикотерапии показана госпитализация в гинекологический стационар. Перед лечением обязательно должно быть произведено удаление ВМС. Извлечение ВМС сопровождается улучшением общего состояния и разрешением некоторых симптомов ВЗОМТ, что не исключает необходимость лечения. Мужчины, партнеры пациенток с ИППП и ВЗОМТ, также должны пройти обследование на урогенитальные инфекции с последующим лечением. В зоне особого риска находятся женщины с вторичными иммунодефицитными состояниями и ВИЧ-инфицированные женщины, для них характерно тяжелое торпидное течение ВЗОМТ.

Несвоевременная и нерациональная антибиотикотерапия приводит к хронизации ВЗОМТ и возникновению осложнений. Наиболее частой проблемой становятся хронические тазовые боли, беспокоящие каждую третью женщину с хроническими ВЗОМТ [41]. Необратимое повреждение

фаллопиевых труб является одной из причин бесплодия. В то же время своевременная и эффективная лабораторная диагностика и назначение адекватной этиотропной терапии даже в случае неоднократных эпизодов ВЗОМТ предупреждает осложнения и нарушение фертильной функции женщин. В связи с этим, женщины с ВЗОМТ подлежат лабораторному обследованию на наличие возбудителей ИППП в течение 72 часов [42].

Через 4 недели после окончания лечения необходимо провести лабораторный контроль эффективности лечения обоих партнеров.

Методы первичной профилактики ВЗОМТ – использование барьерных контрацептивов и беседа о рисках полигамных отношений. Женщинам с ВЗОМТ в анамнезе рекомендуется вторичная профилактика (использование барьерных методов контрацепции и нормальных моделей сексуального поведения) [20,р. 452; 43].

Снижение уровня заболеваемости ВЗОМТ по-прежнему остается актуальной проблемой и требует решения многих вопросов, прежде всего, оптимизации и повышения эффективности методов диагностики и лечения урогенитальных инфекций, необходимости пропаганды здорового образа жизни, исключая случайные половые связи, привлечения внимания общественности к рискам, сопряженным с ИППП.

Таким образом, представляется очевидным существенное изменение представлений современных ученых о воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин и в первую очередь об их происхождении. На смену представлений о ведущей роли условно-патогенной флоры в возникновении ВЗОМТ пришли убеждения, что основными этиологическими факторами этой группы заболеваний являются возбудители ИППП. Существенные изменения претерпела и клиническая картина ВЗОМТ у современных женщин – на смену ярковыраженным клиническим симптомам неблагополучия органов малого таза пришли малосимптомные, а в ряде случаев и бессимптомные формы ВЗОМТ, что можно объяснить многообразием патогенной микрофлоры, нивелирующим воздействие отдельных патогенов. Учитывая, что большинство проанализированных исследований было посвящено вкладу отдельных урогенитальных инфекций в формирование заболеваемости ВЗОМТ, нам представилось целесообразным обратить внимание на роль и значение урогенитальных микст-инфекций в патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста.

1.1 Роль и значение урогенитальных микст-инфекций в патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста

Угрожающий рост заболеваемости урогенитальными инфекциями населения стран СНГ, отмеченный с 30-летним опозданием по сравнению с европейскими государствами, был во многом связан с падением т.н. «железного занавеса», изменением норм морали и стандартов сексуального поведения,

распространением проституции, наркомании, алкоголизма, миграционных процессов, наступившими после развала СССР [19,р. 207684; 20,р. 452; 23,с. 4].

Многие исследователи отмечают явное несоответствие между выраженностью жалоб, данными гинекологического осмотра, результатами инструментальных методов обследования и морфологическими изменениями в органах малого таза у женщин с ВЗОМТ [44-46]. Во многом это связано с изменением этиологической структуры ВЗОМТ [47].

Так, за последние полвека произошло ее значительное изменение. Например, в семидесятые-восемидесятые годы прошлого столетия основным возбудителем ВЗОМТ была *Neisseria gonorrhoeae*, которая давала довольно высокую частоту тубоовариальных абсцессов и пельвиоперитонита [48-50].

Течение ВЗОМТ, обусловленных гонококковой инфекцией, как и любой другой изолированной урогенитальной инфекцией, характеризовалось отчетливо выраженной клинической симптоматикой [51-53]. Так, при гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта женщины предъявляли жалобы на гнойные или слизисто-гнойные выделения из половых путей, дискомфорт в нижней части живота, тазовые боли [54]. Течение изолированного урогенитального трихомониаза также было клинически отчетливо выраженным – женщины жаловались на пенистые с неприятным запахом выделения серовато-желтого цвета, зуд и жжение в области наружных половых органов, болезненное частое мочеиспускание, диспареунию (болезненный половой акт) и т.п. [55].

Более четкой была и объективная симптоматика при ВЗОМТ, обусловленных гонококковой инфекцией – гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия уретры, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойное отделяемое из уретры, гиперемия и отечность слизистой оболочки вульвы, влагалища, шейки матки, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала [56]. При трихомонадной инфекции объективная симптоматика также характеризовалась четко очерченной клинической картиной – гиперемия и отечность слизистой оболочки вульвы, влагалища, желто-зеленые пенистые вагинальные выделения с неприятным запахом, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки наружных половых органов, петехии на слизистой оболочке влагалищной части шейки матки (т.н. «земляничная» шейка матки) [57,58].

Ввиду трансформации характера микрофлоры половых путей современных женщин значительно изменились клиническая картина и течение ВЗОМТ.

Многие исследователи обращают внимание на такую серьезную проблему как формирование особых микробных ассоциаций в виде биологических пленок, т.н. биопленок (biofilms) у женщин с ВЗОМТ, частота которых колеблется, по данным различных авторов от 52,0 до 96,7 % [59,60].

Биопленки представляют собой хорошо организованные сообщества микроорганизмов, т.н. «города микробов», где микроорганизмы составляют лишь 5-35% от их состава, основная часть представлена межклеточным матриксом - продуктом их жизнедеятельности. Такая форма жизнедеятельности

защищает их от неблагоприятных воздействий внешней среды и факторов иммунной защиты макроорганизма [61,62].

В результате нарушения биоценоза влагалища женщин с ВЗОМТ на поверхности эпителия формируется структурированная полимикробная биопленка, которая в случае восходящей инфекции обнаруживается и на поверхности эндометрия, что способствует в дальнейшем развитию осложнений, неблагоприятных исходов беременности, нарушению репродуктивной функции и неудачным попыткам ЭКО [63,64]. Сосуществование в микробных ассоциациях способствует выживанию микроорганизмов в неблагоприятных условиях воздействия антибактериальных препаратов, что усиливает их патогенные свойства [65-67].

Уникальность хламидий состоит в их внутриклеточном энергозависимом паразитировании и в особом цикле развития. Гипотеза о вирусном происхождении хламидий была отвергнута, т.к. не подпадала под критерии, определяющие вирусы [68-70].

Геном хламидий сравнительно небольшой по размеру (не более 15% от генома *Escherichia coli*) и содержит хромосому, в которой 1042519 пар оснований и плазмиду, содержащую 7493 пар оснований [71]. Плазида несет гены, ответственные за резистентность к антибиотикам и устойчивость к факторам окружающей среды [72]. Помимо этого гены хламидий могут оказывать токсическое влияние на клетку хозяина [73]. Некоторые диагностические тесты основаны на определении ДНК плазмиды *Chlamydia trachomatis*, но мутантные штаммы хламидий не всегда обнаруживаются этим методом, что было зафиксировано шведскими учеными [74,75].

Chlamydia trachomatis является исключительным антропонозом и имеет 3 биовара: серовары А-С вызывают трахому, L1-L2 – венерическую лимфогранулему, D-K – уrogenитальный хламидиоз [75,р. 2142].

В мире каждый год регистрируется около 100 млн новых случаев уrogenитального хламидиоза, а число всех инфицированных *Chlamydia trachomatis* людей достигает 1 млрд человек [2].

По данным различных авторов от 5 до 15 % сексуально активных молодых людей в возрасте до 30 лет заражены уrogenитальным хламидиозом. В настоящее время эта инфекция регистрируется в 5-6 раз чаще, чем гонорея. Такое широкое распространение связано в первую очередь с бессимптомным или малосимптомным течением. Только за один год в США было выявлено около 1,5 млн новых случаев уrogenитального хламидиоза [76].

Около 30% человек репродуктивного возраста стран Евросоюза инфицированы *Chlamydia trachomatis*, при этом инфицированность является максимальной в возрастной категории до 30 лет [77,78]. Довольно распространены случаи повторного заражения, о которых пациенты даже не подозревают в силу «молчаливого» клинического течения [79].

Chlamydia trachomatis – возбудитель самой распространенной бактериальной инфекции в мире, передаваемой половым путем, значение которой в инфекционной патологии человека определяется многолетним

персистирующим течением, многоочаговым поражением урогенитального тракта, а в ряде случаев и экстрагенитальными проявлениями, а также негативным воздействием на репродуктивное здоровье населения.

Проявления урогенитальной хламидийной инфекции у женщин - цервициты, уретриты, бартолиниты, эндометриты, сальпингоофориты, бесплодие, патология беременности, пельвиоперитониты, конъюнктивиты, проктиты, фарингиты.

Урогенитальный хламидиоз у мужчин, являясь также самой распространенной бактериальной инфекцией, передаваемой половым путем, вызывает уретриты, простатиты, эпидидимиты, орхиты, бесплодие, болезнь Рейтера, конъюнктивиты, проктиты. Проявления хламидийной инфекции у детей, в т.ч. и новорожденных также многообразны - конъюнктивиты, назофарингиты, отиты, пневмонии, вульвовагиниты, проктиты [80,81].

Геном хламидий содержит последовательности генов, кодирующих более тысячи белков [82] – белков наружной мембраны, среди которых наиболее изученными являются основные белки наружной мембраны (MOMP/OmpA, OmcA и OmcB); белков, обладающих фосфолипазной активностью и белков, обеспечивающих высокую тропность и адгезию к эпителиальным клеткам человека.

Исследования Heinz, использовавших кремний [83] и Liu [84], использовавших протеолитические ферменты для обнаружения наружной мембраны хламидий, внесли определенный вклад в создание вакцин.

Размножение хламидий происходит в виде уникального цикла развития, заключающегося в превращении мелких (0,3 мкм) метаболически неактивных внеклеточных инфекционных телец, т.н. элементарных телец (ЭТ) в более крупные внутриклеточные ретикулярные тельца (РТ), которые метаболически активны и могут делиться. Элементарные тельца имеют собственную мембрану, что способствует их внеклеточному выживанию.

В течение 4-х часов после заражения инфекционные ЭТ адсорбируются на поверхности эпителиальных клеток, к которым имеют высокую аффинность, превышающую в 100 раз тропность *E.coli*. ЭТ, внедрившись в эпителиальные клетки хозяина (уретра, эндоцервикс, эндометрий, маточные трубы, конъюнктив) образуют РТ, которые начинают делиться, затем превращаются в т.н. промежуточные тельца, которые снова переходят в ЭТ. Новые элементарные тельца покидают разрушенную эпителиальную клетку и инфицируют новые клетки. Весь жизненный цикл хламидий занимает 72 часа, за один цикл возникает от 200 до 1000 новых элементарных телец [85].

В неблагоприятных условиях в экспериментах *in vitro* в присутствии пенициллина или интерферона γ возникают мутантные формы *Chlamydia trachomatis*, когда блокируется переход ретикулярных телец в элементарные тельца [86]. Такие формы хламидий устойчивы к воздействию антибиотиков и склонны к персистенции. Но этот процесс обратим, что доказали Skilton и соавт. - при удалении пенициллина из культуры хламидий, они превращались в классические РТ [87-89].

Для проникновения в клетку *Chlamydia trachomatis* использует различные механизмы, в частности CFTR – белок мембраны (кистозно-фиброзный трансмембранный регулятор), инициирующий трубное бесплодие у женщин [90].

ЭТ проникает в клетку, связываясь с α -рецептором эстрогена (ERalpha-комплекс) посредством белка дисульфид изомеразы (PDI), который является компонентом ERalpha-плекса [91]. На этой способности хламидий связываться с ERalpha-комплексом основаны попытки некоторых исследователей создать вакцину с использованием протеазы CT441 для ингибирования сигналов ERalpha [92].

Среда клеток человека является экстремальной для микроорганизмов, но в процессе эволюции хламидии выработали адаптивные механизмы уклонения от разрушающего действия клетки хозяина, предотвращая слияние РТ с лизосомами клетки хозяина, образование фаголизосомы и ингибируя апоптоз [93,94].

Betts и соавторы [95] доказали способность эффекторных белков хламидий воздействовать на клетки макроорганизма. Так, TARP (белок, транслоцируемый актин-рекрутирующим фосфопротеином), когда ЭТ проникает в клетку, фосфорилируется и модифицирует (транслоцирует) актин, и ЭТ получают возможность свободного перемещения внутри клетки. ЭТ формируют паразитофорную вакуоль, т.н. тельца включения из мембраны клетки хозяина. Белки хламидий встраиваются в мембрану этой цитоплазматической вакуоли, в которой находятся ЭТ. Затем происходит соединение телец включения эндосомального или лизосомального пути клеток хозяина, содержащих питательные вещества. Таким образом, возбудитель обеспечивает собственное размножение, заставляя клетку работать на себя. Затем CPAF (фактор, активирующий протеазу хламидий и протеазу ретикулярных телец), нарушает цитоскелет клетки. Тельца включения начинают расширяться и новые элементарные тельца покидают клетку. Параллельно происходит аккумуляция белков для стабилизации новых цитоплазматических вакуолей (телец включения) [96].

CPAF и TARP также осуществляют механизмы адаптивного выживания хламидий в клетках хозяина, блокируя факторы механизмы врожденного иммунитета и апоптоз [97].

Caspase-1 (интерлейкин-1 превращающий фермент), активируясь, способствует репликации хламидий [98], которые нарушают при этом несколько сигнальных путей [99] посредством белков хламидий ChlaDub 1 и CT441, препятствующих передаче сигнала в клетках макроорганизма [95,р. 81; 100].

Врожденные механизмы иммунитета при хламидиозе включают комплемент, лизоцим, содержащийся в сыворотке крови маннозосвязывающий белок (или маннозосвязывающий лектин), ингибирующий репликацию *Chlamydia trachomatis*. ЛПС, белки, липиды и CpG– олигонуклеотиды хламидий, представляющие собой PAMP (патогенсвязанные молекулярные

образцы), которые могут распознаваться PRRs (рецепторы опознавания паттерна или образ-распознающие рецепторы – рецепторы, распознающие патоген).

В ранних работах было доказано, что интерфероны активно подавляют размножение хламидий. Белки хламидий, в качестве отдельных эпитопов (антигенных детерминант), также активно распознаются рецепторами приобретенного иммунитета.

К системе врожденного иммунитета относятся Toll-like receptors (TLR) – это клеточные рецепторы с одним трансмембранным фрагментом, распознающие консервативные структуры микроорганизмов и активирующие клеточный иммунитет [101] и NOD-1 рецепторы – цитоплазматические клеточные образ-распознающие рецепторы [102]. В экспериментах *in vitro* зафиксировано активное распознавание ЛПС хламидий рецепторами врожденного иммунитета PRRs, но в действительности *in vivo* в ряде случаев имеет место нарушение передачи сигнала, что делает неэффективным врожденный иммунный ответ [103], причем не только в инфицированных эпителиальных клетках половых путей женщин, но и в клетках трофобласта [104].

Формированию рубцов и как следствие непроходимости маточных труб у женщин с урогенитальным хламидиозом способствует обнаруженная у них гиперпродукция синтетазы/iNOS, провоспалительных цитокинов и окиси азота [105].

Механизм повреждающего действия хламидийной инфекции отличается от такового при гонорейной инфекции, когда гонококки оказывают непосредственное повреждающее действие на слизистые оболочки репродуктивного тракта женщин. При хламидиозе имеет место аутоиммунный механизм повреждения маточных труб в результате антигенной мимикрии белков теплового шока 60(HSP60) *Chlamydia trachomatis* и антигенов трубного эпителия. Поэтому хламидийная инфекция имеет стертое, а в ряде случаев полностью бессимптомное течение [106].

С возрастом возможность повторного инфицирования несколько снижается, но это утверждение отдельных авторов считается дискуссионным [107].

К сожалению, не все белки хламидий способствуют выработке антител. Основным источником антигенов являются белки телец включения, количество которых достигает 50 [108,109].

Серологические методы диагностики хламидиоза, основанные на обнаружении антител к антигенам возбудителя, представлены методами иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунофлуоресценции [110,111].

У женщин с трубным бесплодием чаще обнаруживались антитела к антигенам элементарных телец [112].

Методы ИФА широко используются для первичной диагностики урогенитального хламидиоза [113,114], в частности у инфицированных женщин

определялись повышенные титры IgG к MOMP, IncB и IncC, которые коррелировали с ВЗОМТ и эндоцервицитом [108,р. 2746].

Иммунный ответ женщин с бесплодием хламидийной этиологии кардинально отличался от иммунного ответа фертильных женщин с хламидиозом. Так, для бесплодных женщин был характерен Th2-ответ, у фертильных женщин наблюдался преимущественно Th1-ответ, эффективность которого максимальна в случае внутриклеточных инфекций [115]. Антитела к белку теплового шока хламидий HSP60 обнаруживались достоверно чаще у пациенток с аутоиммунными сдвигами [116].

Исследователи не зафиксировали четкой связи обнаружения антител к HSP60 и частотой ВЗОМТ, но обнаружили высокую распространенность этих антител у женщин с нарушением фертильности [117, 118]. Антигены хламидий провоцируют выработку антител к сперматозоидам, что также негативно сказывается на репродуктивной способности семейных пар.

Некоторые исследователи в эксперименте изучали механизмы адаптивного иммунитета при хламидиозе [119].

Несмотря на то, что темпы распространенности урогенитального хламидиоза неуклонно растут, выявляемость инфекции снижается, т.к. даже после однократного применения антибиотиков индукция антител к антигенам хламидий снижается, что приводит к ложно-отрицательным результатам ИФА [120,121]. До сих пор остается неясным вопрос, с чем это связано – с воздействием антибиотиков или с аутоиммунными реакциями.

Отдельные исследователи представили доказательства эффективности применения IFN- γ в комбинации с антибиотиками при лечении женщин с хламидиозом и связывали это с тем, что происходила стимуляция Th1-иммунного ответа [122, 123]. Были представлены доказательства, что у этих женщин снижался риск реинфицирования и риск бесплодия [124].

В экспериментах *in vitro* доказано выраженное ингибирование репликации хламидий в присутствии IFN- γ , но не доказано является ли Th1-ответ достаточно эффективным *in vivo* [124,р. 534]. У женщин с ВЗОМТ, имеющих такую сопутствующую патологию, как эндоцервициты, отмечена высокая концентрация антител класса IgG2 к антигенам хламидий, характерная для Th1-ответа, ассоциированного с воспалительной реакцией [125]. В процессе эволюции и взаимной аккомодации *Chlamydia trachomatis* и макроорганизма, хламидии выработали активные механизмы уклонения от реакций врожденного и адаптивного иммунитета человека.

Резюмируя вышеизложенное, приходится констатировать, что самая распространенная в мире бактериальная инфекция, передаваемая половым путем, оказывает негативное воздействие на репродуктивное здоровье, как женщин, так и мужчин. Проблема усугубляется особенностями цикла репликации возбудителя, затрудняющими возможности лабораторной диагностики и вакцинации.

Урогенитальные микоплазмы, считавшиеся ранее комменсалами полового тракта женщин и мужчин, в настоящее время большинством исследователей

отнесены к возбудителям инфекций, передаваемых половым путем, в связи с их способностью инициировать мочекаменную болезнь, циститы, пиелонефриты, ВЗОМТ, хориоамниониты, послеродовой сепсис и бесплодие [126].

Статистически доказанной считается связь между инфицированием мочеполового тракта женщин *M.hominis* и *Ureaplasma urealyticum* и преждевременными родами и разрывом оболочек плодного пузыря [127].

Уреаплазма имеет два биовара – *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum*. В то время как патогенность *Ureaplasma urealyticum* у большинства исследователей не вызывает сомнений и связывается с ВЗОМТ и патологией беременности, то роль *Ureaplasma parvum* в формировании ВЗОМТ до недавнего времени оставалась дискуссионной. Но результаты последних исследований зафиксировали статистически значимую связь между обнаружением в половых путях женщин *Ureaplasma parvum* и формированием сальпингита, оофорита, эндометрита, пиелонефрита, плацентита, а также с рождением маловесных детей [128].

Уреаплазма (класс Mollicutes) впервые были выделены шведским исследователем Шепардом в 1954 г. [129, 130]. Они являются облигатными паразитами эукариотов. Характерной особенностью их является отсутствие типичной клеточной стенки, в связи с чем они не могут быть обнаружены при микроскопии гинекологических мазков. Имеют очень небольшой размер генома и способны продуцировать насыщенные жирные кислоты. Основными эпитопами уреаплазм являются поверхностные полипептиды, но в связи с перекрестным реагированием с антисыворотками, серологические методы диагностики уреаплазм ограничены.

Различают 5 представителей класса Mollicutes. Самый известный и распространенный *Mycoplasma pneumoniae* – один из основных возбудителей легочных поражений (до 20% всех пневмоний), проявляющий выраженный тропизм к мерцательному эпителию бронхов. Четыре остальных представителя являются возбудителями урогенитальных инфекций (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*).

Микоплазмы и уреаплазмы могут быть разделены между собой по их способности в процессе деления вырабатывать аргинин, что характерно для микоплазм и мочевины – для уреаплазм [131].

По данным различных авторов, от 40 до 80% женщин являются носителями уреаплазм, при этом не имея никаких клинических симптомов. Мужская уретра инфицируется намного реже (20-29%) вследствие анатомических особенностей [132]. Возбудитель чрезвычайно контагиозен, легко передается половым путем, вертикальным путем могут заразиться 90% новорожденных детей [133].

Уреаплазмы проявляют тропизм не только к эпителиальным клеткам, но и к эритроцитам и сперматозоидам [134].

Данные о распространенности *U.urealyticum* и *M.hominis* довольно противоречивы. Так, Miron N.D., Günyeli İ., Verteramo R., Zdrodowska-Stefanow B. и др. зарегистрировали примерно разную распространенность этих

возбудителей в разных странах [135-138]. Они отметили высокую распространенность *Ureaplasma urealyticum* у сексуально активных женщин молодого возраста. Для женщин с бесплодием уреаплазменной этиологии было характерно клинически асимптомное течение инфекции [139].

Распространенность урогенитального микоплазмоза заметно уступала уреаплазменной инфекции [140,141]. Микоплазма – это мелкие, свободно живущие прокариоты, не имеющие истинной клеточной стенки и не способные к синтезу ее компонентов. Функции клеточной стенки выполняет трехслойная цитоплазматическая мембрана, для восстановления которой необходим холестерин. Микоплазмы довольно часто обнаруживались в половых путях женщин, считавшихся гинекологически здоровыми, в связи с чем они считались комменсалами. Но в настоящее время пересмотрен взгляд на представителей микоплазм, как на представителей условно-патогенной флоры и доказана их связь с ВЗОМТ и патологией беременности [142]. Пока нет четких доказательств связи микоплазм с бесплодием [143, 144], за исключением отдельных исследований [145-147].

Ряд исследователей свидетельствует о возможности микоплазм вызывать послеродовые и послеоперационные осложнения у женщин, которые до этого считались гинекологически здоровыми [148, 149]. Особенно опасными представляются осложнения беременности, такие как хориоамнионит, разрыв оболочек плодного пузыря, внутриутробное инфицирование плода [150-152].

Довольно часто урогенитальные микоплазмы обнаруживаются у женщин, склонных к промискуитету, проституток, мужчин-гомосексуалистов и больных классическими ИППП.

Следует особо подчеркнуть онкогенный потенциал *M.hominis*, так зафиксирована корреляционная связь хронического микоплазменного воспаления с мутациями, нестабильностью генома, устойчивостью клеток к апоптозу [153-155], что является фоном для развития рака яичников и эндометрия. Примерно у 10-15% женщин с сальпингоофоритами и эндометритами во время лапароскопии были выделены урогенитальные микоплазмы, но антитела к ним обнаруживались не у всех женщин, что связано с их низкой иммуногенностью [156].

В течение последних 20 лет пересмотрен взгляд на *Ureaplasma spp.*, в настоящее время именно с ними связываются негонококковые уретриты и цервициты, хориоамниониты, преждевременные роды и самопроизвольные выкидыши [157]. Помимо этого, уреаплазмы изменяя pH мочи, провоцируют мочекаменную болезнь.

Основные трудности диагностики урогенитальных мико-, уреаплазмозов связаны с бессимптомным течением этих инфекций, неэффективностью серологических методов диагностики и недоступностью культуральных тестов [135,р. 379; 158].

У микоплазм отсутствует типичная ригидная клеточная стенка, но в составе цитоплазматической трехслойной мембраны присутствуют

липопротеины, которые облегчают колонизацию и адгезию возбудителя к эпителиальным клеткам хозяина.

Около половины поверхностных мембранных белков *M. hominis* относятся к суперсемейству транспортных белков, т.н. транспортеров ABC [159], осуществляющих доставку питательных веществ в клетку и элиминацию из клетки токсинов и продуктов метаболизма [160,161]. Именно транспортеры ABC являются основными факторами патогенности микоплазм.

Для микоплазм и уреоплазм характерно быстрое развитие антибиотикорезистентности, что негативно сказывается на эффективности лечения [162,163]. Поэтому внимание исследователей переключилось на создание антител, способных связывать эпитопы возбудителей и осуществлять прямую и комплемент-зависимую бактерицидность [164,165].

Как известно, в половых путях женщин с бесплодием чаще всего обнаруживаются *Chlamydia trachomatis* и/или *Ureaplasma urealyticum*. Но если *Chlamydia trachomatis* почти всегда инициирует неблагоприятный исход ЭКО, то уреоплазмы такого негативного воздействия не оказывают [166]. Интересные данные приводит Danille G: почти в половине случаев у женщин с бесплодием были диагностированы возбудители ИППП – чаще всего это было *U. urealyticum* (23,5%), в 12,9% случаев – *Chlamydia trachomatis*, в 4,8% случаев – *Mycoplasma hominis* и 0,3% - *Neisseria gonorrhoeae* [167, 168]. Как видим, чаще всего определялись хламидии и уреоплазмы. Представляется вероятным, что частота хламидиоза должна быть выше приведенных цифр, но имеет место низкая выявляемость *Chlamydia trachomatis* при выполнении общепринятых тестов.

Некоторые авторы пытались связать бесплодие с урогенитальными микоплазмами [169, 170], но предпринятые Harold C. Wiesenfeld, Dunia A. Alfarraj и др., исследования не смогли доказать эту связь [171,172].

Инфицированность женщин *Mycoplasma hominis* резко возрастает с началом половой жизни. Так только у одной из 91 девственниц была обнаружена *Mycoplasma hominis*, в то время как среди женщин, живших половой жизнью и имевших более одного полового партнера, было инфицировано 15 человек [173]. Темпы колонизации половых путей женщин намного выше, чем у мужчин, что связано с анатомическими особенностями женской уретры [174]. В то же время у мужчин с хроническим простатитом довольно часто встречается бессимптомное носительство урогенитальных микоплазм [175].

Если раньше такие возбудители, как *Ureaplasma parvum* и *Mycoplasma hominis* считались комменсалами половых путей женщин, то сейчас большинство исследователей считает, что колонизация половых органов женщин любым патогенным возбудителем чревата острым или хроническим воспалительным процессом, который может протекать скрыто и манифестировать при беременности, вызывая хориоамниониты, преждевременные роды и неонатальную инфекцию. Всем беременным показано скрининговое исследование на хламидийную, гонорейную, мико-, и

уреаплазменную инфекцию, т.к. каждая из них оказывает негативное воздействие на течение беременности, а урогенитальный хламидиоз, гонорея и уреаплазмоз связываются с высоким риском бесплодия. Необходимо также иметь в виду, что для современных женщин характерны ассоциации всех четырех возбудителей [176].

Исследователи из разных стран отмечают более высокую распространенность *Ureaplasma spp.* в сравнении с *Mycoplasma hominis* с превышением первой в 2-3 раза.

Следует отметить, что взгляд исследователей на *M.hominis* и *U.urealyticum* как на представителей условно-патогенной флоры изменился, и в настоящее время эти возбудители связываются с формированием ВЗОМТ, бесплодием, патологией беременности и внутриутробным инфицированием плода.

Особую роль в гинекологической заболеваемости играет представитель класса простейших – *Trichomonas vaginalis*. Трихомониаз, по данным экспертов ВОЗ, считается самой распространенной инфекцией, передаваемой половым путем в мире. Первооткрывателем урогенитальной трихомонады считается Альфред Донне, который увидел ее в нативном препарате из отделяемого влагалища при микроскопии у женщин с сифилисом и гонореей [177]. И долгое время ученые считали трихомонаду представителем условно-патогенной флоры, переключая свое внимание на классические ИППП (сифилис и гонорею). Лишь через 100 лет была доказана роль трихомонад в этиологии вагинитов [178,179].

Но сейчас ни у кого не вызывает сомнений, что *Trichomonas vaginalis* является не просто патогеном, вызывающим тяжелое поражение урогенитального тракта, как женщин, так и мужчин, она является также природным контейнером, фагоцитируя все остальные возбудители ИППП [180,181].

Несмотря на признание ВОЗ трихомониаза, как инфекции № 1 среди всех ИППП, до сих пор нет достоверных эпидемиологических данных по трихомониазу. Причинами этого являются отсутствие во многих странах статистических данных, дефекты лабораторной верификации возбудителя и нетипичное асимптомное течение. Так, в Китае методом ПЦР трихомониаз был диагностирован у 43,3% работниц коммерческого секса. В Индии же культуральным методом и при микроскопии в нативном препарате трихомониаз был диагностирован у 14,4% работниц секс-индустрии [182].

Данные по распространенности трихомониаза весьма разноречивы и колеблются от 5 до 74% у женщин с высоким риском заражения (проститутки и женщины, склонные к промискуитету и от 5 до 29% у мужчин из группы риска) [55,р. 837; 183]. Жители мегаполисов болеют намного чаще, чем сельские жители [184].

Трихомонада – представитель классической инфекции, передаваемой половым путем, т.е. путь заражения преимущественно половой. Не исключается перинатальный способ заражения при прохождении ребенка через инфицированные родовые пути матери [185], при этом в ряде случаев у них

были зафиксированы гнойные выделения из носа и респираторные заболевания у новорожденных [186].

Крайне редко встречается заражение *Trichomonas vaginalis* неполовым путем – использование зараженной дужки биде, сиденья унитаза или полотенца, но эти случаи относятся к казуистическим. Возбудитель быстро погибает при высыхании и действии солнечного света.

Считается доказанным, что все изоляты *Trichomonas vaginalis* могут инфицировать половые пути человека и вызывать заболевание – трихомониаз. Помимо слизистых оболочек урогенитального тракта трихомонады могут колонизировать кожу половых органов, вызывая эрозии и/или язвы [187].

Трихомонады, продуцируя протеолитические ферменты, разрыхляют ткани и способствуют проникновению бактерий и грибков, формируя воспалительный очаг со смешанной протозойно-бактериально-грибковой флорой [188, 189].

Продуцируя цистеиновые эндопептидазы, с помощью которых они разрушают муцин слизистых оболочек, трихомонады связываются с эпителиальными клетками и внеклеточным матриксом [190].

Трихомонады способны фагоцитировать вирусы, бактерии, эритроциты, сперматозоиды, фрагменты погибших эпителиальных клеток [191]. Поэтому трихомониаз современными исследователями расценивается не как изолированная инфекция, а как протозойно-бактериально-грибковая инфекция [189, р. 49; 192].

Высокорастворимые антигены трихомонад могут нейтрализовать антитела, блокируя, таким образом, защитные механизмы макроорганизма. Еще одним механизмом уклонения трихомонад от иммунологической защиты организма человека является их способность сорбировать на своей поверхности белки человеческой плазмы, маскируя свои антигены, в результате чего не происходит презентации антигена и комплемент-зависимый лизис антигена.

Поражение влагалищного эпителия трихомонадами проявляется как вагинит, который могут сопровождать уретрит, цистит, бартолинит и эндоцервицит.

За последние десятилетия клиническая картина трихомонадной инфекции значительно изменилась – почти не встречаются случаи распространенного ранее тяжелого вагинита, на смену ему пришли малосимптомные, а иногда и полностью асимптомные формы. Самой частой жалобой при урогенитальном трихомониазе являются влагалищные выделения, которые могут сопровождаться такими симптомами, как генитальный зуд, тазовые боли, дизурические явления и диспаурения [193]. Значительно изменился и характер выделений – типичные для трихомоноза обильные пенистые выделения с желтоватым или зеленоватым оттенком в настоящее время довольно редки, в основном они носят слизисто-гнойный характер, иногда чуть желтоватые, может присутствовать неприятный запах [194].

При гинекологическом осмотре иногда выявляются отек и гиперемия вульвы и стенок влагалища, но типичная картина трихомонадного кольпита в

виде «клубничной» («земляничной») шейки матки встречается очень редко (3-5% женщин с трихомониазом) [195].

Трихомонадный эндоцервицит характеризуется отеком, разрыхленностью и кровоточивостью слизистой цервикального канала, иногда эндоцервицит проявляется посткоитальными кровотечениями, эрозиями и полипами [196].

Трихомонадная инфекция негативно сказывается на течении беременности и сопровождается риском преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела.

Урогенитальный трихомониаз считается одним из ведущих факторов патологии беременности и бесплодия [197]. Клиническая диагностика урогенитального трихомониаза у современных женщин ввиду variability симптомов и скудной симптоматики затруднена, к тому же лабораторные методы верификации возбудителя малоэффективны. Так, микроскопия отделяемого из влагалища, уретры и цервикального канала демонстрирует очень низкую чувствительность метода, т.к. образцы должны рассматриваться немедленно, чтобы зафиксировать подвижные живые трихомонады, даже небольшая задержка в доставке образца приводит к ложно-отрицательному результату. Имеет место также субъективный характер оценки препарата. Кроме того, стали распространенными атипичные формы трихомонад, как результат нерациональной антицестодной терапии – в виде неподвижных округлых клеток, которые исследователь принимает за эпителиальные клетки [198].

Культуральное исследование является «золотым стандартом» лабораторной диагностики и особенно показано при малосимптомных формах трихомониаза, но ввиду отсутствия качественных стандартных питательных сред его применение практически недоступно [199].

Иммунохроматографические коммерческие тесты обнаружения антигенов трихомонад в отделяемом половых органов, такие как Affim TM VP III Microbial и идентификационный тест OSOM Trichomonas Rapid Test, HenoStrip TM, обладающие высокой чувствительностью порядка 80-90% и специфичностью (95%), не прошли регистрацию в РК [200].

Методом ПЦР ДНК *Trichomonas vaginalis* выявляется всего у 16-21% мужчин и у 12-17% женщин с трихомониазом [201].

Иммуноферментный анализ также продемонстрировал низкую эффективность вследствие разнообразия серотипов *Trichomonas vaginalis* и низкой иммуногенности возбудителя. Для мониторинга эффективности лечения он также применяться не может, т.к. в течение 6-12 мес. антитела к трихомонадам даже в случае успешной эрадикации еще могут циркулировать в крови [202].

Огромную проблему представляет лечение трихомонадной инфекции. Первым антипротозойным средством в истории был метронидазол, производное 5-нитроимидазола. Антипротозойный эффект метронидазола и других препаратов из этой группы (орнидазол, тинидазол, секнидазол) обусловлен восстановлением 5-нитрогруппы имидазола трансмембранными

внутриклеточными белками трихомонад и активацией в гидросомах трихомонад выработки цитотоксических нитрорадикалов [203]. Но повсеместно регистрируемая устойчивость трихомонад к метронидазолу служит препятствием для его дальнейшего применения, а такие побочные эффекты, как тошнота, рвота, головокружение не позволяют в дальнейшем повышать суточные дозировки [204].

Достаточно высокую антицестодную активность сохраняет орнидазол. Это связано с тем, что его период полувыведения почти в 2 раза превышает таковой у метронидазола.

Trichomonas vaginalis проявляет анаэробную резистентность к метронидазолу [205]. Местное применение вагинальных свечей и таблеток нецелесообразно, т.к. возбудитель поражает уретру и парауретральные железы. Некоторые штаммы трихомонад в присутствии метронидазола приобрели способность выбрасывать протеолитические ферменты из паракостальных желез, которые блокируют метронидазол [206], в результате чего формируется устойчивость простейших к метронидазолу. Многие исследователи практиковали в связи с этим практику flash-терапии (лечение «взрывом»), когда антипротозойные препараты назначаются в высоких дозах, заметно превышающих терапевтические дозы, но назначаются однократно, чтобы достичь дозы, ингибирующей ферментативную активность паракостальных желез трихомонад [207]. В качестве эффективных противотрихомонадных средств рекомендуется орнидазол, тинидазол, секнидазол, ниморазол и нифурател. Таким образом, актуальность проблемы трихомонадной инфекции не утратила своего значения, как смешанной протозойно-бактериально-грибковой инфекции. Из-за способности *Trichomonas vaginalis* к фагоцитозу других возбудителей ИППП ее следует рассматривать как природный резервуар бактериальных и вирусных инфекций, передаваемых половым путем, что требует разработки новых подходов в лечении ИППП.

Из-за дефицита собственных протеолитических ферментов, *Trichomonas vaginalis* не может переварить все поглощенные ею микробы, которые впоследствии после гибели простейших, вызывают активацию воспаления, что часто расценивается как повторное заражение [208].

1.2 Состояние иммунологической реактивности у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза

При отсутствии анатомо-физиологических дефектов иммунологическая реактивность человека состоит из микробиологического, барьерного механизма противoinфекционной защиты (нормальная микрофлора слизистых оболочек) и иммунологического компонента (факторы местного иммунитета, неспецифической резистентности, гуморальные и клеточные факторы иммунитета). Так, одним из важнейших компонентов микробиологической защиты репродуктивного тракта женщин является колонизационная резистентность, которую обеспечивают представители нормальной условно-патогенной флоры, подавляющие рост патогенных микроорганизмов [209]. Но

при нарушении факторов противоинфекционной защиты условно-патогенные микроорганизмы могут вызвать воспалительные процессы в половых путях женщины [210].

В процессе эволюции сложилась особая система экологической защиты нижних отделов репродуктивного тракта – эпителий стенок влагалища, вагинальная жидкость и цилиндрический эпителий шейки матки.

Эпителий влагалища – это плоский многослойный эпителий, верхний слой которого состоит из десквамированных нежизнеспособных клеток. Клетки верхнего слоя содержат гликоген (полимер), представленный мономерами глюкозы, которую в качестве энергетического субстрата используют лактобациллы – основной представитель нормальной микрофлоры влагалища [211].

Нормальная микрофлора влагалища представляет собой динамически изменяющуюся микроэкосистему, включающую кроме лактобацилл факультативные аэробы и анаэробы, количество которых достигает 10^8 - 10^{10} бактериальных клеток на 1 г выделений. В случае, если женщина здорова, то эта система относительно стабильна, несмотря на большое разнообразие микрофлоры, насчитывающей около 60 фенотипов микроорганизмов. Примерно 3-5% микроорганизмов являются транзиторными – после попадания на слизистые оболочки половых путей они своевременно удаляются вместе со слизью при помощи мукоцилиарного эпителия.

Лактобациллы представлены 9 видами аэробов и анаэробов, среди которых ключевую роль играют *L.lactis*, *L.brevis*, *L.acidophilus*, *L.casei*, *L.plantarum*, *L.fermenti*.

Микрофлора влагалища находится под влиянием менструального цикла, характера и ритма половой жизни, гигиенических навыков женщины. В препубертатном возрасте микрофлора влагалища девочек скудная – лактобацилл очень мало, как и других микроорганизмов. У здоровых женщин репродуктивного возраста доминируют лактобациллы, т.к. эстрогены способствуют накоплению гликогена в эпителиальных клетках влагалища.

Лактобактерии, утилизируя гликоген, выделяют молочную кислоту, окисляющую влагалищную среду и препятствующую росту патогенных бактерий. Помимо этого бактерицидным действием обладают и другие продуценты лактобацилл – ферменты и перекись водорода. Лактобациллы блокируют рецепторы эпителиальных клеток влагалища, препятствуя адгезии патогенных микроорганизмов [211,р. 2565]. Помимо лактобацилл представителями нормальной микрофлоры гениталий женщины являются аэробные дифтероиды и коринебактерии. Могут присутствовать также и другие представители аэробов: эпидермальный и золотистый стафилококк, энтеробактерии, гемолитический стрептококк и *Strept. agalactiae*, который многими авторами в последнее время причислен к патогенной микрофлоре. Анаэробы представлены клостридиями, бактероидами, пептострептококками, эубактериями и др. [212].

Наличие в нормальной микрофлоре женщины кишечной палочки повышает риск инфекционных осложнений при инфицировании ИППП. Реже встречаются бифидобактерии, представители нормальной микрофлоры, которые появляются как заместительная флора при дефиците лактобактерий [213]. У здоровых женщин микрофлора влагалища и цервикального канала практически идентичны, но в количественном отношении более скудной является микрофлора цервикального канала [214]. Снижение содержания гликогена в эпителии влагалища в период менопаузы препятствует размножению лактобацилл и является фактором риска ВЗОМТ в климактерии.

Качественный и количественный состав микрофлоры влагалища меняется в зависимости от фазы менструального цикла. Во время менструального кровотечения и полового акта количество лактобацилл снижается.

Выделяют 4 типа микробиоценоза влагалища:

1) Нормоценоз

- доминируют лактобациллы;
- отсутствуют грамотрицательные микроорганизмы, споры, мицелий, псевдогифы грибов;
- единичные лейкоциты и «чистые» эпителиальные клетки.

2) Промежуточный тип

- умеренное или незначительное количество лактобацилл;
- присутствуют грамположительные кокки, грамотрицательные бактерии;
- присутствуют лейкоциты, макрофаги, моноциты, эпителиальные клетки.

3) Дисбиоз влагалища

- незначительное количество или полное отсутствие лактобацилл;
- обильная микрофлора (грамположительная и грамотрицательная, кокки и бактерии);
- присутствуют ключевые клетки, лейкоциты.

4) Вагинит

- полимикробный характер гинекологического мазка;
- большое количество лейкоцитов, эпителиальных клеток, макрофагов и др.

Состав нормальной микрофлоры влагалища женщин репродуктивного возраста представлен в таблице 1.

Таблица 1- Видовой состав нормальной микрофлоры влагалища женщин репродуктивного возраста

Грамположительные палочки	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Propionibacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp.
1	2
Грамотрицательные облигатно-анаэробные палочки (выделяют в незначительном количестве у 14-55% женщин)	<i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Leptotrichia</i> spp.

Продолжение таблицы 1

1	2
Грамположительные кокки (выделяют у 30-80% женщин)	<i>Petrococcus</i> spp., <i>Petrostreptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., в том числе <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Micrococcus varians</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Streptococcus viridians</i> и др.
Грамотрицательные кокки (редко, в небольшом количестве)	<i>Veillonella</i> spp., <i>Asidaminococcus fermentans</i> ., непатогенные <i>Neisseria</i> spp
Энтеробактерии (редко, в небольшом количестве)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp и др.

Вагинальная жидкость образуется ежедневно в количестве 0,5-2,0 мл, помимо воды в ее состав входят белки, углеводы, муцин, жирные кислоты, соли, лизоцим и мочевины. Неорганические соли, мочевины и глюкоза поддерживают осмотическое давление и регулируют водно-электролитный обмен. Органические кислоты (жирные кислоты, уксусная и молочная кислота) поддерживают pH влагалищной жидкости на уровне 3,8-4,5, т.е. у гинекологически здоровых женщин влагалищное отделяемое имеет кислую реакцию, тем самым подавляя рост патогенной микрофлоры. В то же время для лактобацилл данное значение pH является оптимальным [215].

Продуцируют влагалищную жидкость цервикальные бартолиновы, скинниевы железы, эндометрий, эндосальпинкс и транссудат кровеносных и лимфатических сосудов.

К неспецифическим факторам защиты относится также слизь, обеспечивающая смазывание (любрикацию) и препятствующая адгезии микроорганизмов к эпителиальным клеткам. Много слизи содержится в цервикальном секрете и сперме. В слизи содержатся катионные антибактериальные пептиды (лизоцим, дефензины, лактоферрин) и цинк, также обладающий антимикробным действием.

Основными клетками, обеспечивающими местный иммунитет, являются клетки иммунной системы и их продуценты, биологически активные вещества.

Механизмы антиинфекционного иммунитета половых органов человека долгое время оставались вне зоны внимания ученых-иммунологов и изучены намного меньше, нежели иммунологические механизмы дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [216].

Врожденный (неспецифический) иммунитет обеспечивает первую линию защиты слизистых оболочек от патогенной флоры. Он состоит из эпителиального барьера, цитокинов, системы комплемента и фагоцитов.

Экспрессия факторов врожденного иммунитета имеет особенности в зависимости от локализации иммунного ответа, т.к. имеются «нестерильные» области репродуктивного тракта женщины (наружные половые органы, влагалище и т.п.), «стерильные» зоны (шейка и полость матки, маточные трубы) [217]. Механизм врожденного иммунитета запускается во время связывания молекул микроорганизма (геллин, зимозан и др.) с Toll-подобными

рецепторами фагоцитов и эпителиальных клеток. В результате этого связывания секретируются дефензины (антимикробные пептиды) и хемокины, привлекающие в очаг воспаления макрофаги, продуцирующие цитокины, которые активируют натуральные киллеры (NK-клетки) и Т-лимфоциты.

Известно, что эпителиальные клетки гениталий женщин экспрессируют 10 видов Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR). Каждый из этих рецепторов имеет строгую специфичность к лигандам. Так, эпителиальные клетки влагалища экспрессируют TLR-1-3 и TLR-6 [218].

Эпителиальные клетки эндометрия и децидуальные клетки во время беременности экспрессируют TLR-9 и могут отвечать на широкий спектр микроорганизмов. Toll-рецепторы есть на эпителиальных и стромальных клетках эндометрия и даже на NK-клетках матки (uNK), клетках, ответственных за имплантацию плодного яйца на разных сроках беременности. Плотность экспрессии TLR в разных отделах полового тракта женщин разная. Так плотность экспрессии TLR-2 и 4 в эндометрии и маточных трубках в несколько раз больше, чем в шейке матки. Hirata et al., 2007, считают, что экспрессия TLR зависит также от фазы менструального цикла, и экспрессия мРНК TLR -2-4 и TLR-9 намного выше в предменструальный период [219]. Им противоречат данные Aflatoonian et al., 2007, которые наблюдали пик экспрессии TLR-2-6, TLR-9 и TLR-10 в секреторной фазе менструального цикла [220].

Экспериментальные данные подтверждают, что Toll-подобные рецепторы клеток половых путей женщин репродуктивного возраста способствуют усиленной продукции цитокинов в ответ на стимуляцию культур эпителиальных клеток шейки матки, эндометрия, маточных труб, в частности при помощи полицитидиловой кислоты (лиганд TLR-3).

Toll-подобные рецепторы присутствуют и во время беременности на клетках трофобласта (TLR-2 и 4) в разные сроки гестации. Таким образом, клетки трофобласта обладают способностью инициировать врожденный иммунный ответ и даже индуцировать специфический иммунный ответ.

Антимикробные пептиды представлены кателицидинами, дефензинами, элафином и секреторным ингибитором лейкоцитарных протеаз.

Дефензины (прежнее название катионные белки) являются важным фактором защиты слизистых половых путей. Основные клетки-продуценты дефензинов – лейкоциты, в частности, нейтрофилы и эпителиальные клетки. Известно 2 класса дефензинов: α -дефензины (HD-human defensins) и β -дефензины (HBD-human beta defensins), различающиеся между собой положением дисульфидных связей.

В нейтрофилах синтезируются 4 человеческих дефензина, которые называются HNP1-4 (human neutrophil peptides), HD5 и HD6 (человеческие дефензины 5-6 экспрессируются в эпителиоцитах репродуктивного тракта и кишечника), α -дефензины накапливаются в гранулах нейтрофилов и участвуют в системном иммунном ответе.

На эпителиальных клетках человека экспрессируются 4 вида β -дефензинов, которые обеспечивают антимикробную активность слизистых за счет электростатического взаимодействия с отрицательно заряженными анионными группами фосфолипидных мембран микроорганизмов. Взаимодействие β -дефензинов (катионных белков) с анионами бактерий на пике концентрации приводит к образованию перфораций и лизису бактерий. Но соматические клетки макроорганизма при этом не повреждаются. Это обусловлено тем, что электростатические заряды человека и бактерий разные [221].

Дефензины обладают не только антимикробным, но и противогрибковым и противовирусным действием, даже в отношении ВИЧ. Они также индуцируют продукцию цитокинов IL-8 и IL-1 β . α -дефензины, стимулируя Т-клетки с хелперным фенотипом (CD4⁺), способствуют продукции ими γ -интерферона и цитокинов IL-2, IL-6, IL-10, IL-8. Дефензины также способствуют дегрануляции тучных клеток с высвобождением гистамина и простагландинов, провоцируя воспалительную реакцию. В то же время HNP1 обладает антагонистическим действием, блокируя классический и лектиновый путь активации комплемента и участвуя в заживлении ран путем стимуляции синтеза коллагена I и III типов.

Экспрессию дефензинов регулируют половые гормоны. Пиковые концентрации HBD 1, HBD 3 и HBD 5 характерны во время секреторной фазы менструального цикла. HBD4 экспрессируются в пролиферативной фазе цикла, а экспрессия мРНК HBD2 максимальна во время менструации.

Во время беременности клетки амниона, децидуальной оболочки, хориона и плаценты также экспрессируют HBD 1-3 [222].

У млекопитающих обнаружена большая группа противомикробных пептидов – кателицидины (30 видов). У человека есть только 1 вид LL37/hCap18, который экспрессируется только эпителиальными клетками влагалища и нейтрофилами. LL37/hCap18 обладает высокой антибактериальной, противогрибковой и противовирусной активностью.

Для противодействия протеазам (ферментам, вызывающим деструкцию тканей при воспалении) в половых путях женщины присутствуют антипротеазы, защищающие ткани от чрезмерного повреждения. В группу антипротеаз входят секреторные ингибиторы лейкоцитарных протеаз (secretory leucocyte protease inhibitor - SLPI) и элафин (elafin). В частности SLPI ингибирует действие ферментов – нейтрофильной эластазы, трипсина и катепсина G. Элафин является ингибитором эластазы нейтрофилов и протеиназы 3. И SLPI и элафин, как антимикробные пептиды, весьма активны против представителей грамположительных и грамотрицательных бактерий. Оба этих пептида присутствуют во влагалище, но самая высокая концентрация SLPI зафиксирована в шеечной слизи.

Эпителиоциты эндометрия синтезируют SLPI, концентрация которого возрастает в секреторную фазу цикла под воздействием прогестерона. Нейтрофилы эндометрия содержат элафин, пик концентрации которого

приходится на менструацию. И SLPI и элафин экспрессируются также в маточных трубах.

Максимальной концентрации SLPI достигает в шейке матки во время беременности, тем самым защищая плод от проникновения инфекции из нижних отделов половых путей. Помимо этого, он определяется во влагалище, децидуальных клетках и эпителиоцитах амниона, концентрация SLPI в амниотической жидкости достигает пиковой концентрации к концу беременности и в родах. Тот факт, что и SLPI и элафин обнаружены во всех клетках и тканях полового тракта женщины во время беременности свидетельствует о значительной роли этих пептидов в защите плода от инфекции и повреждающего действия протеаз. Если роль половых гормонов в регуляции синтеза антимикробных пептидов еще недостаточно изучена, то их роль в регуляции фагоцитарного звена иммунитета исследована довольно хорошо. Так, имеются четкие доказательства, что высокая концентрация эстрогенов в пролиферативную фазу менструального цикла способствует миграции макрофагов, гранулоцитов и дендритных клеток в строму эндометрия и железистый эпителий [223]. Половые гормоны также регулируют активность NK-клеток, их количество и функциональная активность заметно снижаются в постменопаузе. В эндометрии функционирует совершенно уникальная субпопуляция натуральных киллеров, т.н. маточные натуральные киллеры (uterine NK-cells, uNK), количество и активность которых также регулируют половые гормоны. Так, в позднюю секреторную фазу цикла и в ранние сроки беременности количество uNK возрастает, а во второй половине беременности снижается. uNK-cells экспрессируют рецепторы к эстрогенам и ГКС, но не содержат рецепторы к гестагенам. Рост количества uNK-клеток в децидуальной оболочке матки стимулирует IL-15, при этом они продуцируют γ -интерферон и IL-18, необходимые для успешной имплантации плодного яйца и нормального течения беременности.

Рекрутинг uNK-cells в децидуальную оболочку увеличивается под действием прогестерона, несмотря на отсутствие на этих клетках рецепторов к гестагенам.

Иммунологическая составляющая вагинальной экологии включает в себя также гуморальный иммунитет. Иммуноглобулины в вагинальном секрете препятствуют адгезии микроорганизмов к мембране эпителиоцитов, участвуют в опсонизации возбудителей при фагоцитозе и запускают классический путь активации комплемента.

Специфический Т-клеточный ответ реализуется в виде Th1-ответа или Th2-ответа, что зависит от характера патогенной микрофлоры и продуцируемых ими цитокинов. Th1-ответ инициируется IL-12, который продуцируют макрофаги в ответ на внутриклеточные (интрацеллюлярные) патогены, например *Chlamydia trachomatis* или вирусы. Th1 являются при этом продуцентами провоспалительных цитокинов IL-2 и IFN- γ [121, с. 13].

Th2 продуцируют противовоспалительные цитокины - IL-4, IL-5, IL-10, активирующие В-лимфоциты, которые превращаясь в плазматические клетки,

начинают синтез антител, направленный против внеклеточных (экстрацеллюлярных) патогенов.

Половой контакт также оказывает действие на иммунную систему влагалища. Действие спермы заключается в активации синтеза Th2 IL-10 и ингибировании продукции Th1 γ -интерферона, что может способствовать персистенции патогенной флоры [224].

Таким образом, факторы иммунологической реактивности репродуктивного тракта женщины характеризуются разнонаправленным действием в зависимости от гормональных изменений в течение менструального цикла и характера патогенной микрофлоры. Нарушение иммунологических механизмов защиты половых путей женщины может способствовать развитию воспалительных заболеваний органов малого таза и хронизации урогенитальных микст-инфекций, что диктует необходимость адекватной и рациональной иммунокоррекции.

1.3 Современные принципы лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин

Недостаточная эффективность профилактических и лечебных мероприятий связана, прежде всего, с отсутствием этиопатогенетических подходов при лечении женщин с ВЗОМТ.

В основе развития любого воспалительного процесса лежит взаимодействие этиологического фактора (микроорганизм) и иммунологической реактивности макроорганизма. Как правило, инфекционный агент попадает сначала в вульву и влагалище половым путем, далее поднимается восходящим путем и поражает матку и придатки.

Если ранее ведущая роль в развитии ВЗОМТ отводилась представителям семейства Enterobacteriaceae (в основном E.coli) и стафилококкам, реже – бактероидам, клостридиям, пептострептококкам и др. [5,р. 6], то в настоящее время большинство исследователей в качестве ведущего этиологического фактора называют инфекции, передаваемые половым путем [6,р. 18;7,р. 1107;8,р. 23072].

Несмотря на широкий арсенал современных антимикробных средств, течение ВЗОМТ зачастую приобретает затяжной торпидный характер с развитием осложнений, имеющих далеко идущие последствия на репродуктивное здоровье женщины и формирование онкологических заболеваний.

Неэффективность стандартных методов лечения хронических ВЗОМТ обусловлена также участвовавшими случаями ассоциированного инфицирования половых путей современных женщин, что связано с ранним началом половой жизни, частой сменой половых партнеров, нетрадиционными формами половых контактов. Одной из причин формирования микст-инфекций может быть нерациональная антибактериальная терапия. Неадекватно подобранный препарат, доза и режим приема, отсутствие необходимой приверженности пациента в итоге приводят к стиханию активности воспалительного процесса и хронизации ВЗОМТ.

Согласно требованиям ВОЗ препараты для лечения урогенитальных инфекций должны отвечать следующим требованиям:

- эффективность не менее 95%;
- низкая токсичность;
- хорошая переносимость;
- медленное формирование резистентности;
- пероральная форма;
- доступная цена;

При проведении этиопатогенетически обоснованной терапии урогенитальных инфекций необходимо соблюдать следующие принципы:

1) Одновременное лечение обоих половых партнеров с полным исключением на время лечения половых контактов;

2) Выбор антибактериального препарата должен базироваться на высокой чувствительности возбудителя к данному препарату, а в случае микст-инфекции не к одному возбудителю, а к нескольким; способности препарата создавать высокие терапевтические концентрации в очаге воспаления, отсутствие противопоказаний к назначению препарата у конкретного пациента, выраженного негативного влияния на микробиоценоз влагалища;

3) Определение продолжительности курса лечения должно учитывать особенности цикла развития и репликации возбудителей, характер и степень тяжести течения ВЗОМТ [225].

Бесконтрольное назначение антибактериальных средств и самолечение приводят к нарушению микробиоценоза влагалища, что в свою очередь провоцирует появление антибиотикорезистентных штаммов возбудителей ИППП и нарушение мукозального иммунитета [226].

Наши собственные исследования указывают на изменение чувствительности урогенитальных микоплазм и уреоплазм к антибиотикам, что также должно учитываться при назначении этиотропной терапии [227,228].

Во многих мультицентровых исследованиях, проводимых в последнее время в странах ближнего и дальнего зарубежья, обращается внимание на эту проблему. В качестве одной из основных причин неэффективности лечения урогенитальных инфекций многие исследователи называют формирование биопленок – живых, постоянно обновляющихся сообществ микроорганизмов, окруженных внеклеточным полимерным матриксом, который продуцируют сами микроорганизмы и который защищает их от окружающей среды. Каков основной механизм формирования антибиотикорезистентности в биопленках, до сих пор неизвестно. Это может быть связано с замедлением или даже неспособностью антибиотиков проникать вглубь биопленки, связыванием и инактивацией антибиотиков полимерами матрикса. В биопленках скорость деления микроорганизмов тормозится в зависимости от содержания кислорода и питательных веществ. А антибиотики, как известно, действуют на активно делящиеся клетки. Поэтому антибиотикорезистентность микроорганизмов, обитающих в биопленках, в основном обусловлена существованием в них, особенно в глубоких слоях биопленок, антибиотикоустойчивых бактерий,

названных персистерами, и метаболически неактивных, покоящихся микроорганизмов. В такой метаболически пассивный режим переходят обитатели биопленок в неблагоприятных условиях дефицита питательных веществ.

Антибиотики в первую очередь действуют на микроорганизмы, покидающие биопленку для дальнейшего расселения. Они будут также активны в отношении бактерий, расположенных в поверхностных слоях биопленок. Но эти бактерии, прежде чем погибнуть, передают сигнал посредством сигнальных молекул бактериям глубоких слоев об опасности. В результате чего вырабатываются молекулы, препятствующие адгезии антибиотиков на поверхности микробных клеток, а также гидрофобные вещества, препятствующие проникновению антибиотиков через клеточную мембрану. Таким образом, именно с проблемой биопленок исследователи связывают длительное существование хронических очагов инфекции и низкую эффективность стандартной антимикробной терапии.

В связи с этим особую актуальность приобретает поиск средств, которые смогут обеспечить эффективную эрадикацию возбудителей в биопленке. Это, прежде всего, поиск средств, разрушающих матрикс биопленки и повышающих доступ антибактериальных препаратов к возбудителям инфекции [229]. Весьма перспективным в этом плане представляется использование наряду с системной антибиотикотерапией вагинальных свеч на основе полиэтиленоксида, обладающего значительной проникающей и проводниковой активностью.

Как известно, при хронических ВЗОМТ создается устойчивое равновесие между скоростью репликации возбудителя и нейтрализацией его в результате иммунного ответа макроорганизма. С целью активации иммунной системы наряду с использованием антибактериальных препаратов используются также средства патогенетического воздействия, в т.ч. иммуностропные препараты. В комплексную терапию ВЗОМТ необходимо включать иммуномодуляторы с различным механизмом действия с учетом выявленных нарушений иммунологической реактивности [230].

В настоящее время на отечественном фармрынке имеется достаточно широкий арсенал иммуностропных препаратов, многие из которых апробированы и в составе комплексной терапии ВЗОМТ. Так, при лечении урогенитальных инфекций репродуктивного тракта женщин широко использовались иммуномодулятор-репаратант «Деринат» (дезоксирибонуклеат), противовирусный препарат с иммуномодулирующим эффектом «Генферон» (интерферон альфа-2b), синтетический низкомолекулярный индуктор «Циклоферон», иммуномодулятор с детоксицирующим действием «Полиоксидоний», иммуномодулятор с детоксицирующим и гепатопротекторным действием «Иммунофан» и др. [231,232].

Наше внимание в качестве иммуномодулятора привлек препарат, действующее вещество которого тилорон, относящийся к группе индукторов эндогенных интерферонов. Препарат за довольно короткий период времени в силу своей эффективности получил широкое распространение среди врачей

различных специальностей. К настоящему времени достаточно хорошо изучены основные биологические, фармакологические эффекты препарата, разработаны показания и схемы применения, доказаны не только иммуномодулирующий, но и противовирусный и антибактериальный эффекты. В ряде исследований подтверждена высокая эффективность тилорона при урогенитальном хламидиозе и рецидивирующих герпетических инфекциях [233].

Индукторы интерферона представляют собой довольно разнородное семейство высоко-, и низкомолекулярных соединений природного и синтетического происхождения. В отличие от рекомбинантных интерферонов индукторы IFN не антигенны. При этом передозировки IFN не может быть по определению, т.к. синтез IFN контролируется организмом, что исключает побочные эффекты. Даже однократное введение индуктора IFN обеспечивает длительную продукцию эндогенных интерферонов в терапевтических дозах. Экзогенные же интерфероны требуют многократного введения ввиду короткого срока полужизни.

В качестве дополнительных преимуществ препарата можно назвать также пероральную форму и ценовую доступность. В доступной нам литературе не встретились работы по изучению эффективности препарата тилорон в составе комплексной терапии урогенитальных микст-инфекций, что и определило направление наших исследований по оптимизации лечебно-профилактической коррекции воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста.

2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование осуществлялось на базе Регионального диагностического центра г. Алматы, оснащенного современной диагностической аппаратурой и оказывающего высококвалифицированную консультативно-диагностическую помощь населению.

Лабораторные исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории Регионального диагностического центра г. Алматы и отделении лабораторной диагностики Центральной клинической больницы г. Алматы (бывшая Центральная больница Управления делами Президента). Обе лаборатории аккредитованы по Международному стандарту ISO 15189.

2.1 Дизайн исследования

В таблице 2 представлена программа дизайна исследования

Таблица 2 - Программа дизайна исследования

Задачи исследования	Объекты исследования	Методы исследования	Результаты
1	2	3	4
Проведение обзора литературных источников	База данных мета-анализа опубликованных по данной проблеме источников	Информационно-аналитический	Определение актуальности проблемы и малоисследованных областей в мире, странах СНГ и РК
Отбор участников исследования	Консультативное заключение гинеколога РДЦ 2360 женщин с ВЗОМТ	Ретроспективное исследование «Случай-контроль»	Установление структуры ВЗОМТ
Определение роли уrogenитальных инфекций в формировании ВЗОМТ	4720 образцов биоматериала (соскобы из цервикального канала и уретры) 2360 женщин с ВЗОМТ	Проспективное исследование (ПЦР, культуральный метод идентификации 12 уrogenитальных инфекций и определение антибиотико-чувствительности)	Диагностика уrogenитальных инфекций у женщин с ВЗОМТ
Отбор лиц основной группы	2360 женщин с ВЗОМТ и уrogenитальными микст-инфекциями	Результаты проспективного исследования (ПЦР и культурального метода)	Определение в качестве микст-инфекции 6 возбудителей уrogenитальных инфекций
Определение влияния уrogenитальных микст-инфекций	112 женщин с ВЗОМТ и уrogenитальными микст-инфекциями	Проспективное исследование 1. Анамнестический анкетирование для	–

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
на состояние здоровья женщин с ВЗОМТ	(основная группа). 100 гинекологически здоровых женщин (контрольная группа)	установления факторов формирования и симптоматики ВЗОМТ 2.Данные клинико-лабораторных исследований, гинекологический осмотр, микроскопия мазка, иммунофенотипирование лимфоцитов	
Сравнительная оценка эффективности изолированной этиотропной терапии ВЗОМТ и комбинированной терапии (антибактериальной+иммунокорректирующей)	112 женщин с ВЗОМТ и урогенитальными микст-инфекциями	Проспективное исследование (клинико-анамнестический метод и методы лабораторного анализа: микроскопия мазка, иммунофенотипирование, ПЦР, культуральный метод диагностики 12 урогенитальных инфекций)	Установление эффективности лечебно-профилактической коррекции при ВЗОМТ
Статистическая обработка полученных результатов	Данные результатов лабораторного исследования 4720 образцов биоматериала и 112 женщин с ВЗОМТ и урогенитальными инфекциями	Программа Microsoft Excel 2013; IBM SPSS Statistics version 23	Результаты исследования оформлены в виде диссертации и научных публикаций

2.2 Материал исследования

В проспективном исследовании были исследованы 4720 образцов биоматериала, полученного при помощи соскоба из цервикального канала и уретры 2360 женщин (по 2 образца от каждой женщины) в возрасте от 18 до 45 лет с воспалительными заболеваниями органов малого таза, отобранных по данным обращаемости в Региональный диагностический центр. После лабораторной диагностики этих образцов на наличие возбудителей урогенитальных инфекций для проспективного исследования, одобренного Локальной Этической комиссией КазНМУ им. Асфендиярова (протоколы № 179 от 29.04.2015 и № 345 от 14.05.2016), были отобраны 112 женщин, в чьих образцах идентифицированы 6 и более возбудителей. Эти женщины с микст-инфекцией составили основную группу.

В контрольную группу вошли 100 практически здоровых женщин аналогичного возраста. В исследовании не было ограничений по расовой,

этнической и религиозной принадлежности, представлены женщины различных национальностей, проживающие в регионе.

Критериями для включения были:

- 1) Женщины 18-45 лет
- 2) Женщины, страдающие ВЗОМТ (эндометрит, сальпингоофорит, латентное хроническое течение, ранее перенесенный острый воспалительный процесс, с рецидивами)
- 3) Женщины не получали иммуномодуляторы в течение предшествующих 6 месяцев

Критериями для исключения были:

- 1) Девственницы
- 2) Беременные женщины
- 3) Женщины, кормящие грудью
- 4) Женщины до 18 лет и старше 45 лет
- 5) Женщины с пельвиоперитонитом, параметритом, tuboовариальным абсцессом, с острым и подострым течением ВЗОМТ
- 6) Женщины в менопаузе
- 7) Женщины с иммунокомпрометирующими заболеваниями (вирусные гепатиты В, С, ВИЧ, туберкулез, сахарный диабет, аутоиммунные и онкологические заболевания).

Все 112 женщин основной группы дали информированное согласие на участие в исследовании с соблюдением принципа добровольности и объяснением цели исследования, степени риска и защиты от рисков.

В таблице 3 представлен возрастной состав лиц основной и контрольной групп.

Таблица 3 - Распределение обследованных лиц по возрасту

Возраст	Основная группа		Контрольная группа	
	n	%	n	%
До 20 лет	3	2,7	4	4,0
20-29 лет	33	29,5	30	30,0
30-39 лет	47	41,8	44	44,0
40-45 лет	29	26,0	22	22,0

Как видно из данных таблицы 3, среди женщин с ВЗОМТ преобладали лица в возрасте от 30 до 39 лет (41,8% от общего количества обследованных). В возрасте от 20 до 29 лет было 33 женщины (29,5%), в возрасте 40-45 лет – 29 женщин (26,0%). Самый малочисленной была группа женщин младше 20 лет - 3 человека (2,7%). Возрастной состав лиц контрольной группы отличался незначительно. Национальный состав и социальный статус женщин с ВЗОМТ отображены в соответствии с рисунками 1 и 2.

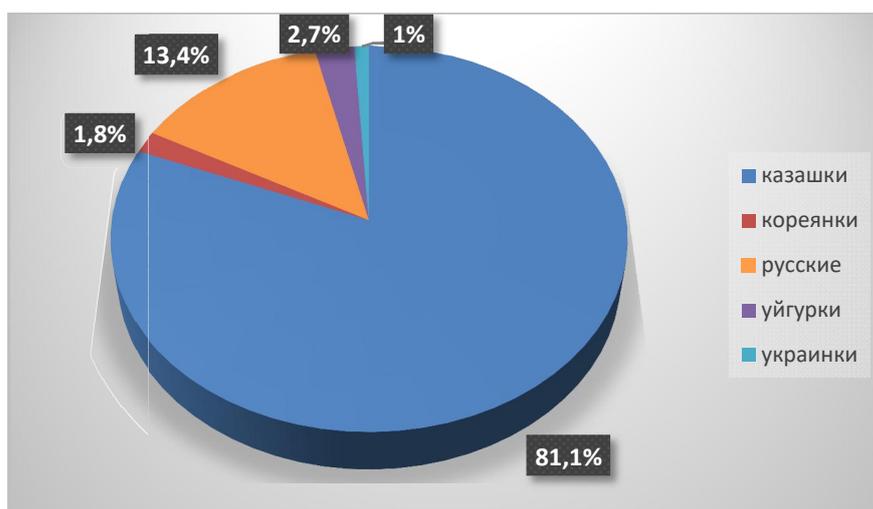


Рисунок 1- Национальный состав женщин с ВЗОМТ

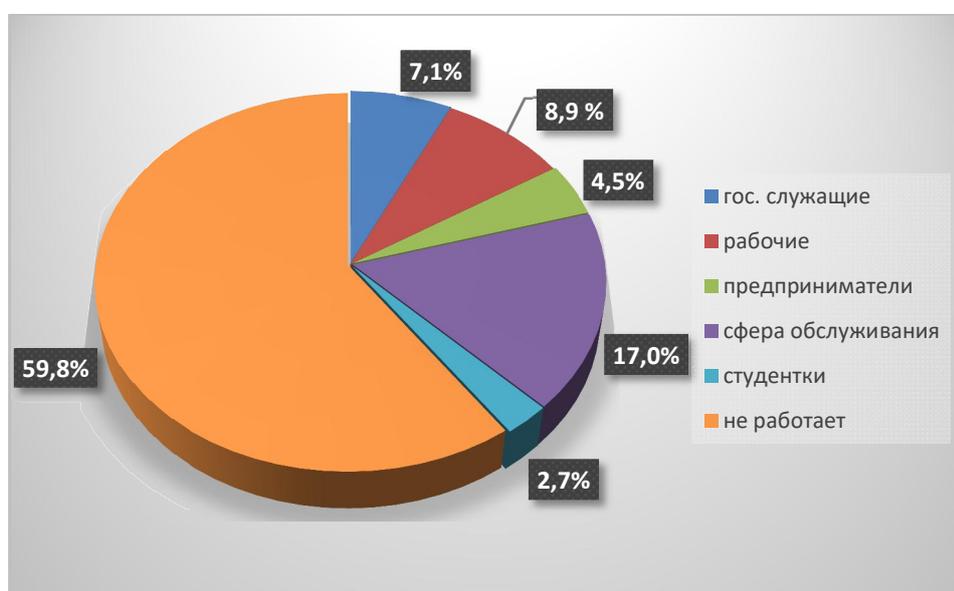


Рисунок 2 – Социальный статус женщин с ВЗОМТ

Самую многочисленную группу (81,1%) составили женщины титульной нации (казашки), 13,4% обследованных женщин были русские, 2,7% - уйгурки, 1,5% - корейанки и 1,0% - украинки. Распределение по социальному статусу и виду деятельности женщин с ВЗОМТ показало, что больше половины обследованных женщин (59,8%) не работало, количество женщин, занятых в сфере обслуживания было 19 чел. (17,0%), рабочих 10 (8,9%). Самой малочисленной была группа служащих (7,1%) и студенток (2,7%).

На рисунке 3 отображено семейное положение обследованных женщин.

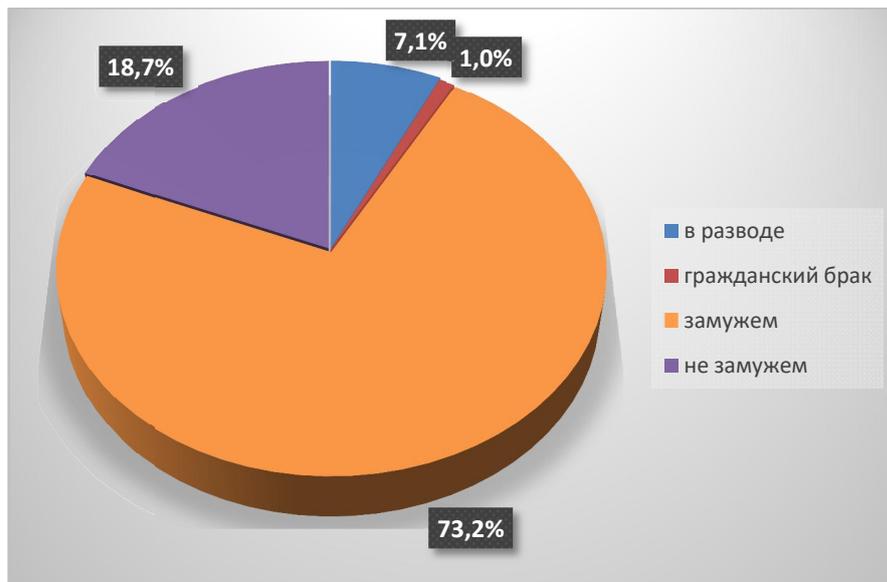


Рисунок 3 – Семейное положение женщин с ВЗОМТ

Большинство участниц исследования составили замужние женщины - 82 (73,2%), незамужних было 21 (18,7%), в разводе состояло 8 женщин (7,1%), 1 женщина состояла в гражданском браке (1,0%).

1.3 Методы исследования

2.3.1 Анамнестические методы

Для выяснения комплекса жалоб и факторов формирования ВЗОМТ всем 112 женщинам основной группы было проведено анкетирование с использованием специально разработанной анкеты, содержащей 29 вопросов и вариантов ответа (Приложение А).

2.3.2 Общеклинические методы

Обследование включало общий осмотр, гинекологический осмотр, лабораторные методы (общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования с определением глюкозы, АЛТ, АСТ, креатинина, общего билирубина), ультразвуковое исследование органов малого таза.

2.3.3 Специальные лабораторные методы

2.3.3.1 Микроскопическое исследование отделяемого цервикального канала, влагалища и уретры

При микроскопии оценивается количество лейкоцитов, эпителиальных клеток, слизи, сопутствующей флоры, «ключевых клеток», псевдомицелия дрожжеподобных грибков рода *Candida* [234].

У женщин берут мазок в положении лежа на гинекологическом кресле с соблюдением всех правил асептики и антисептики. Взятие материала из цервикального канала шейки матки производят после того, как шейку матки

открывают при помощи разовых стерильных гинекологических зеркал. Перед тем, как взять мазок, очень важно убрать из влагалища сухой стерильной марлевой салфеткой избыток выделений, содержащих разрушенные клетки и лейкоциты, детрит и мертвые микробные клетки. Тонкий зонд вводят в цервикальный канал на 1-1,5 см, делают соскоб и, осторожно поворачивая, вынимают, не прикасаясь к стенкам влагалища. Влагалищное отделяемое собирают из заднего или бокового свода. В уретру зонд вводят и легким поскобливанием передней и боковых стенок получают отделяемое. Материал наносят на тщательно обезжиренные предметные стекла, распределяют материал равномерным тонким слоем, маркируют на противоположной от мазка стороне. Отмечают на стекле локализацию каждого мазка, если их наносят на стекло более двух (например «С», «V», «U») дают мазку хорошо высохнуть прежде, чем упаковывают перед отправкой в лабораторию.

Приготовленный мазок высушивают на воздухе и после полного высыхания фиксируют. При фиксации мазок закрепляется на поверхности предметного стекла, и поэтому при последующей окраске препарата микробные клетки не смываются. Кроме того, убитые микробные клетки окрашиваются лучше, чем живые. Предметное стекло с высушенным мазком погружают в склянку с фиксирующим веществом (70% спирт) на 10-15 минут и затем высушивают на воздухе.

Процесс окрашивания мазков по Граму:

- на фиксированный мазок наливают карболовый раствор генцианвиолета (1 г генцианвиолета + 10,0 96⁰ спирта; в раствор вливают 100 мг 1-2% раствора карболовой кислоты и взбалтывают) на 2-3 минуты. Во избежание осадков окрашивают через фильтровальную бумагу.

- сливают краску, аккуратно удаляют фильтровальную бумагу. Мазок заливают раствором Люголя или йодистым раствором по Граму (водный раствор иодида калия и кристаллического йода в соотношении 2:1) на 1-2 минуты до почернения препарата.

- раствор сливают, мазок прополаскивают 96⁰ этиловым спиртом или ацетоном, наливая и сливая его, пока мазок не обесцветится и стекающая жидкость не станет чистой (приблизительно 20-40-60 секунд).

- тщательно промывают стекла в проточной или дистиллированной воде 1-2 мин.

- для выявления грамотрицательной группы бактерий препараты дополнительно окрашивают фуксином или сафранином (2-5 мин).

- промывают в проточной воде и высушивают фильтровальной бумагой.

Остатки образцов утилизируются согласно правилам утилизации биологических материалов.

Микроскопию мазков осуществляли при увеличении x 1000.

Наличие уретрита подтверждалось обнаружением в поле зрения 10 и более полиморфноядерных лейкоцитов при просмотре 5 и более полей зрения. Если при просмотре влагалищных мазков соотношение полиморфноядерных клеток

к клеткам плоского эпителия превышало 1:1, это было одним из диагностических критериев вагинита.

Дополнительным лабораторным признаком цервицита было обнаружение 10 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в мазках, взятых из цервикального канала.

2.3.3.2 Вагинальная pH-метрия

Измерение pH влагалища проводили с использованием индикаторных полосок для определения влагалищной кислотности, отображающей концентрацию ионов водорода. Нормальная кислотность влагалища характеризуется значением pH от 3,7 до 4,5. Это значение является оптимальным для нормального роста и жизнедеятельности лактобацилл (палочки Додерлейна) [59, с. 514].

Использовали индикаторные полоски Premium diagnostics pH-Balans Dima Gesellschaft für Diagnostica mbH. Система представляет собой аппликатор (пластик с тест-полоской, на которую нанесен сенсорный слой) и цветовую шкалу сравнения. Полоска извлекается из упаковки непосредственно перед исследованием. При помощи шпателя забирается слизь из влагалища и наносится на сенсорный элемент так, чтобы он полностью пропитался. Излишек слизи удаляют постукиванием ребром полоски по чистой фильтровальной бумаге. Запрещается прикасаться пальцами к сенсорному слою. Результат оценивается через 15 секунд путем сопоставления с цветовой шкалой.

2.3.3.3 Аминный тест (аминотест)

Аминный тест – доступный и быстрый лабораторный метод диагностики бактериального вагиноза [59, с. 514]. При добавлении 1-2 капель 10%-го раствора КОН к выделениям, нанесенным на предметное стекло, усиливается неприятный рыбный запах (запах испорченной рыбы). Появление запаха обусловлено наличием летучих аминов (путресцин, кадаверин, триметиламин, фенетиламин, тирамин, гистамин, изобутиламин), являющихся продуктами жизнедеятельности облигатных анаэробов.

2.3.3.4 Бактериологический метод

В проспективном исследовании был использован культуральный тест идентификации 12 патогенных возбудителей урогенитальных инфекций с определением антибиотикочувствительности микоплазм и уреаплазм «AF-genital system» («Liofilchem, Италия») [235, 236].

Данный тест позволяет выявлять и идентифицировать микроорганизмы, наиболее часто обнаруживаемые в половых путях человека:

- *Escherichia coli*
- *Proteus spp.*
- *Pseudomonas spp.*
- *Gardnerella vaginalis*

- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Streptococcus agalactiae* (group B)
- *Candida* spp.
- *Mycoplasma hominis*
- *Ureaplasma* spp.
- *Trichomonas vaginalis*

Помимо этого, «AF-genital system» позволяет выявлять, подсчитывать полуколичественно и определять чувствительность к антибиотикам *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp.

У женщин берут соскоб из уретры и цервикального канала в положении лежа на гинекологическом кресле с соблюдением всех правил асептики и антисептики. Для забора образца следует использовать только тампоны из синтетического волокна. Взятие материала из цервикального канала шейки матки производят после того, как шейку матки открывают при помощи разовых стерильных гинекологических зеркал. Перед тем как взять мазок, очень важно убрать из влагалища избыток выделений сухой стерильной марлевой салфеткой (т.к. это может обусловить ложноположительный результат теста). Урогенитальный тампон вводят в цервикальный канал так, чтобы большая часть ручки тампона перестала быть видимой. Повращать тампон в течение 15-20 секунд и аккуратно извлечь, не прикасаясь к стенкам влагалища. В уретру зонд вводят и легким покашливанием передней и боковых стенок получают отделяемое. Тампон с взятым образцом может быть отправлен в пластиковой пробирке с транспортной средой. Образцы должны быть посланы для посевов «AF-genital system» (24-луночная система, содержащая сухие биохимические субстраты и антибиотики для детекции, предварительной идентификации и определения чувствительности к антибиотикам микроорганизмов из урогенитальных образцов). Система также обеспечивает полуколичественную оценку присутствия урогенитальных микоплазм (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp.) немедленно после их сбора. Не хранить в холодильнике даже ограниченный период времени, т.к. низкие температуры могут повлиять на жизнеспособность некоторых особо чувствительных микроорганизмов.

Лунки системы инокулируются суспензией клинического образца и инкубируются при температуре $36^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ в течение 18-24 часов. Результаты теста интерпретируются оценкой изменения цвета в различных лунках и выполнением микроскопического исследования.

В таблице 4 представлена конфигурация и назначение лунок тест-системы.

Таблица 4– Конфигурация и назначение лунок тест-систем «AF-genital system»

Лунка	Подсчет и идентификация микоплазм, уреаплазм
1	2
1-GR+	Рост микоплазм $10^2 < \text{титр} < 10^4$ CFU/мл
2-GR++	Рост микоплазм $10^4 < \text{титр} < 10^5$ CFU/мл

Продолжение таблицы 4

1	2
3-GR+++	Рост микоплазм титр > 10 ⁵ CFU/мл
4-ADC	Аргинин-тест
5-UR	Мочевина-тест
Лунка	Выявление <i>Trichomonas vaginalis</i> и <i>Candida spp.</i>
6-TR/YE	<i>Trichomonas vaginalis</i> и <i>Candida spp.</i>
Лунка	Определение чувствительности к антибиотикам микоплазм/уреаплазм (*)
7-TE	Тетрациклин – 8 мкг/мл
8-PEF	Пефлоксацин – 16 мкг/мл
9-OFX	Офлоксацин – 4 мкг/мл
10-DO	Доксициклин – 8 мкг/мл
11-E	Эритромицин – 16 мкг/мл
12- CLA	Кларитромицин - 16 мкг/мл
13- MN	Миноциклин – 8 мкг/мл
14-JOS	Джозамицин – 8 мкг/мл
15- CD	Клиндамицин – 8 мкг/мл
Лунка	Выявление и идентификация других микроорганизмов
16 - ESC	<i>Escherichia coli</i>
17- PRO	<i>Proteus spp./ Providencia spp.</i>
18- PSE	<i>Pseudomonas spp.</i>
19- GAR	<i>Gardnerella vaginalis</i>
20- STF	<i>Staphylococcus aureus</i>
21- STR	<i>Enterococcus faecalis</i>
22-NES	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
23- STG	<i>Streptococcus agalactiae</i> (group B)
24- CAN	<i>Candida spp.</i>

- Полуколичественный подсчет урогенитальных микоплазм (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.*) обеспечивается изменением цвета от желтого до красного в лунках 1-GR+, 2-GR++, 3-GR+++

- Присутствие *Mycoplasma hominis* выявляется изменением цвета аргининового теста в лунке 4-ADC от желтого до красного

Присутствие *Ureaplasma urealyticum* выявляется изменением цвета уреазного теста в лунке 5-UR от желтого до красного

- Присутствие *Trichomonas vaginalis* и *Candida spp.* определяется микроскопическим исследованием (40х) капли культуральной жидкости, взятой из лунки 6-TR/YE, оценивающим присутствие подвижных реснитчатых трофозоидов для идентификации *Trichomonas vaginalis* и/или присутствие хламидоспор или гифов для идентификации *Candida spp.*

Определение чувствительности к антибиотикам урогенитальных микоплазм оценивается наблюдаемым изменением цвета в лунках 7-TE, 8-PEF, 9-OFX, 10-DO, 11-E, 12- CLA, 13-MN, 14-JOS, 15-CD, как указано в таблице 3

- Присутствие *Escherichia coli* определяется изменением цвета от желтого до мутно-зеленого в лунке 18-PSE

Подтверждающий тест на наличие *Escherichia coli*: добавить 2 капли реагента Ковача в лунку 17-PRO. Формирование розово-красного кольца подтверждает наличие *E.Coli*

- Присутствие *Gardnerella vaginalis* определяется изменением цвета от красного до желто-оранжевого в лунке 19-GAR. Подтвердить изоляцией на селективной питательной среде (GARDNERELLA VAG. AGAR кат. № 11054) и биохимическими тестами (INTEGRAL SYSTEM GARDNERELLA код 71724)

- Присутствие *Staphylococcus aureus* определяется появлением черного кольца на дне лунки 20-STF. Подтвердить коагулазным тестом (COAGULASE TEST код 88030)

- Присутствие *Neisseria gonorrhoeae* в лунке 22-NES определяется положительным оксидазным тестом (A.F. GENITAL SYSTEM REAGENT кат. № 80258). Подтвердить положительный результат выделением на селективной питательной среде (Тауэр-Мартин, агар, кат. № 11040) биохимическими и серологическими тестами

- Присутствие *Streptococcus agalactiae* (group B) в лунке 23-STG определяется изменением цвета от желтого до зеленого. Подтвердить присутствие *Streptococcus agalactiae* с помощью следующего метода: агглютинационным тестом – латексным набором STREPTO B latex KIT (кат. № 96153)

- Присутствие *Candida spp.* определяется изменением цвета от желтого до зеленого в лунке 24-CAN. Подтвердить присутствие хламидоспор и гифов при микроскопии.

Содержание лунок представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Содержание лунок тест-системы «AF-genital system»

Лунка	Содержание
1	2
1-GR+	Питательная среда для роста микоплазм
2-GR++	Питательная среда для роста микоплазм
3-GR+++	Питательная среда для роста микоплазм
4-ADC	Питательная среда с субстратом для декарбоксиляции аргинина
5-UR	Питательная среда с субстратом для гидролиза мочевины
6-TR/YE	Питательная среда с субстратом для выделения <i>Trichomonas vaginalis</i> и <i>Candida spp.</i>
7-TE	Питательная среда, содержащая тетрациклин – 8 мкг/мл
8-PEF	Питательная среда, содержащая пefлоксацин – 16 мкг/мл
9-OFX	Питательная среда, содержащая офлоксацин – 4 мкг/мл
10-DO	Питательная среда, содержащая доксициклин – 8 мкг/мл
11-E	Питательная среда, содержащая эритромицин – 16 мкг/мл
12-CLA	Питательная среда, содержащая кларитромицин - 16 мкг/мл
13- MN	Питательная среда, содержащая миноциклин – 8 мкг/мл
14-JOS	Питательная среда, содержащая джозамицин – 8 мкг/мл
15- CD	Питательная среда, содержащая клиндамицин – 8 мкг/мл
16 - ESC	Питательная среда с субстратом для выделения <i>Escherichia coli</i>

Продолжение таблицы 5

1	2
17- PRO	Питательная среда с субстратом для выделения <i>Proteus</i> spp./ <i>Providencia</i> spp.
18- PSE	Питательная среда с субстратом для выделения <i>Pseudomonas</i> spp.
19- GAR	Питательная среда с субстратом для выделения <i>Gardnerella vaginalis</i>
20- STF	Питательная среда с субстратом для выделения <i>Staphylococcus aureus</i>
21- STR	Питательная среда с субстратом для выделения <i>Enterococcus faecalis</i>
22- NES	Питательная среда с субстратом для выделения <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
23- STG	Питательная среда с хромогенным субстратом для выделения <i>Streptococcus agalactiae</i>
24- CAN	Питательная среда с субстратом для выделения <i>Candida</i> spp.

2.3.3.5 Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Высокоточный молекулярно-биологический метод с использованием особых ферментов, которые многократно копируют специфичные для определенного возбудителя фрагменты ДНК или РНК с целью их дальнейшей детекции. ПЦР-анализ определения ДНК *Chlamydia trachomatis* выполнялся на 6-канальном амплификаторе с оптической системой для проведения ПЦР и детекции в режиме «real time» «Rotor – Gene 6000» («Corbett Research», Австралия).

Забор материала из цервикального канала и уретры производился аналогично методике забора биоматериала для бактериологического исследования (п.2.3.3.4).

Уникальный роторный дизайн «Rotor – Gene 6000» обеспечивает прибору универсальную амплификацию в режиме «реального времени» и исключает вариации результатов, которые часто встречаются в планшетных амплификаторах. Каждая пробирка при этом обдувается в камере потоками воздуха, что поддерживает одинаковую температуру во всех образцах на каждом этапе термоциклирования. Детекция сигнала производится с помощью фотоэлектронного умножителя (ФЭУ), являющегося самым чувствительным для регистрации квантов света, превосходящего по чувствительности CCD-камеру. Оптическая система построена по типу «фиксированного оптического пути», благодаря этому условия возбуждения и детекции флуоресценции одинаковы для каждого образца. Процессы амплификации и детекции полностью автоматизированы.

2.3.3.6 Иммунологическое фенотипирование – определение CD3+, CD4+, CD8+, CD16+CD56+, CD19+ (Проточная цитометрия, BD "FACS Canto II", США)

Проточная цитометрия (flow cytometry) – это метод регистрации оптических параметров находящихся в потоке клеток или частиц по сигналам светорассеяния и флуоресценции в режиме поштучного анализа каждой клетки. Иммунофенотипирование позволяет определять субпопуляции зрелых Т-

лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), NK-клеток (CD16+CD56+), В-лимфоцитов (CD19+).

Взятие венозной крови у обследуемых производится строго натощак, с соблюдением правил асептики и антисептики. Пациент при проведении забора крови сидит. Производится забор периферической венозной крови в области локтевого сгиба из локтевой вены в пробирки для забора крови BD Vacutainer с EDTA. Для анализа необходимо не менее 50 мкл цельной крови. Антикоагулированную кровь, хранимую при комнатной температуре (от 20 до 25⁰С), необходимо окрашивать не позднее 24 часов с момента взятия и анализировать не позднее 6 часов с момента окрашивания.

Пробоподготовка:

- пометить идентификационным номером пациента пробирку BD Trucaunt. Перед использованием пробирки BD Trucaunt следует удостовериться, что осадок частиц находится под металлической сеточкой на дне и интактен;

- внести 20 мкл реагента BD Multitest 6-color TBNK Reagent на дно пробирки;

- внести 50 мкл хорошо перемешанной, антикоагулированной цельной крови в нижнюю часть пробирки. Использовать технику обратного пипетирования. Закрыть пробирку и аккуратно перемешать на вортексе;

- инкубировать 15 минут в темноте при комнатной температуре;

- приготовить рабочий раствор лизирующего реагента (50 мкл BD Lysing solution + 450 мл дистиллированной воды). Добавить в исследуемую пробирку 20 мкл рабочего раствора лизирующего реагента. Закрыть пробирку и аккуратно перемешать на вортексе;

- инкубировать 15 минут в темноте при комнатной температуре;

- перед запуском в проточный цитометр (BD "FACS Canto II", США) тщательно перемешать клетки на вортексе на малой скорости.

Остатки образцов утилизируются согласно правилам утилизации биологических материалов.

2.3.4 Методы оценки эффективности лечения

Оценку эффективности методов лечения ВЗОМТ производили при помощи клинического обследования, микроскопических, бактериологических, иммунологических методов и методом ПЦР [236].

2.3.5 Статистические методы обработки полученных данных

Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере «Pentium IV» в операционной системе Microsofte Excel 2013 с использованием пакета стандартных программ IBM SPSS Statistics 23.0 для Windows (SPSS, Inc, Chicago, II, USA). Использовались параметрические и непараметрические методы.

Был рассчитан уровень статистической значимости (р), где критический уровень принимался равным или меньше 0,05. При уровне $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными.

3 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Согласно новым Европейским рекомендациям по диагностике и лечению инфекций, вызываемых *Chlamydia trachomatis*, для диагностики урогенитального хламидиоза рекомендуется использовать только методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) [237].

В 2360 образцах биоматериала, взятого при помощи соскоба из цервикального канала и уретры у 2360 женщин с ВЗОМТ методом количественного ПЦР в режиме «real time» определяли ДНК *Chlamydia trachomatis*. Исследование проводили в строгом соответствии с Инструкциями, разработанными Федеральным государственным учреждением науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии РФ».

Из 2360 образцов биоматериала *Chlamydia trachomatis* была обнаружена в 196 образцах, что составило 8,3% от общего количества образцов, взятых у женщин с ВЗОМТ.

В нашем исследовании положительные результаты на наличие ДНК *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) были обнаружены у 196 женщин с ВЗОМТ (8,3% от общего количества обследованных лиц), что согласуется с данными исследователей, выполнявших диагностику урогенитального хламидиоза при помощи метода ПЦР в режиме «real time».

Анализ распространенности *Chlamydia trachomatis* у женщин с ВЗОМТ в зависимости от возраста обследованных представлен в таблице 6.

Таблица 6 – Распространенность *Chlamydia trachomatis* у женщин с ВЗОМТ

Возраст	Результаты ПЦР			
	<i>C. trachomatis</i> +		Отрицательный	
	n	%	n	%
До 20 лет	0	0	261	100
20-29 лет	68	8,4	740	91,6
30-39 лет	87	8,4	945	91,6
40-45 лет	41	15,8	218	84,2
Всего	196	8,3	2164	91,7

Самая высокая распространенность хламидийной инфекции зафиксирована в возрастной группе 30-39 лет – 87 чел, что составило 3,7% от общего количества женщин с ВЗОМТ, 8,4% от количества женщин в этой возрастной группе, и 44,4% от количества женщин инфицированных *Chlamydia trachomatis*. В возрастной группе 20-29 лет 68 человек были инфицированы *Chlamydia trachomatis* (2,9% от общего количества женщин с ВЗОМТ, 8,4% в этой возрастной группе и 37,7% от количества инфицированных). У женщин с ВЗОМТ старше 40 лет распространенность урогенитального хламидиоза составила 1,7 % от общего количества, 15,8% в этой возрастной группе и 20,9%

от количества инфицированных женщин. В образцах женщин до 20 лет ДНК *Chlamydia trachomatis* не была обнаружена.

В 2360 образцах биоматериала (соскобы из цервикального канала и уретры) 2360 женщин с ВЗОМТ бактериологическим методом при помощи 24-луночной системы, содержащей биохимические субстраты и антибиотики «AF-genital system» («Liofilchem», Италия) осуществлялось культивирование, идентификация 12 патогенных возбудителей урогенитальных инфекций и определение чувствительности микоплазм и уреоплазм к 9 антибиотикам.

Из 2360 обследованных женщин у 543 была выделена *Ureaplasma species* (*U.spp.*), что составило 23,0 %. Инфекция *Mycoplasma hominis* (*M.hominis*) идентифицировалась реже – в 7,6% случаев (179 женщин). Микст-инфекция (*U.spp.* + *M.hominis*) была обнаружена у 563 женщин, что составило 23,8% от общего количества обследованных (таблица 7).

Таблица 7 – Распространенность *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis* у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза

Возраст обследованных	Результаты теста				Всего
	<i>U.spp.</i>	<i>M. hominis</i>	Микст-инфекция	Отрицательный	
До 20	10 (23,2%)	0	11 (25,6%)	22 (51,2%)	43 (100%)
20-29 лет	306 (24,6%)	54 (4,3%)	162 (13,0%)	723 (58,1%)	1245 (100%)
30-39 лет	210 (20,8%)	125 (12,1%)	386 (38,5%)	284 (28,6%)	1005 (100%)
40-45 лет	17 (25,4%)	0	4 (6,0%)	46 (68,6%)	67 (100%)
Всего	543 (23,0%)	179 (7,6%)	563 (23,8%)	1075 (45,6%)	2360 (100%)

В целом положительные результаты на наличие инфекции показали 54,4% (1285 образец). Уровень инфицированности *U.spp.* значительно превышал уровень инфицированности *M.hominis* (23,0% и 7,6% соответственно). Распространенность микст-инфекции (23,8%) практически не отличалась от распространенности изолированной *U.spp.* (23,0%).

Был также проведен анализ распространенности инфекции в различных возрастных группах женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (таблица 7). Самый высокий общий уровень инфицированности был отмечен в возрастной группе 30-39 лет (71,4%), что значительно выше, чем в других возрастных группах ($p < 0,05$). При этом *U.spp.* у женщин 30-39 лет обнаруживалась в 20,8% случаев; *M.hominis* – в 12,1%. Наиболее часто в этой возрастной группе идентифицировалась микст-инфекция (38,5%). Распространенность *U.spp.*, *M.hominis* и микст-инфекции среди женщин до 20 лет и в возрастной группе 20-29 лет составила 48,8% и 41,9% соответственно. Уровень инфицированности *U.spp.* у женщин моложе 20 лет (23,2%) и в возрастной группе 20-29 лет (24,6%) незначительно отличался друг от друга. Среди 43 женщин моложе 20 лет *M.hominis* не была обнаружена. Микст-инфекция встречалась гораздо чаще в возрастной группе до 20 лет (25,6%), чем у женщин в возрасте от 20 до 29 лет (13,0%). Но малое количество образцов в

возрастной группе до 20 лет (43) по сравнению с женщинами возрастной группы от 20 до 29 лет (1245) не позволяет делать однозначных выводов. Возрастная группа женщин от 40 до 45 лет также была немногочисленной (67 чел). Уровень микст-инфекции в этой группе составил 6,0% и был самым низким по сравнению с другими возрастными группами ($p < 0,01$). Изолированно *U.spp.* определялась в 25,4% образцов. *M.hominis* в возрастной группе 40-45 лет не была обнаружена.

Результаты исследования восприимчивости возбудителей инфекций к антибиотикам представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Чувствительность *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis* (изолированная и микст-инфекция) к антибиотикам у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза

Антибиотики	<i>U.spp.</i> (%)	<i>M. hominis</i> (%)	Микст-инфекция (%)
Тетрациклин	94,1	98,2	89,2
Доксициклин	99,5	98,3	90,6
Миноциклин	87,5	78,4	68,1
Офлоксацин	69,8	74,6	48,2
Пефлоксацин	83,1	90,2	67,1
Эритромицин	61,6	24,3	10,6
Кларитромицин	50,1	38,4	27,5
Клиндамицин	40,6	27,9	16,0
Джозамицин	63,3	15,6	12,8

Наибольшую антимикробную активность продемонстрировали антибиотики из группы тетрациклинов. Так, проявили восприимчивость к тетрациклину выделенные у 94,1% женщин уреаплазмы, у 98,2% женщин - микоплазмы. При микст-инфекции антимикробная восприимчивость к тетрациклину была подтверждена у 89,2 % женщин. Еще выше была восприимчивость к доксициклину (*U.spp.* у 99,5%, *M.hominis* у 98,3%, в случае микст-инфекции у 90,6%). Несколько ниже был уровень восприимчивости микробов к миноциклину (87,5%, 78,4% и 68,1% соответственно).

Антимикробная восприимчивость возбудителей к фторхинолонам (офлоксацин, пефлоксацин) оказалась заметно ниже, особенно в случае микст-инфекции. Более половины штаммов микст-инфекции оказались нечувствительными к офлоксацину (51,8%). Но самая низкая восприимчивость изолированных микоплазм, уреаплазм и микст-инфекции наблюдалась к макролидам. Так, половина штаммов *U.spp.* оказалась нечувствительной к кларитромицину, в 40,6% образцов *U.spp.* была невосприимчивой к клиндамицину. Несколько выше была чувствительность уреаплазм к эритромицину (61,6%) и джозамицину (63,3%). Восприимчивость урогенитальных микоплазм к макролидам оказалась минимальной - к кларитромицину у 38,4%, клиндамицину у 27,9%, к эритромицину у 24,3% и к джозамицину у 15,6% обследованных женщин. Вызывает опасение появление

штаммов с полной резистентностью ко всем 9 антибиотикам (5 женщин, что составило 0,2% от общего количества обследованных).

Микоплазмы и уреаплазмы хорошо растут на питательных средах, для их диагностики чаще всего используют культуральный метод, который позволяет не только оценить количество микроорганизмов в исследуемом материале, но и их восприимчивость к антибиотикам. Считается, что концентрация 10^4 микробных тел в одном грамме образца имеет диагностическое значение. Более низкие концентрации могут определяться у здоровых людей [133, с. 1-3].

Наиболее часто встречались изолированное инфицирование *U.spp.* (23,0%) и микст-инфекция (23,8%). *M.hominis* определялась значительно реже (7,6%). Общий уровень инфицированности, включая обе инфекции и микст-инфекцию, составил 54,4%. Наиболее высоким он был у женщин до 20 лет (48,8%) и у женщин в возрастной группе 30-39 лет (71,4%). В этой группе также часто диагностировалась микст-инфекция (*U.spp.*+*M.hominis*) – у 38,5% обследованных женщин. Изолированная инфекция *U.spp.* была обнаружена примерно с одинаковой частотой в различных возрастных группах.

Исследование антибиотикочувствительности показало, что большинство штаммов *U.spp.* и *M.hominis* восприимчивы к трем антибиотикам тетрациклинового ряда (доксциклину, тетрациклину, миноциклину) и одному антибиотику из группы фторхинолонов – пefлоксацину. Пefлоксацин предпочтительнее назначать при изолированном инфицировании *U.spp.* или *M.hominis*. В случае микст-инфекции треть штаммов оказалась к нему резистентной. Использовать макролиды для лечения *U.spp.* и *M.hominis* нецелесообразно, особенно это касается *M.hominis* и микст-инфекции. К макролидам оказались невосприимчивыми около 90% образцов, содержащих микст-инфекцию. Особое внимание следует обратить на низкую антимикробную активность джозамицина, к которому оказались нечувствительны 36,7% штаммов *U.spp.*, 84,4% *M.hominis* и 87,2% микст-инфекции. Это должно послужить предостережением специалистам, которые широко назначают джозамицин для лечения урогенитальных инфекций.

Наиболее часто из половых путей женщин с ВЗОМТ высевались *Staphylococcus aureus* - 1589 женщин (67,3% от общего количества обследованных), *Gardnerella vaginalis* – 882 женщин (37,4%) и *Candida spp.* – 620 женщин (26,3%). В таблице 9 представлен возрастной состав женщин, инфицированных данными микроорганизмами.

Таблица 9 – Распространенность инфекции *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis* и *Candida spp.* у женщин с ВЗОМТ

Возраст обследованных	Результаты культурального теста					
	<i>Staph. aureus</i>		<i>G. vaginalis</i>		<i>Candida spp.</i>	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
До 20 лет	44	1,9	26	1,1	53	2,2
20-29 лет	401	17,0	227	9,6	114	4,8

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6	7
30-39 лет	748	31,7	315	13,3	333	14,1
40-45 лет	396	16,7	314	13,4	120	5,3
Всего	1589	67,3	882	37,4	620	26,4

Чаще всего *Staphylococcus aureus* обнаруживался у женщин 30-39 лет – в 31,7% от общего количества обследованных женщин, *Staphylococcus aureus* в возрастных группах 30-39 лет и 40-45 лет (13,3% и 13,4% соответственно), *Candida spp.* – в возрастной группе 30-39 лет (14,1%). Самые низкие показатели инфицированности *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis* и *Candida spp.* отмечены у женщин младше 20 лет (1,9%, 1,1% и 2,2% от общего количества женщин с ВЗОМТ соответственно). Распространенность таких инфекций, как *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae* (group B), *Escherichia coli*, *Proteus spp.* и *Trichomonas vaginalis* среди женщин с ВЗОМТ была незначительной. Так, синегнойная палочка *Pseudomonas spp.*, была идентифицирована у 190 женщин с ВЗОМТ (8,0% от общего количества обследованных женщин), *Enterococcus faecalis* у 181 женщины (7,7%), *Streptococcus agalactiae* у 169 женщин (7,2%), кишечная палочка *Escherichia coli* у 166 женщин (7,0%), *Proteus spp.* у 70 женщин (3,0%) и *Trichomonas vaginalis* у 29 женщин (1,2%).

Бактериологическое исследование образцов биоматериала женщин с ВЗОМТ на *Neisseria gonorrhoeae* дало отрицательные результаты во всех образцах.

Как известно, полимикробная этиология ВЗОМТ была в свое время искусственно разграничена на инфекции, передаваемые половым путем, колонизирующие верхние половые пути (*Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*) и эндогенные микроорганизмы, обнаруживаемые во влагалище (*Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Proteus spp.* и др.). При этом считалось, что основными патогенами являлись возбудители ИППП, среди которых самые серьезные последствия вызывала *Neisseria gonorrhoeae*. Но в последние годы большинство исследователей констатируют, что распространенность гонореи уменьшилась, следовательно, ее значение как возбудителя ВЗОМТ также уменьшилось [5,р. 6;6,р. 18;7,р. 1107;8,р. 23072]. Из 2360 женщин с ВЗОМТ в нашем исследовании бактериологическим методом *Neisseria gonorrhoeae* также не была обнаружена.

По данным различных авторов доля ВЗОМТ негонококковой и нехламидийной этиологии колеблется в пределах 9-23% у женщин с подтвержденным сальпингитом и эндометритом [23,с. 4;24,р. 171]. В таких случаях микробное сообщество в половых путях женщин с ВЗОМТ довольно разнообразно и включает самые разные комбинации (микоплазмы, стафило-, стрептококки, протей, *E.coli*, *Gardnerella vaginalis* и т.п.), что было также подтверждено в наших исследованиях.

По данным большинства исследователей самой распространенной вагинальной инфекцией у женщин репродуктивного возраста является *Gardnerella vaginalis* [238]. Полученные нами результаты бактериологического исследования на первое место вывели *Staph.aureus*, который был идентифицирован в образцах биоматериала 1589 женщин с ВЗОМТ, что составило 67,3% от общего количества образцов. И на втором месте по распространенности был бактериальный вагиноз – 882 женщины (37,4%). Распространенность бактериального вагиноза в разных странах варьирует в широких пределах (14-44%) и зависит от этнической принадлежности. Самая высокая распространенность бактериального вагиноза была отмечена в масштабном исследовании с достаточно большой выборкой (4718 сельских жительниц Уганды), где доля женщин с *Gardnerella vaginalis* составила 51% [238,р. 276].

У 23,0% женщин с ВЗОМТ при помощи культурального метода была обнаружена *Ureaplasma spp.*, у 23,8% - микст-инфекция (*U.spp+M.hominis*). *Chlamydia trachomatis* была идентифицирована методом ПЦР в 196 образцах, что составило 8,3% от общего количества образцов взятых у женщин с ВЗОМТ.

Урогенитальному хламидиозу по данным ВОЗ отводится второе место по распространенности среди всех инфекций, передаваемых половым путем. Но выявляемость *Chlamydia trachomatis* у женщин с ВЗОМТ даже с использованием самых современных технологий ПЦР-анализа остается невысокой и колеблется, по данным различных авторов в весьма широком диапазоне (от 2,2 до 15,65%). Большинство исследователей склоняется к мнению, что отсутствие хламидий в нижних отделах гениталий не исключает наличие инфекции в верхних отделах. В случае персистенции возбудителя он проникает вглубь и находится субэпителиально и не попадает в пробу, взятую при соскобе со слизистых уретры и цервикального канала. Это связано с тем, что эпителиальные клетки постоянно обновляются, а *Chlamydia trachomatis*, являясь интрацеллюлярным патогеном, проникает в субэпителиальные ткани посредством персистенции в профессиональных макрофагах. Даже сочетание двух методов (ПЦР и ИФА) не повышает выявляемость *Chlamydia trachomatis*. т.к. персистируя в субэпителиальном слое возбудитель слабо индуцирует выработку нового поколения антител, и их количество оказывается недостаточным для детекции тест-системами [9,р. 1;10,р. 300; 11,р. 484].

Довольно высокой у женщин с ВЗОМТ оказалась распространенность генитального кандидоза. *Candida spp.* была идентифицирована при помощи культурального теста у 620 женщин (26,4% от общего количества обследованных женщин).

Намного реже встречались *E.coli*, *Strept. agalactiae*, *Ent. faecalis*, *Ps. spp.*, *Proteus spp.* и *Trichomonas vaginalis*. В то же время обращает на себя внимание высокий удельный вес микробных ассоциаций у женщин с ВЗОМТ репродуктивного возраста. Так, у 82,2% женщин было обнаружено более чем 2 патогенных возбудителя урогенитальных инфекций. Это дало нам основание выделить в отдельную группу женщин, у которых в микробном пейзаже

нижних половых путей было обнаружено 6 и более возбудителей урогенитальных инфекций. За основу были взяты наиболее распространенные 6 инфекций: *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida spp.*

Ни у одной из 2360 женщин с ВЗОМТ не была идентифицирована *Neisseria gonorrhoeae*. 112 женщин с ВЗОМТ, у которых в образцах биоматериала, полученных при помощи соскоба из цервикального канала и уретры, были обнаружены вышеперечисленные возбудители, составили основную группу для дальнейшего углубленного клинико-иммунологического обследования.

4 КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

4.1 Клиническая характеристика контингента обследованных лиц

Основную группу составили 112 женщин с ВЗОМТ, ассоциированными с инфекциями половых путей (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida spp.*), средний возраст которых составил $34,3 \pm 0,9$ года.

Самой частой нозологической формой ВЗОМТ среди них был сальпингоофорит (аднексит), код по МКБ -10N70.1 (Хронический сальпингит и оофорит). Количество женщин с сальпингоофоритом составило 72 чел. (75,0%).

Хронический эндометрит, код по МКБ-10N 71.1 (Хронические воспалительные заболевания матки) был у 18 женщин (16,1%) и у 10 женщин (8,9%) было сочетание воспаления матки и придатков (сальпингоофорит в сочетании с эндометритом).

Состав женщин основной группы в зависимости от длительности ВЗОМТ представлен в таблице 10.

Таблица 10 – Распределение женщин с ВЗОМТ в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания	Женщины с ВЗОМТ	
	n	%
От 6 недель до 6 мес.	20	17,8
От 6 мес до 1 года	22	19,6
От 1 года до 3 лет	30	26,8
От 3 лет до 5 лет	35	31,3
От 5 лет до 10 лет	5	4,5
Всего	112	100%

У 17,8% женщин длительность воспалительных заболеваний матки и придатков составила от 6 недель до 6 мес., (20 женщин), от 1 года до 3 лет у 30 женщин (26,8%) и от 3 до 5 лет – у 35 женщин (31,3%). У 22 женщин (19,6%) заболевание длилось от 6 мес. до 1 года. Меньше всего было женщин с длительностью ВЗОМТ от 5 до 10 лет – всего 5 чел. (4,5%).

Большинство женщин связывали дебют заболевания с началом половой жизни (40,1%), у 20,6% признаки заболевания появились после установки ВМС, у 15,2% - в послеродовом периоде, у 13,3% - после прерывания беременности, у 10,8% после овуляции или менструации (рисунок 4).

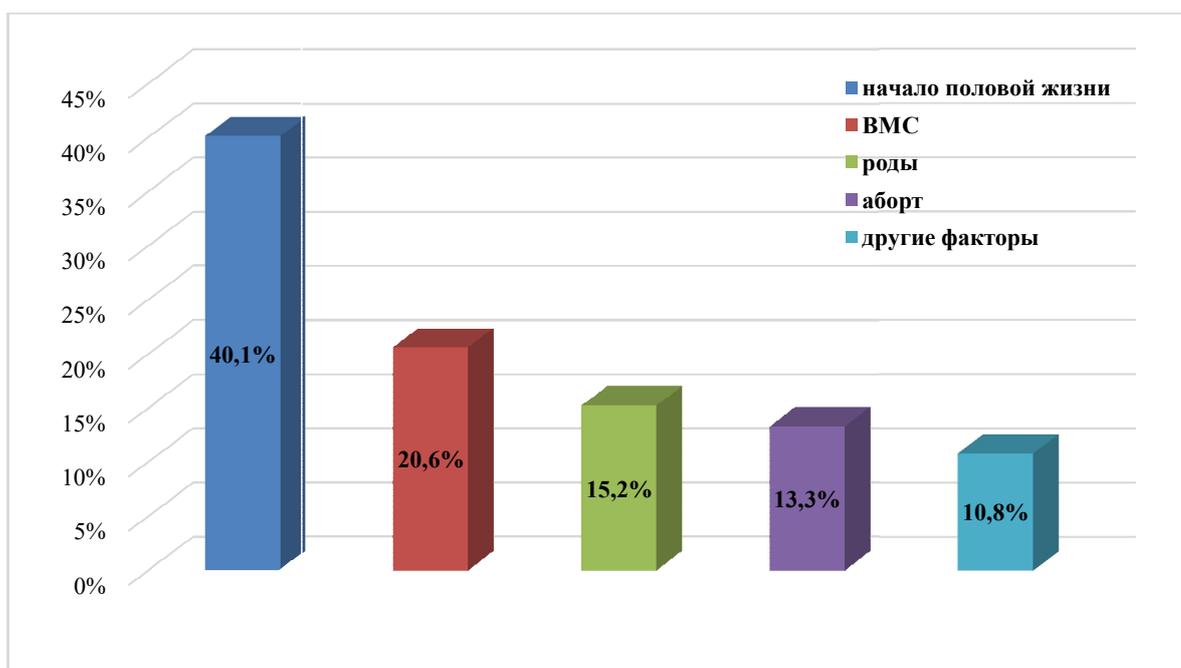


Рисунок 4 - Факторы формирования ВЗОМТ

Раннее начало половой жизни (до 16 лет) отметили 3 женщины (2,7%), 27 женщин начали половую жизнь в 17-18 лет (24,1%). Большинство женщин вступили впервые в половые отношения в 19 лет и позже – 82 женщины, что составило 73,2% от общего количества обследованных женщин (рисунок 5). Минимальный возраст первого полового акта составил 13 лет. Все пациентки жили половой жизнью. У 44 женщин (39,3%) на протяжении жизни был 1 половой партнер, от 2 до 5 партнеров имели 50 женщин (44,6%), у 18 женщин было 5 и более партнеров к моменту проведения исследования (16,1%) (рисунок 6). У 91 женщины был постоянный половой партнер (81,2%), 21 респондентка ответила на этот вопрос отрицательно (18,2%). При этом в законном браке состояли 73,2% женщин, в гражданском браке 1,0%, 7,1 женщин были в разводе и 18,7% не были замужем (рисунок 5,6).

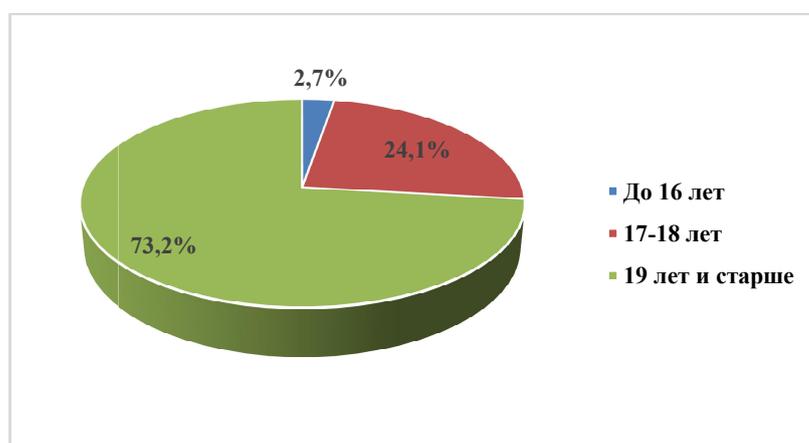


Рисунок 5 - Начало половой жизни женщин с ВЗОМТ

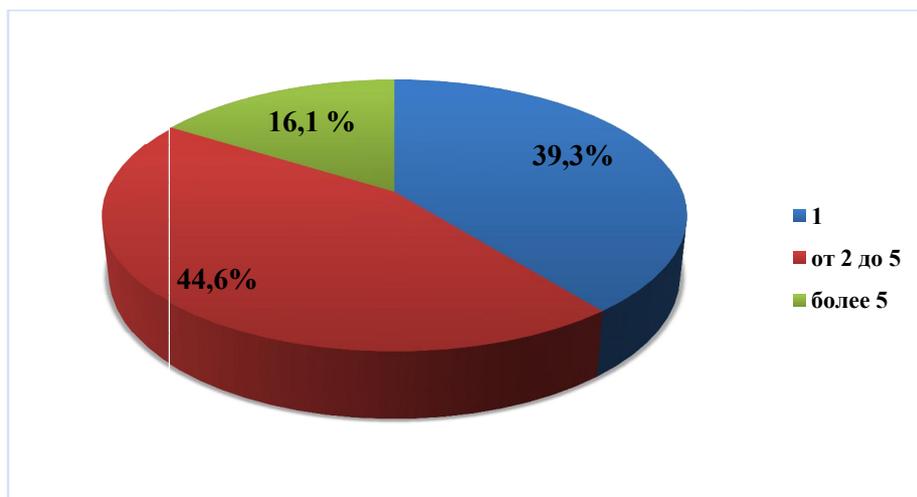


Рисунок 6 - Количество половых партнеров у женщин с ВЗОМТ

Регулярный менструальный цикл с длительностью от 21 до 34 дней отметили 98 женщин (87,5 %). У 14 женщин было отмечено нарушение менструального цикла (12,5%). У большинства женщин (69 чел.) менструации были болезненными (61,6%). У 43 женщин сопровождалась болевым синдромом (38,4%).

Генеративная функция женщин с ВЗОМТ отображена на рисунке 7.

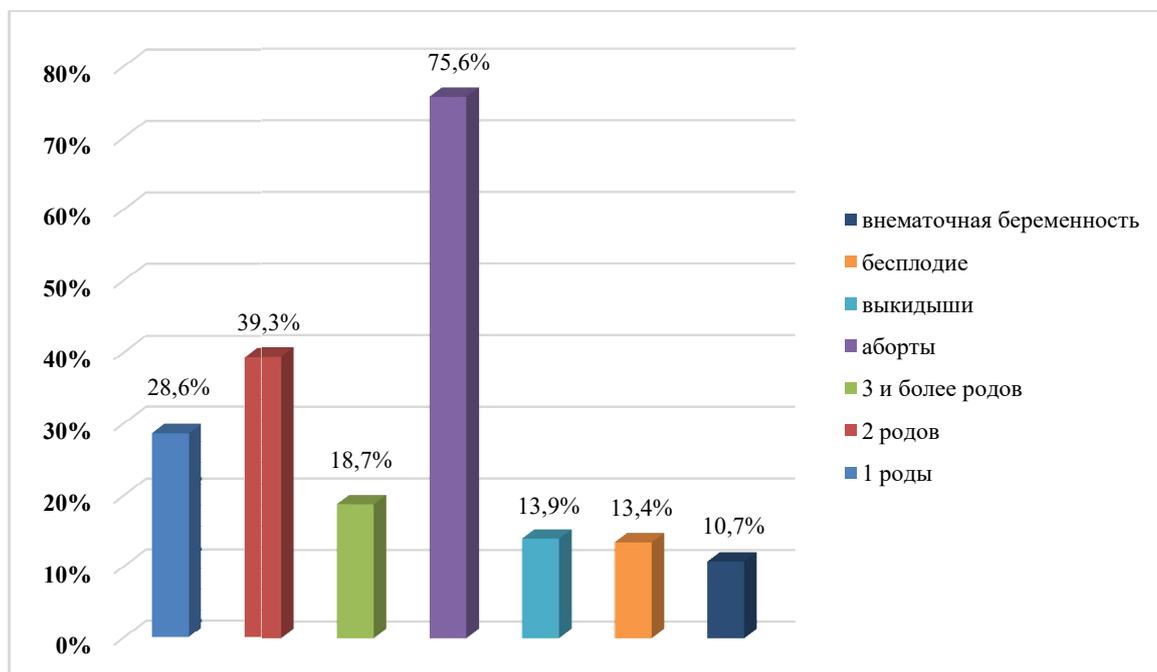


Рисунок 7 - Состояние репродуктивной функции у женщин с ВЗОМТ

У 28,6 % женщин (32 чел) были одни роды, у 39,3% - 2 родов (44 женщины); у 18,7% - 3 родов и более (21 женщина).

У 12 женщин в анамнезе была внематочная беременность (10,7%).

Нарушение генеративной функции отмечено у 13,4% обследованных женщин (15 чел.), у 9 из них – бесплодие II (8,0%). Длительность бесплодия составляла от 2 до 14 лет.

Помимо ВЗОМТ 75 женщин (67,0%) имели в анамнезе другие заболевания репродуктивного тракта.

Самой частой сопутствующей гинекологической патологией был хронический эндоцервицит – у 37 женщин с ВЗОМТ (33,0%).

В гинекологическом анамнезе у 29 женщин (26,0%) были эрозия шейки матки, у 24 (21,4%) женщин рецидивирующий уретрит; у 19 (17,0%) эктопия шейки матки; у 14 (12,5%) – нарушение менструального цикла; у 15 женщин (13,4%) бесплодие; у 9 (8,0%) бартолинит, у 9 (8,2%) - кисты яичников, у 7 женщин – эндометриоз (6,2%), у 6 (5,3%) – миома матки.

Большинство женщин использовали меры контрацепции: гормональные контрацептивы использовали 30,4% женщин с ВЗОМТ, 21,9% женщин предпочитали ВМС, 13,4% женщин с бесплодием не предохранялись, длительность бесплодия колебалась от 2 до 14 лет. Остальные женщины практиковали барьерные методы контрацепции и прерванный половой акт.

17 женщин (15,1%) имели в анамнезе хирургические гинекологические вмешательства. 6 женщин имели родоразрешение путем кесарева сечения (5,3%), 6 женщин – лапароскопические операции на придатках матки (5,3%) по поводу трубно-перитонеального фактора бесплодия, у 1 женщины была произведена резекция одного из яичников (0,9%); 2 женщины (1,8%) перенесли гистероскопию.

38,3% женщин с ВЗОМТ не предъявляли жалоб, т.е. на вопрос: «Что Вас беспокоит?» отвечали отрицательно и лишь при детализированном опросе с использованием разработанной нами анкеты, содержащей 29 вопросов, у них были определены субъективные симптомы неблагополучия в органах малого таза.

Самой частой жалобой у женщин с ВЗОМТ и урогенитальными микст-инфекциями были влагалищные выделения, отмеченные у 98 женщин, что составило 87,5% от общего количества обследованных женщин. У 12,5% женщин патологических выделений не было, несмотря на наличие 6 урогенитальных инфекций. Характерно, что большинство из 98 женщин с влагалищными выделениями характеризовали их как скудные (64 женщины, что составило 65,3% от общего количества женщин с выделениями). У 20 женщин (20,4%) выделения были умеренными. И лишь 14 женщин (14,3%) охарактеризовали выделения как обильные. 34 женщины (35,0%) жаловались на постоянный характер выделений, вызывающие у них дискомфорт и снижающие тем самым качество жизни.

У 73,5% женщин выделения были молочно-белого цвета, иногда носили творожистый характер. В таких случаях женщины не тревожились, считая, что это грибок. У 15,1% женщин выделения были гнойного характера, имели желтоватый или зеленоватый цвет, 11,4% женщин охарактеризовали выделения как слизистые, бесцветные.

Большинство обследованных женщин, имеющих выделения (68 чел, что составило 69,5%), отметили отсутствие запаха выделений, 22 женщины (22,4%) охарактеризовали его как молочнокислый; 6 женщин (6,1%) – как запах испорченной рыбы и 2 женщины (2,0%) отметили, как неприятный, гнилостный. Характер патологических выделений отмечен в соответствии с рисунками 8-10.

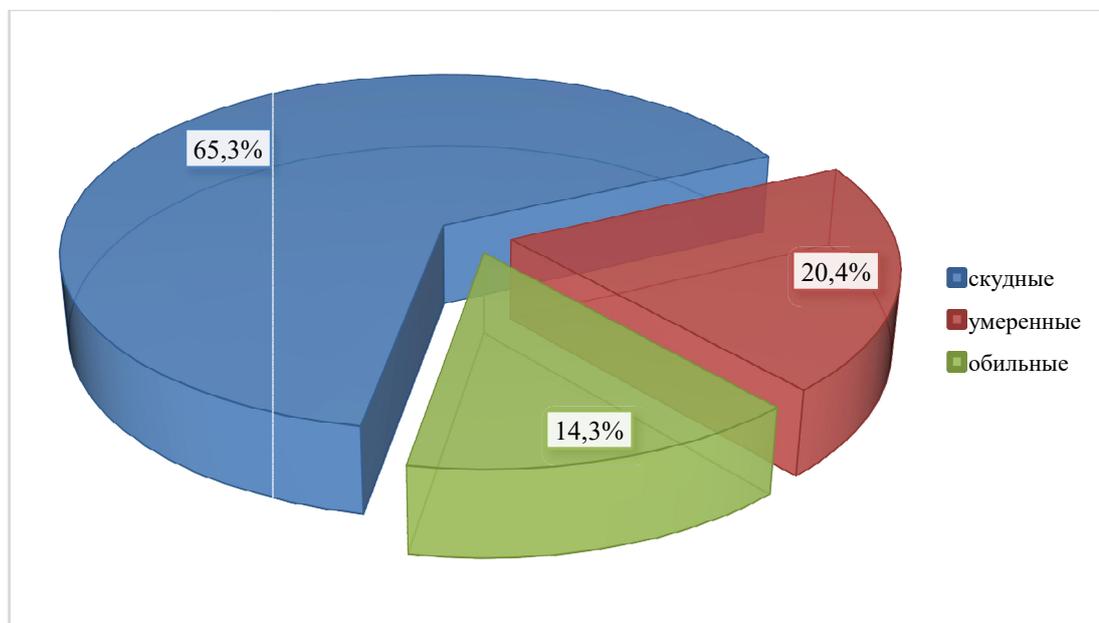


Рисунок 8 - Характер влагалищных выделений у женщин с ВЗОМТ (количество)

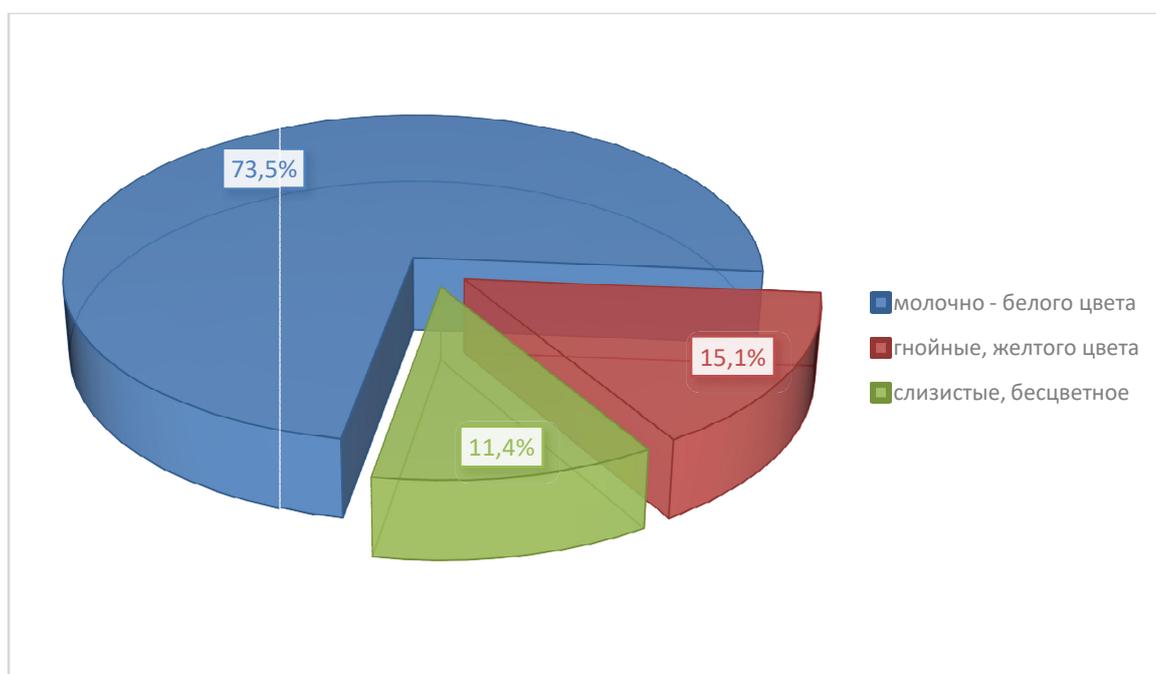


Рисунок 9 - Характер влагалищных выделений у женщин с ВЗОМТ (цвет)

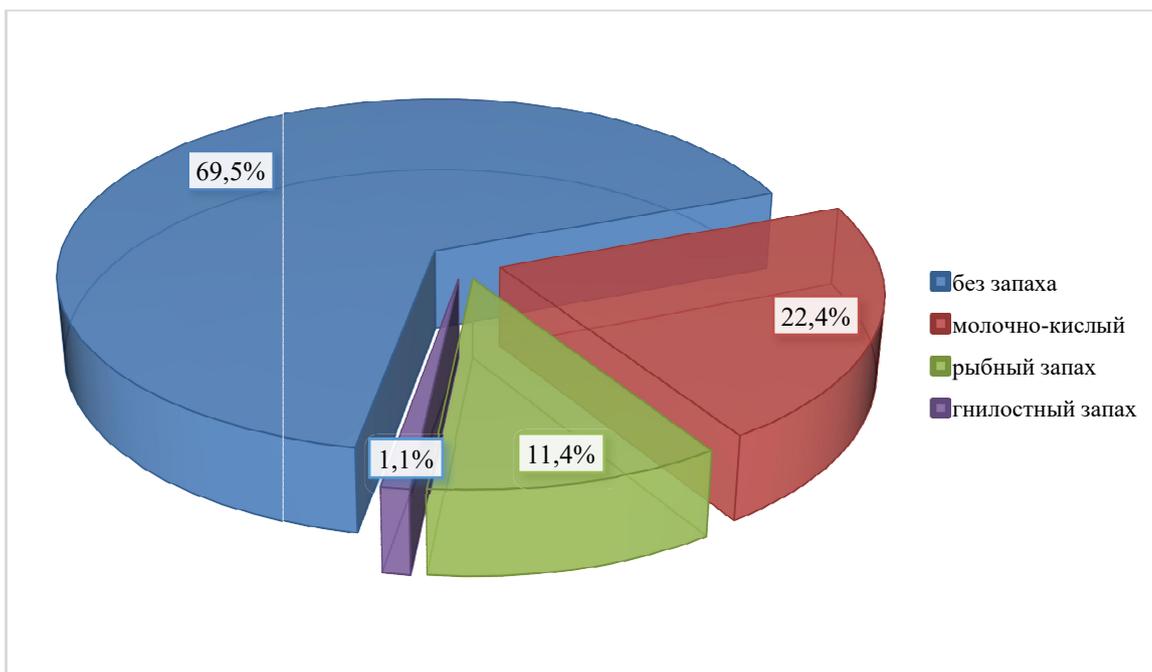


Рисунок 10 - Характер влагалищных выделений у женщин с ВЗОМТ (запах)

Боли в нижних отделах живота отмечали 96 женщин с ВЗОМТ, что составило 85,7% от общего количества обследованных (рисунок 11).

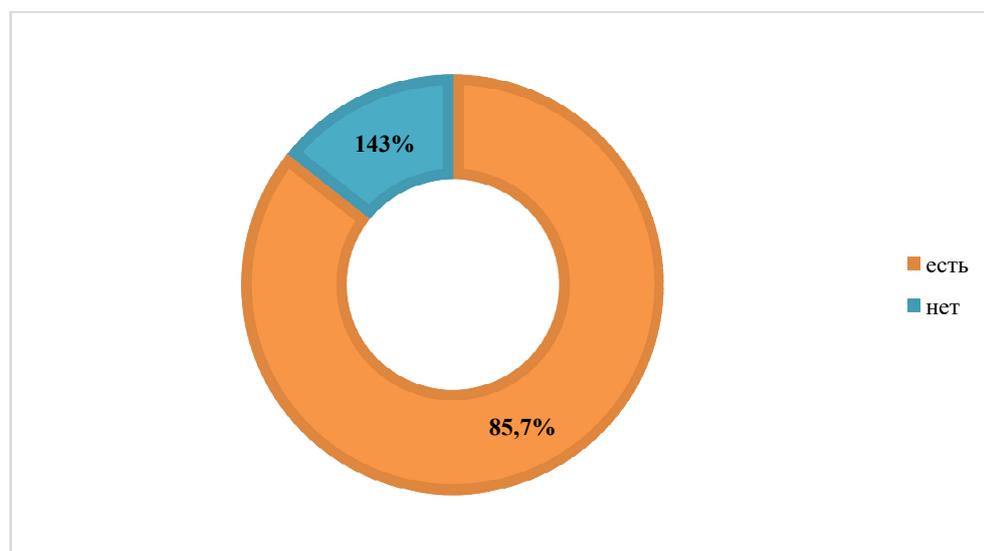


Рисунок 11 - Боли в области малого таза у женщин с ВЗОМТ

Женщины с тазовыми болями характеризовали их как тянущие, ноющие и схваткообразные (рисунок 12).

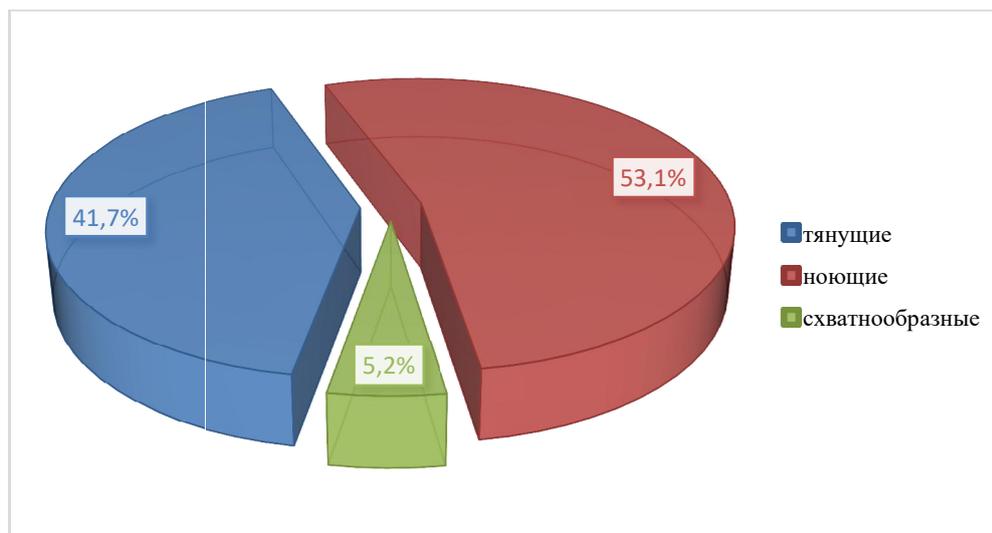


Рисунок 12 - Характер тазовых болей у женщин с ВЗОМТ

25,6% женщин с ВЗОМТ жаловались на периодически возникающий зуд наружных половых органов, усиливающийся во время менструации (рисунок 13).

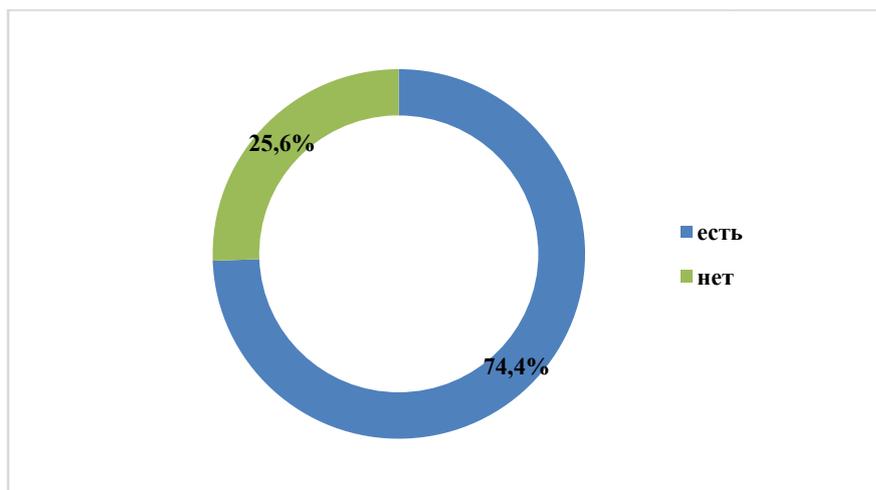


Рисунок 13 - Зуд в области наружных половых органов

21,4% женщин отмечали периодически возникающие дизурические явления, сопровождавшиеся изменениями лабораторных показателей (учащенное мочеиспускание небольшими порциями, боли и рези при мочеиспускании, лейкоцитурия, незначительная протеинурия в общем анализе мочи). Эти явления обнаруживались у пациенток с сопутствующим уретритом и провоцировались в результате переохлаждения (рисунок 14).

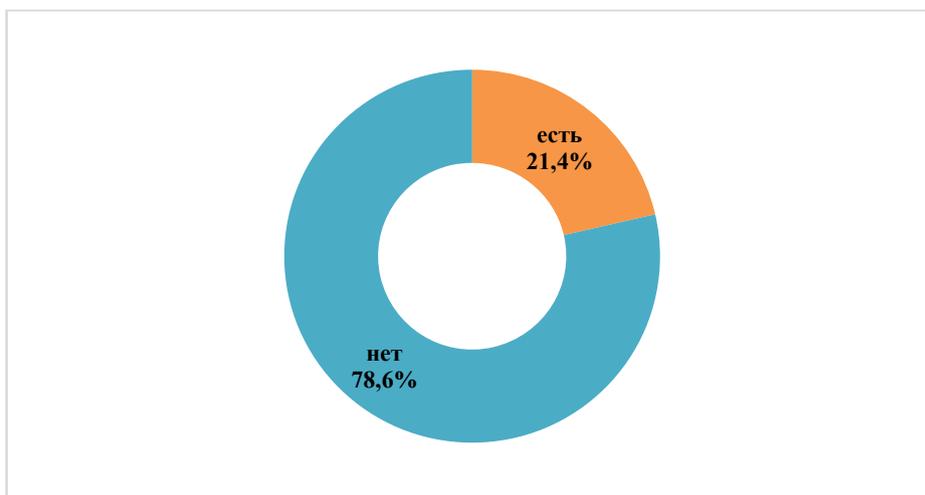


Рисунок 14 - Дизурические явления у женщин с ВЗОМТ

Диспареуния была отмечена у 27,6% обследованных женщин (рисунок 15).

Обращает на себя внимание, что многие женщины не замечали клинических проявлений заболевания, ввиду их невыраженности, и отвечали на вопрос: «Что Вас беспокоит?» отрицательно. Лишь при углубленном опросе с использованием специального вопросника были детализированы жалобы. У 12 женщин (10,7% от общего количества женщин с ВЗОМТ) при наличии 6 и более возбудителей урогенитальных инфекций жалоб практически не было, т.е. имело место бессимптомное течение ВЗОМТ.

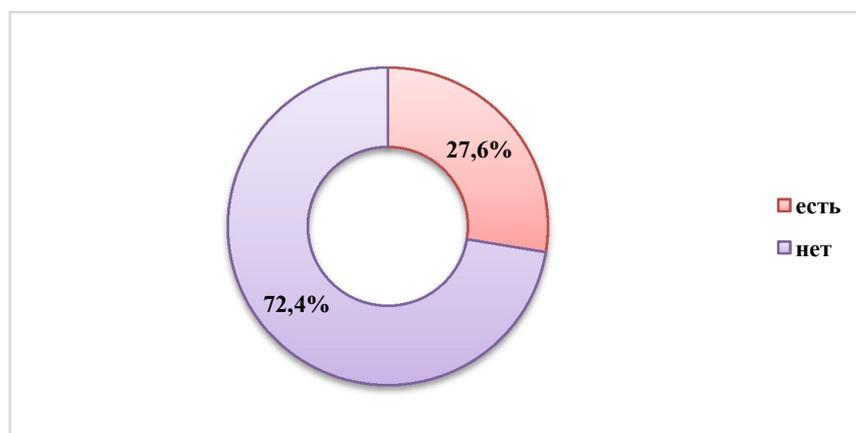


Рисунок 15 - Диспареуния у женщин с ВЗОМТ

Объективные признаки неблагополучия репродуктивных органов были отмечены у 81,6% женщин с ВЗОМТ. Гиперемия и отечность слизистой влагалища были зафиксированы у 36 женщин с ВЗОМТ, что составило 32,1%. У 52 (46,4%) женщин с ВЗОМТ отмечены выделения белого цвета (кремообразные или сливкообразные), у 8 (7,1%) женщин – белые творожистые налеты на стенках влагалища. У 24 женщин основной группы (21,4%) определялись водянистые, гомогенные выделения, равномерно распределяющиеся на стенках влагалища.

Гиперемия слизистой шейки матки была отмечена у 14 женщин с ВЗОМТ, что составило 12,5% от общего количества лиц основной группы, у 8 женщин (7,1%) определялись слизисто-гнойные выделения из канала шейки матки. При бимануальном исследовании у 43 женщин (38,1%) основной группы определялась тяжесть в области придатков матки, у 21 женщины (18,7%) – болезненность в области придатков матки. Данные гинекологического осмотра женщин с ВЗОМТ представлены в соответствии с рисунком 16.

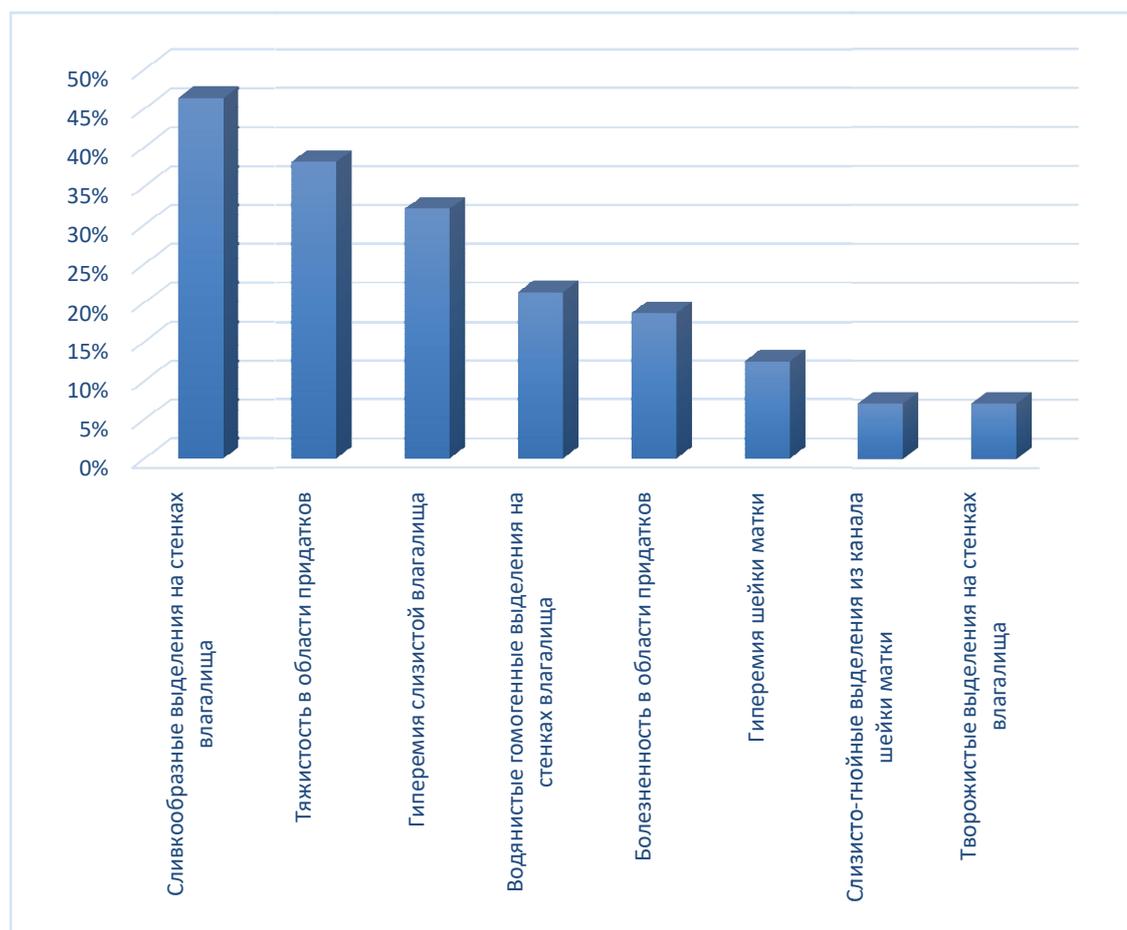


Рисунок 16 - Данные гинекологического осмотра у женщин с ВЗОМТ

4.2 Показатели лабораторно-инструментального обследования женщин с ВЗОМТ

Всем 112 женщинам с ВЗОМТ было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с выполнением трансвагинальной методики сканирования.

Варианты ультразвуковой картины органов малого таза представлены на рисунке 17.

Признаки спаечного процесса были выявлены у 33,0% женщин с ВЗОМТ. У 30,1% обследованных женщин был диагностирован гидросальпинкс (у 17,6% процесс был односторонним, у 12,5% – двухсторонний гидросальпинкс).

У 18,2 % были признаки эндометрита, кистозные изменения яичников были отмечены у 8,0% женщин с ВЗОМТ, эндометриоз у 6,2% , миома матки у 5,3% и варикозное расширение вен малого таза у 3,6% обследованных женщин.

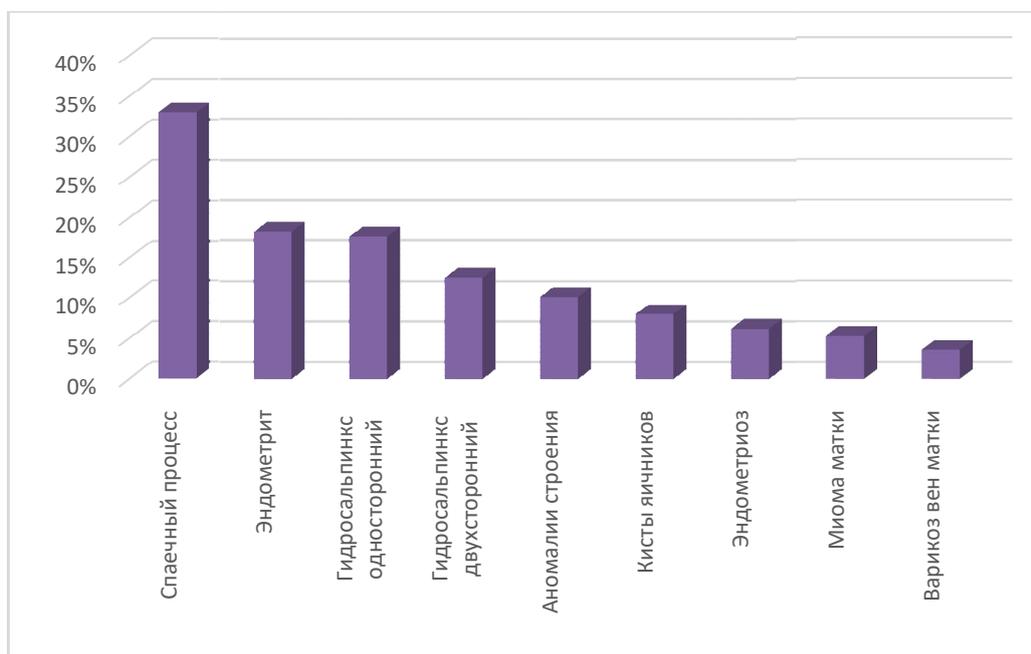


Рисунок 17 - Варианты ультразвуковой картины органов малого таза у женщин с ВЗОМТ

Исследование общего анализа крови не выявило статистически значимой разницы при определении среднего количества лейкоцитов у женщин с ВЗОМТ, ассоциированными с урогенитальными микст-инфекциями в сравнении с лицами контрольной группы, которые составили ($M \pm m$) $7,81 \pm 1,90 \times 10^9 / л$ и $6,74 \pm 2,12 \times 10^9 / л$ соответственно ($p > 0,05$).

Показатели СОЭ у лиц основной группы были достоверно выше, чем у лиц контрольной группы, но при этом не превышали возрастные нормативы. Так, у женщин с ВЗОМТ средний уровень СОЭ ($M \pm m$) составил $10,28 \pm 4,80$ мм рт. ст, в то время как у лиц контрольной группы он был заметно ниже $5,81 \pm 3,12$ мм рт. Ст ($p < 0,05$).

Показатели лейкоцитарной формулы и результаты биохимических исследований лиц основной и контрольной группы не имели статистических различий ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ результатов микроскопического исследования гинекологических мазков женщин с ВЗОМТ, ассоциированными с урогенитальными микст-инфекциями и лиц контрольной группы представлен в таблице 11 и на рисунке 18.

Таблица 11 – Количество лейкоцитов в поле зрения в мазках у женщин с ВЗОМТ (M±m)

Локализация	Лица контрольной группы n=100	Женщины с ВЗОМТ n=112
Уретра	4,41±0,72	14,76±1,25*
Влагалище	8,56±0,91	23,61±2,85*
Цервикальный канал	14,9±0,60	83,44±3,11*

*p<0,001 в сравнении с показателями лиц контрольной группы

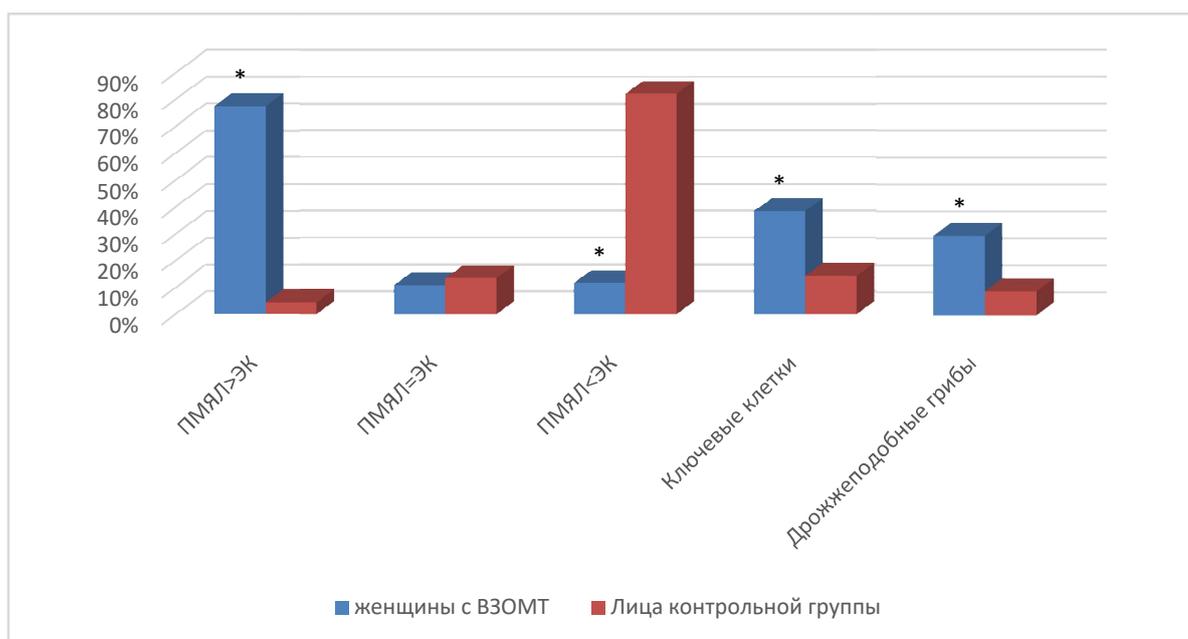


Рисунок 18 - Показатели микроскопического исследования гинекологических мазков у женщин с ВЗОМТ

Примечание - * p<0,001 по сравнению с показателями контрольной группы

У 87 женщин с ВЗОМТ (77,7% от общего количества обследованных женщин) соотношение полиморфноядерных лейкоцитов и эпителиальных клеток было нарушено (ПМЯЛ > ЭК). У лиц контрольной группы дисбаланс ПМЯЛ и ЭК встречался значительно реже – в 4,5% случаев (p<0,001). И напротив, соотношение ПМЯЛ < ЭК было зафиксировано у 92 женщин контрольной группы, что составило 82,1%. И только у 13 женщин с ВЗОМТ (11,6%) ЭК превалировали над ПМЯЛ (p<0,001). Соотношение ПМЯЛ = ЭК встречалось в обеих группах практически с одинаковой частотой (p>0,05).

Несмотря на то, что у всех женщин основной группы культуральным методом были идентифицированы *Gardnerella vaginalis* и *Candida* spp. микроскопическое исследование влагалищных мазков подтвердило наличие этих возбудителей далеко не у всех. Так, «ключевые клетки» были обнаружены у 38,4% женщин с ВЗОМТ. «Ключевые клетки» - это слущенные поверхностные клетки многослойного влагалищного эпителия с налипшими по

всей их поверхности мелкими грамотрицательными бактериями. Диагностическое значение имело содержание их более 20% в препарате.

Почкующиеся формы и нити мицелия дрожжеподобных грибов были зафиксированы в мазках 29,5% женщин с ВЗОМТ. Таким образом, у 61,6% женщин, у которых культуральным методом была идентифицирована *Gardnerella vaginalis*, микроскопия мазков не выявила наличия «ключевых клеток». У 70,5% женщин с кандидозом диагностированных бактериологическим методом, микроскопическое исследование вагинальных мазков не подтвердило этот диагноз. Результаты проведенной всем женщинам рН-метрии влагалища выявили увеличение рН более 4,5 (4,5-6,0) у 49,8% женщин с ВЗОМТ. Положительный аминный тест был отмечен у 29,8% обследованных женщин.

На рисунке 19 представлены критерии Амсея у женщин с ВЗОМТ.

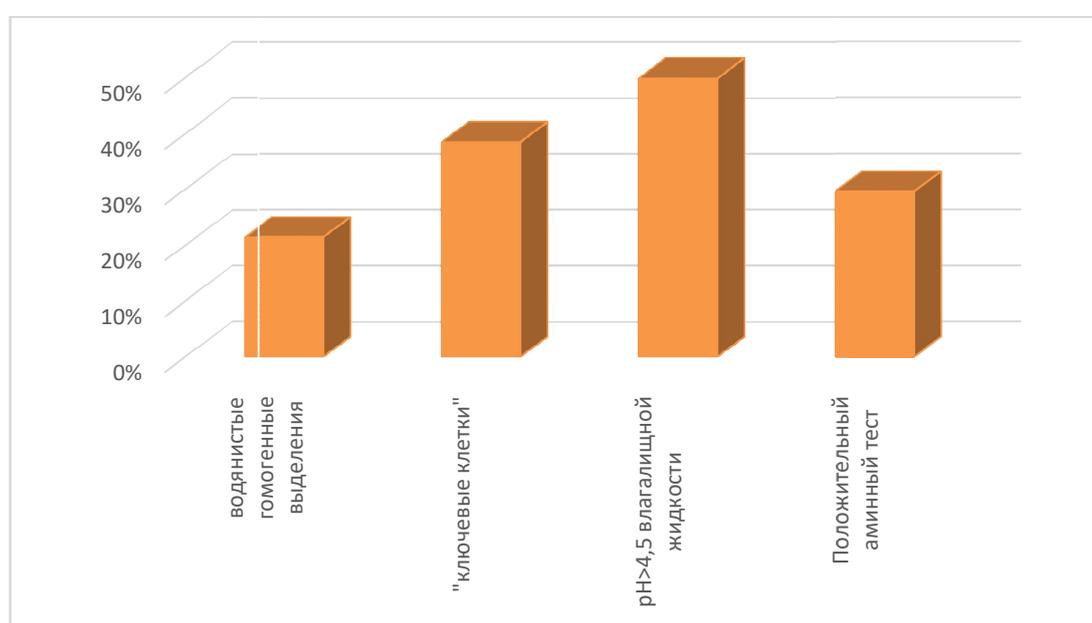


Рисунок 19 - Критерии Амсея у женщин с ВЗОМТ

Диагноз бактериального вагиноза принято считать достоверным при наличии трех установленных критериев из четырех [57,р. 1666]. Согласно критериям Амсея диагноз бактериальный вагиноз может быть установлен у 43 женщин, что составляет 38,4% от общего количества женщин с ВЗОМТ. Но при этом у всех 112 женщин с ВЗОМТ культуральным методом *Gardnerella vaginalis* была идентифицирована. Следовательно, у остальных бактериальный вагиноз протекал бессимптомно. Таким образом, обращает на себя внимание участвовавшие в последнее время случаи молчаливого «бессимптомного» течения воспалительных заболеваний органов малого таза у современных женщин. Так, при проведении анкетирования большинство женщин на вопрос «Что Вас беспокоит?» отвечали отрицательно, т.к. не замечали клинических проявлений заболевания ввиду их невыраженности. И только при углубленном опросе с использованием специально разработанного вопросника у них были

детализированы жалобы. Причем у 10,7% женщин с ВЗОМТ при наличии 6 возбудителей урогенитальных инфекций жалоб практически не было, т.е. имело место бессимптомное течение ВЗОМТ. Сравнительный анализ результатов общеклинических исследований не выявил статистически значимых в показателях женщин с ВЗОМТ и показателях здоровых женщин. Так, среднее количество лейкоцитов периферической крови и СОЭ у женщин с ВЗОМТ соответствовали возрастным нормативам, что свидетельствует о вялотекущем торпидном характере воспаления при ВЗОМТ. Микроскопия гинекологических мазков у женщин с ВЗОМТ позволяет определить степень выраженности воспалительного процесса в уретре, влагалище и цервикальном канале, но не несет особой диагностической ценности в плане идентификации возбудителей урогенитальных инфекций. Так, «ключевые» клетки были обнаружены только у 38,4% женщин с бактериальным вагинозом, диагностированным культуральным методом. Почкующиеся формы и нити мицелия дрожжеподобных грибов были зафиксированы в мазках 29,5% женщин с генитальным кандидозом, диагностированным культуральным методом.

Ультразвуковое исследование органов малого таза женщин с ВЗОМТ с выполнением трансвагинальной техники сканирования выявило признаки аднексита (48,6%) спаечного процесса (33,0%), гидросальпинкса (30,1%), эндометрита (18,2%), кистозных изменений яичников (8,0%), эндометриоза (6,2%), миомы матки (5,3%) и варикозного расширения вен малого таза (3,6%).

4.3 Результаты иммунологических исследований женщин с ВЗОМТ

Было обследовано 112 женщин основной группы и 100 женщин контрольной группы. Всем обследуемым проводили популяционный и субпопуляционный анализ состава лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии (BD FACS CantoII, США) с идентификацией клеток CD3+, CD4+, CD8+, CD16+CD56+, CD19+.

Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови женщин с ВЗОМТ и лиц контрольной группы представлен в таблицах 12,13 и на рисунке 18. При этом определялись следующие показатели:

1. CD3+ (клетки с фенотипом зрелых Т-лимфоцитов, зрелые Т-лимфоциты).
2. CD4+ (клетки, имеющие хелперный фенотип, Т-хелперы).
3. CD8+ (Т-клетки с супрессорно-цитотоксическим фенотипом, цитотоксические Т-лимфоциты).
4. CD16+CD56+ (клетки с фенотипом натуральных киллеров, NK -клетки).
5. CD19+ (клетки с фенотипом В-лимфоцитов, В-лимфоциты).
6. Показатель ИРИ (иммунорегуляторный индекс) – соотношение CD4+ /CD8+ вычислялся автоматически на анализаторе.

Проточный цитометр последнего поколения «BD FACS CantoII» позволяет одновременно в одной пробирке (специальная пробирка BD Trucount) с использованием реагента BD Multitest 6-color определять не только

относительное, но и абсолютное количество CD3+, CD4+, CD8+, CD16+CD56+, CD19+ (таблица 12).

Таблица 12 – Показатели клеточного иммунитета женщин с ВЗОМТ (M± m)

Группы обследованных	n	CD3+	CD4+	CD8+	ИРИ
Женщины с ВЗОМТ	112	$\frac{60,02 \pm 0,67}{1324,28 \pm 55,02}$	$\frac{34,90 \pm 0,60^*}{793,89 \pm 38,37^*}$	$\frac{25,12 \pm 1,21}{531,71 \pm 29,06}$	1,39±0,34
Лица контрольной группы	100	$\frac{70,56 \pm 10,80}{1648,14 \pm 60,82}$	$\frac{45,89 \pm 0,72}{1070,71 \pm 74,82}$	$\frac{24,60 \pm 0,58}{613,55 \pm 42,58}$	1,86±0,27
В числителе – относительное содержание (%), в знаменателе – абсолютное количество (тыс,кл/мкл)					
* -p<0,05 в сравнении с показателями лиц контрольной группы					

Сравнительный анализ относительного и абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и цитотоксических лимфоцитов (CD4+) не выявил статистически значимых различий между показателями женщин с ВЗОМТ и лиц контрольной группы. Содержание лимфоцитов с хелперным фенотипом (CD4+) в то же время было достоверно ниже у лиц основной группы по сравнению с группой контроля. Так, относительное количество CD4+ у женщин с ВЗОМТ, ассоциированными с урогенитальными микст-инфекциями составило 34,90±0,60%, в то время как у лиц контрольной группы этот показатель составил 45,89±0,72 (p<0,05). Абсолютное содержание клеток с хелперным фенотипом в обеих группах составило 793,89±38,37 тыс.кл/мкл и 1070,71±74,82 тыс.кл/мкл соответственно (p<0,05). При оценке состояния иммунной системы важное значение придают иммунорегуляторному индексу (ИРИ) – соотношению CD4+/CD8+ в периферической крови. Т-хелперы (CD4+) регулируют интенсивность иммунного ответа на чужеродные антигены. Высокий потенциал цитотоксических эффектов CD8+ при урогенитальных инфекциях компенсирует иммунологическую неполноценность клеток с хелперным фенотипом. Сравнительно низкие значения ИРИ у женщин с ВЗОМТ, ассоциированными с урогенитальными микст-инфекциями, связаны со снижением в крови относительного и абсолютного количества CD4+. Особый интерес представляло исследование особой популяции лимфоцитов – натуральных киллерных клеток (CD16+CD56+). По своим функциональным и фенотипическим свойствам они не относятся к Т- и В-клеткам. Они осуществляют цитотоксический эффект в отношении клеток-мишеней независимо от их органного, генетического и видового происхождения без предварительного контакта с антигеном.

В таблице 13 представлено содержание натуральных киллерных клеток (CD16+CD56+) и В-лимфоцитов (CD19+) у женщин с ВЗОМТ и лиц контрольной группы.

Таблица 13 – Показатели иммунофенотипирования лимфоцитов у женщин с ВЗОМТ (M±m)

Группы обследованных	n	CD16+CD56+	CD19+
Женщины с ВЗОМТ	112	$9,83 \pm 0,57^*$ $222,56 \pm 14,63^*$	$10,91 \pm 0,35$ $246,80 \pm 12,33$
Лица контрольной группы	100	$15,70 \pm 0,73$ $393,53 \pm 29,66$	$11,66 \pm 0,51$ $310,60 \pm 31,99$

Примечание: В числителе – относительное количество (%), в знаменателе – абсолютное количество (тыс.кл/мкл)
* -p<0,05 в сравнении с показателями лиц контрольной группы

Как видно из таблицы 13 относительное и абсолютное количество натуральных киллеров клеток (CD16+CD56+) у женщин с ВЗОМТ, ассоциированных с урогенитальными микст-инфекциями, было достоверно ниже, чем у здоровых женщин. Так, относительное количество CD16+CD56+ у женщин с ВЗОМТ было $9,83 \pm 0,57$, в то время как у лиц контрольной группы этот показатель находился на уровне $15,70 \pm 0,73$ ($p < 0,05$). Абсолютное количество НК-клеток у женщин с ВЗОМТ составило $222,56 \pm 14,63$, что было достоверно ниже показателя здоровых женщин ($p < 0,05$). По всей видимости, это связано с истощением резервов клеток врожденного иммунитета, обусловленного хроническими очагами микст-инфекций. Относительное и абсолютное содержание В-лимфоцитов (CD19+) у женщин с ВЗОМТ составило $10,91 \pm 0,35$ и $246,80 \pm 12,33$ тыс.кл/мкл соответственно. Аналогичные показатели здоровых женщин ($11,66 \pm 0,51$ и $310,60 \pm 31,99$) не имели статистически значимых различий. На рисунке 20 отображены результаты иммунофенотипирования лимфоцитов у женщин с ВЗОМТ и лиц контрольной группы.

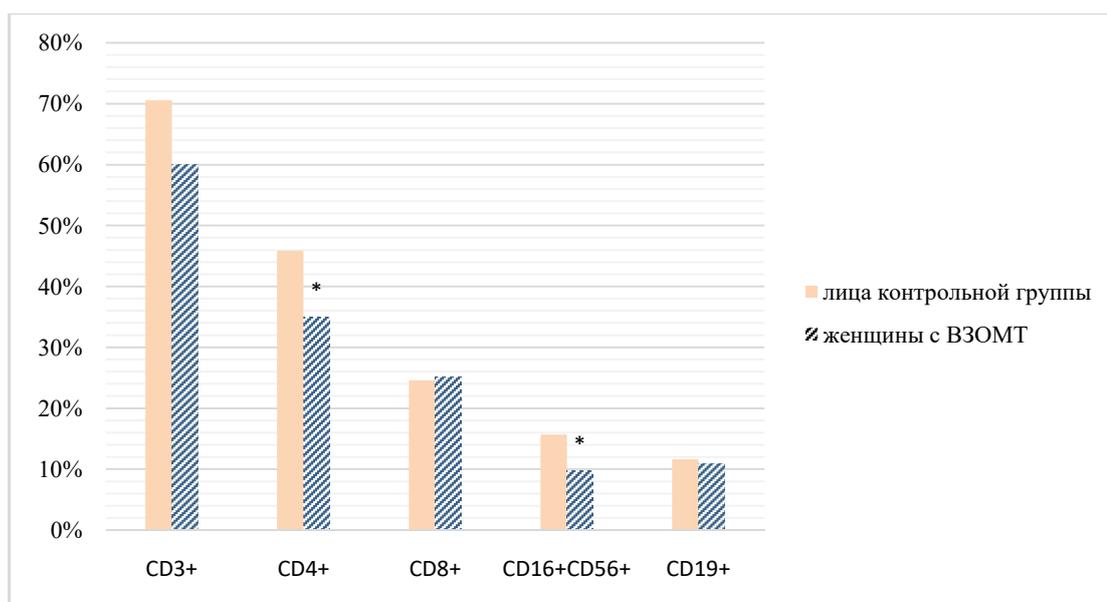


Рисунок 20 – Показатели иммунофенотипирования лимфоцитов у женщин с ВЗОМТ и лиц контрольной группы

Примечание - * $p < 0,05$ по сравнению с показателями контрольной группы

Показатели иммунологической реактивности были также подвергнуты анализу в зависимости от возраста обследованных женщин (таблицы 14,15). У лиц контрольной группы (практически здоровые женщины) особых различий иммунологической реактивности в зависимости от возраста отмечено не было.

Таблица 14 – Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов у женщин с ВЗОМТ разных возрастных групп (M±m)

Группы обследованных	Возраст, лет	n	CD3+	CD4+	CD8+	ИРИ
Женщины с ВЗОМТ	До 20 лет	3	$68,41 \pm 0,80$ $1708,16 \pm 16,17$	$34,77 \pm 1,18$ $780,12 \pm 40,63$	$29,85 \pm 3,45$ $622,06 \pm 38,44$	1,16 $\pm 0,71$
	20-29	33	$65,24 \pm 3,19$ $1429,08 \pm 48,90$	$39,17 \pm 28,96^*$ $905,37 \pm 51,12^*$	$23,60 \pm 1,96$ $480,53 \pm 30,24$	1,66 $\pm 0,13$
	30-39	47	$59,48 \pm 2,31$ $1025,56 \pm 62,45$	$31,53 \pm 0,96$ $690,64 \pm 56,11$	$24,28 \pm 1,85$ $522,51 \pm 60,10$	1,30 $\pm 0,08$
	40-45	29	$47,89 \pm 5,31$ $1137,97 \pm 2,45$	$33,86 \pm 2,43^*$ $821,40 \pm 65,01^*$	$25,07 \pm 4,31$ $530,66 \pm 75,81$	1,35 $\pm 0,29$
Лица контрольной группы	До 20 лет	4	$70,85 \pm 4,27$ $1639,27 \pm 76,12$	$41,58 \pm 5,11$ $1064,27 \pm 70,31$	$23,59 \pm 3,96$ $596,16 \pm 27,80$	1,76 $\pm 0,06$
	20-29	30	$71,64 \pm 4,38$ $1755,36 \pm 51,26$	$47,76 \pm 3,08$ $1203,60 \pm 84,46$	$30,49 \pm 5,80$ $741,76 \pm 43,12$	1,57 $\pm 0,46$
	30-39	44	$72,41 \pm 2,60$ $1896,21 \pm 84,61$	$38,45 \pm 4,85$ $920,54 \pm 49,33$	$20,79 \pm 3,46$ $504,96 \pm 12,18$	1,85 $\pm 0,22$
	40-45	22	$64,37 \pm 5,05$ $1305,54 \pm 71,51$	$42,37 \pm 5,08$ $1125,22 \pm 90,21$	$23,91 \pm 2,48$ $603,84 \pm 37,29$	1,77 $\pm 0,41$
Примечание: В числителе – относительное содержание (%), в знаменателе – абсолютное количество (тыс.кл/мкл)						
* -p<0,05 в сравнении с показателями лиц контрольной группы						

Таблица 15 – Показатели иммунофенотипирования лимфоцитов у женщин с ВЗОМТ разных возрастных групп (M±m)

Группы обследованных	Возраст обследованных	n	CD16+CD56+	CD19+
1	2	3	4	5
Женщины с ВЗОМТ	до 20 лет	3	$13,41 \pm 0,24$ $312,56 \pm 11,81$	$12,13 \pm 1,64$ $272,12 \pm 31,25$
	20-29	33	$10,35 \pm 0,88$ $294,77 \pm 37,60$	$10,07 \pm 0,96$ $224,57 \pm 24,64$
	30-39	47	$7,51 \pm 0,68^*$ $180,69 \pm 18,27^*$	$11,25 \pm 0,89$ $253,12 \pm 19,64$

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5
	40-45	29	$7,14 \pm 1,64^*$ $175,33 \pm 20,81^*$	$10,76 \pm 0,87$ $242,11 \pm 31,15$
Лица контрольной группы	До 20 лет	4	$13,48 \pm 3,18$ $330,28 \pm 10,45$	$12,01 \pm 1,07$ $378,36 \pm 22,05$
	20-29	30	$15,01 \pm 2,10$ $375,20 \pm 11,54$	$11,02 \pm 2,17$ $309,19 \pm 25,16$
	30-39	44	$14,46 \pm 0,95$ $360,54 \pm 18,20$	$10,14 \pm 2,01$ $298,47 \pm 13,56$
	40-45	22	$15,92 \pm 0,76$ $398,96 \pm 20,11$	$9,76 \pm 0,77$ $264,40 \pm 15,70$
Примечание: В числителе – относительное содержание (%), в знаменателе – абсолютное количество (тыс.кл/мкл)				
* - $p < 0,05$ в сравнении с показателями лиц контрольной группы				

Сравнительный анализ содержания зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) женщин с ВЗОМТ, ассоциированными с урогенитальными микст-инфекциями, не выявил статистически значимых возрастных различий.

Анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов показал достоверное снижение относительного и абсолютного количества клеток с хелперным фенотипом (CD4+) у женщин с ВЗОМТ в возрастных группах 20-29 лет и 40-45 лет по сравнению с показателями лиц контрольной группы. Так, относительное количество CD4+ в возрастной группе 20-29 лет составило $39,17 \pm 28,96\%$, в то время как у лиц контрольной группы аналогичного возраста этот показатель был $47,76 \pm 3,08\%$ ($p < 0,05$). Абсолютное содержание CD4+ было также достоверно сниженным у женщин с ВЗОМТ 20-29 лет ($905,37 \pm 51,12$ тыс.кл/мкл) по сравнению с показателями здоровых женщин ($1203,66 \pm 84,46$ тыс.кл/мкл).

Самые низкие показатели содержания клеток с хелперным фенотипом отмечены у женщин с ВЗОМТ, ассоциированными с урогенитальными микст-инфекциями в возрастной группе 30-39 лет, у которых относительное содержание CD4+ составило $31,53 \pm 0,96\%$, абсолютное количество CD4+ при этом было также самым низким ($690,64 \pm 49,33$). Аналогичные показатели здоровых женщин также были самыми низкими в этой возрастной группе ($38,45 \pm 4,85\%$ и $920,54 \pm 49,33$ тыс.кл/мкл), но различия в сравнении с показателями лиц контрольной группы были статистически недостоверными.

Исследования субпопуляционного состава зрелых Т-лимфоцитов женщин с ВЗОМТ и лиц контрольной группы в возрасте 40-45 лет обнаружило статистически значимое снижение относительного и абсолютного количества CD4+ у женщин с ВЗОМТ ($33,86 \pm 2,43\%$ и $821,40 \pm 65,01$ тыс.кл/мкл) соответственно. У практически здоровых женщин 40-45 лет аналогичные показатели были достоверно ($p < 0,05$) выше ($38,45 \pm 4,85\%$ и $920,54 \pm 49,33$ тыс.кл/мкл соответственно). Для всех возрастных групп женщин с ВЗОМТ было характерно снижение относительного и абсолютного количества клеток с

хелперным фенотипом, но особенно заметным оно было в возрастной группе 40-45 лет. Возможно, дефицит Т-клеток преимущественно за счет CD4+ у женщин с ВЗОМТ в возрасте 40-45 лет усугубился за счет гормональных сдвигов.

Колебания содержания цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) в различных возрастных группах женщин с ВЗОМТ были незначительными и статистически недостоверными: иммунорегуляторный индекс (ИРИ) был самым низким в возрастной группе женщин с ВЗОМТ до 20 лет, но в связи с малочисленностью данной группы изменения носят недостоверный характер.

Показатели иммунофенотипирования здоровых женщин с определением натуральных киллерных клеток (CD16+CD56+) и В-клеток (CD19+) не имели возрастных особенностей.

У женщин с ВЗОМТ, ассоциированными с урогенитальными микст-инфекциями, было зафиксировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение относительного и абсолютного количества натуральных киллерных клеток в возрастной группе 30-39 лет ($7,51 \pm 0,68\%$ и $180,69 \pm 18,27$ тыс.кл/мкл соответственно) и в возрастной группе 40-45 лет ($7,14 \pm 1,64\%$ и $175,33 \pm 20,81$ тыс.кл/мкл соответственно), что можно расценить как снижение эффектов неиммунного цитолиза при рецидивирующих урогенитальных инфекциях. Содержание В-лимфоцитов (CD19+) не имело возрастных различий в обеих группах обследованных.

Таким образом, сравнительный анализ показателей клеточно-опосредованного иммунитета выявил однонаправленность иммунологических сдвигов у женщин с ВЗОМТ в сочетании с урогенитальными микст-инфекциями, проявляющуюся нарушением регуляции иммунного ответа, а именно снижением абсолютного и относительного количества клеток с хелперным фенотипом при сохранной супрессорной активности Т-лимфоцитов (CD8+). Наиболее значимыми эти изменения были отмечены в возрастных группах 30-39 лет и 40-45 лет.

При урогенитальной микст-инфекции в общей циркуляции снижается содержание НК-клеток (CD16+CD56+), оказывающих неспецифическое цитотоксическое действие, что значительно снижает резервы иммунологической защиты при интрацеллюлярных инфекциях, в частности, при хламидиозе.

5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ВЗОМТ, АССОЦИИРОВАННЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ МИКСТ-ИНФЕКЦИЯМИ

Алгоритм лечения ВЗОМТ должен быть составлен с учетом основных звеньев патогенеза и прежде всего этиологического. Если не устранить повреждающее действие возбудителя инфекции, то заключительной стадии воспаления – регенерации тканей не произойдет. Тем более, если в очаге воспаления присутствует не один возбудитель, а смешанная бактериально-протозойно-грибковая флора. Поэтому современные схемы лечения ВЗОМТ должны предусматривать эрадикацию широкого спектра возбудителей урогенитальных инфекций. В связи с тем, что ни один лекарственный препарат не может обеспечить элиминации всех возбудителей ВЗОМТ, большинство исследователей предлагает комбинированное применение антибактериальных средств с целью перекрытия спектра основных, в т.ч. резистентных возбудителей [225,р. 19; 239,р. 293].

Согласно требованиям Международного экспертного совета Национального центра по контролю и профилактике заболеваний США при выборе антибактериальных препаратов надо отдавать предпочтение препаратам, воздействующим на микробные ассоциации и препаратам с широким спектром действия [9,р. 1; 240].

При разработке алгоритма лечения женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза мы исходили из идентифицированного нами спектра наиболее распространенных возбудителей урогенитальных микст-инфекций (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus* и *Candida* spp.) у женщин с ВЗОМТ. Учитывая выявленную нами в бактериологическом исследовании высокую чувствительность *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp. к доксициклину, а также эффективное воздействие доксициклина на *Chlamydia trachomatis* и *Staph. aureus* в качестве одного из антибиотиков был выбран доксициклин.

В связи с тем, что цикл развития *Chlamydia trachomatis* составляет 3 суток, при этом в фазе элементарного тельца возбудитель невосприимчив к антибиотикам, длительность антибактериальной терапии урогенитального хламидиоза должна составлять 21 сутки (7 циклов развития возбудителя). Для этого в схему лечения микст-инфекций был включен второй антибиотик из группы макролидов – спирамицин, который помимо антихламидийной активности воздействует также на *Staph. aureus* и *Gardnerella vaginalis* [121,с. 13]. Несмотря на отрицательные результаты бактериологического исследования – определения *Neisseria gonorrhoeae* нами были учтены рекомендации, изложенные в Клиническом протоколе диагностики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (сальпингит, оофорит, сальпингоофорит) МЗ и СР РК от 20 ноября 2015 г.: «Все схемы антибактериальной терапии должны быть эффективными против гонореи,

хламидий и анаэробной инфекции, а также учитывать результаты посева из цервикального канала и чувствительность высеянного возбудителя к антибиоткам». Оба эти требования были выполнены в нашем исследовании. *Neisseria gonorrhoeae* проявляет высокую чувствительность и к доксициклину и к спирамицину [240,р. 17]. Орнидазол является высокоэффективным в отношении трихомонад и анаэробов [187,р. 865; 192,р. 61; 201,р. 160].

Учитывая чрезвычайно низкую диагностическую выявляемость такого широко распространенного представителя класса Protozoa, как *Trichomonas vaginalis*, являющегося природным контейнером для большинства возбудителей урогенитальных инфекций, в схему лечения ВЗОМТ был включен антицестодный препарат Орнидазол, обладающий активностью также против анаэробных инфекций и *Gardnerella vaginalis* [241].

Многие исследователи отмечают неэффективность большинства схем лечения трихомониаза, содержащих метронидазол в связи с повсеместно регистрируемой устойчивостью к этому препарату. Помимо этого, негативное воздействие на эффективность лечения оказывает образование протозойно-грибковых ассоциаций в биопленках. В присутствии *Candida spp.* трихомонады приобретают устойчивость к воздействию большинства антицестодных средств [234,р. 406; 242]. Поэтому алгоритм лечения урогенитальных инфекций должен начинаться с назначения противогрибкового препарата с достаточно длительным сроком воздействия, который будет предшествовать антибактериальному курсу. Для этой цели в подготовительный первый этап был включен противогрибковый препарат флуконазол. Рекомендуемые в Клиническом протоколе диагностики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (сальпингит, оофорит, сальпингоофорит) МЗ и СР РК от 20 ноября 2015 г. все 5 схем антибактериальной терапии нуждаются в серьезной переработке, т.к. включают однократное введение цефтриаксона и назначение метронидазола, к которому резистентно большинство штаммов *Trichomonas vaginalis* [195,р. 7] а использование доксициклина ограничивается 14 днями. Продолжительность всех 5 схем антибактериальной терапии не превышает 14 дней, в то время когда длительность этиотропной терапии урогенитального хламидиоза должна включать 7 циклов развития *Chlamydia trachomatis*, т.е. 21 день [121,с. 13; 123,р. 346;124,р. 534].

В связи с проблемой биопленок, способствующих длительному персистированию очагов хронической инфекции и низкой эффективности стандартной антимикробной терапии, в схему лечения были включены вагинальные свечи на основе полиэтиленоксида, обладающего высокой проникающей и проводниковой активностью, как основы, разрушающей матрикс биопленки и повышающей доступность антимикробных препаратов к возбудителям инфекции [229,с. 87]. Так, на первом, подготовительном этапе наряду с системным антимикотиком Флуконазол 50 мг использовались вагинальные свечи с основным действующим веществом кетоконазол. Это вагинальные суппозитории, содержащие 400 мг кетоконазола, белого или с кремоватым оттенком цвета, торпедообразной формы, вспомогательные

вещества – бутилгидроксианизол, смесь полиэтиленоксидов (ПЭО-1500 и ПЭО-400).

На втором этапе в комбинации с антибиотиками использовались вагинальные свечи с основным действующим антисептическим веществом хлоргексидина биглюконат в дозировке 16 мг на один суппозиторий, белого или желтоватого цвета торпедообразной формы. Вспомогательные вещества - смесь полиэтиленоксидов (ПЭО-1500 и ПЭО-400). Хлоргексидин активен в отношении большинства патогенных и условно-патогенных грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Учитывая роль интерферонов в патогенезе большинства урогенитальных инфекций и особенно урогенитального хламидиоза, мы обратили внимание на иммуномодуляторы последнего поколения - индукторы интерферонов, оказывающие противовоспалительное действие и активирующее воздействие на клеточные механизмы иммунитета, фагоцитарную систему и различные эффекторные системы.

С целью активации резервов иммунной системы наряду с использованием этиотропной терапии были использованы средства патогенетического воздействия, а именно индуктор эндогенного интерферона – препарат содержащий действующее вещество - тилорон.

Тилорон относится к синтетическим соединениям класса флюоренонов и представляет собой пероральный низкомолекулярный индуктор интерферона. Он стимулирует синтез α -, β -, и γ -интерферонов в энтероцитах, гепатоцитах, Т-лимфоцитах и гранулоцитах. Являясь поликлональным стимулятором, иммуномодулятор тилорон запускает быстродействующее звено естественного иммунитета – систему интерферонов и Th1-иммунный ответ, направленный на внутриклеточные патогены, в частности на *Chlamydia trachomatis* и вирусы, способствуя их элиминации [233,с. 1].

Женщины с ВЗОМТ были разделены на 2 группы: больные первой группы (n=62) получали только этиотропную терапию, больные второй группы (n=50) наряду с этиотропной терапией получали иммуномодулятор.

Тилорон 125 мг, таблетки, покрытые оболочкой, назначались per os по следующей схеме: 125 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки в течение первых двух дней лечения, далее по 125 мг через каждые 48 часов. На курс лечения назначалось 1250 мг препарата (10 таблеток).

Всем женщинам обеих групп после подписания информированного согласия была назначена следующая схема этиотропной терапии, включающая препараты перекрестного воздействия на все 6 возбудителей урогенитальных инфекций:

1-й этап: флуконазол 50 мг по 1 капсуле 2 раза в день per os в течение 10 дней с одновременным использованием вагинальных свечей, содержащих кетоконазол (по 1 свече на ночь глубоко во влагалище).

2-й этап: доксициклин 100 мг по 1 таблетке 2 раза в день per os в течение 10 дней, орнидазол 500 мг по 1 таблетке 3 раза в день в течение 10 дней с

одновременным использованием вагинальных свечей, содержащих хлоргексидин (по 1 свече на ночь глубоко во влагалище).

3-й этап: Спирамицин 3 млн МЕ по 1 таблетке 3 раза в день в течение 11 дней.

Таким образом, различие в лечебной программе между двумя группами состояло только в приеме тилорона.

Женщины обеих групп курс эрадикационной терапии перенесли в целом неплохо. Лишь 8 женщин из первой группы (12,9%) жаловались на тошноту и легкое головокружение, которое связывали с приемом орнидазола, и 2 женщины вынуждены были прекратить использование свечей, содержащих хлоргексидин ввиду выраженного жжения. Контроль эффективности эрадикации возбудителей урогенитальных инфекций осуществляли через 4 недели после окончания лечения. В первой группе полная эрадикация всех 6 возбудителей была достигнута у 55 женщин, что составило 88,7%. Во второй группе удельный вес лиц с полной эрадикацией был выше – 96,0% (48 чел.).

Самое отрадное, что в обеих группах была достигнута полная эрадикация *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma spp.*, т.е. возбудителей, оказывающих прямое негативное воздействие на репродуктивную функцию женщин.

У двух женщин первой группы были в контрольном исследовании определены *Gardnerella vaginalis* и *Staph.aureus*, у трех – *Gardnerella vaginalis* и *Candida spp.*, у одной женщины – *Staph.aureus* и еще у одной женщины – только *Candida spp.* Во второй группе только у двух женщин была достигнута неполная эрадикация, в контрольных биообразцах была обнаружена только *Candida spp.*

Таким образом, результаты комбинированной антибактериальной, антицестодной и противогрибковой терапии можно считать в целом успешными.

Как было указано выше (раздел 4), ведущим клиническим симптомом у женщин с ВЗОМТ были влагалищные выделения, отмеченные у 98 женщин, что составило 87,5% от общего количества обследованных женщин. В 1 группе было 53 женщины, жалующихся на влагалищные выделения (85,5%), во 2 группе – 47 (94,0%). Через 4 недели эрадикационной терапии в обеих группах была отмечена положительная динамика (рисунки 21-22).

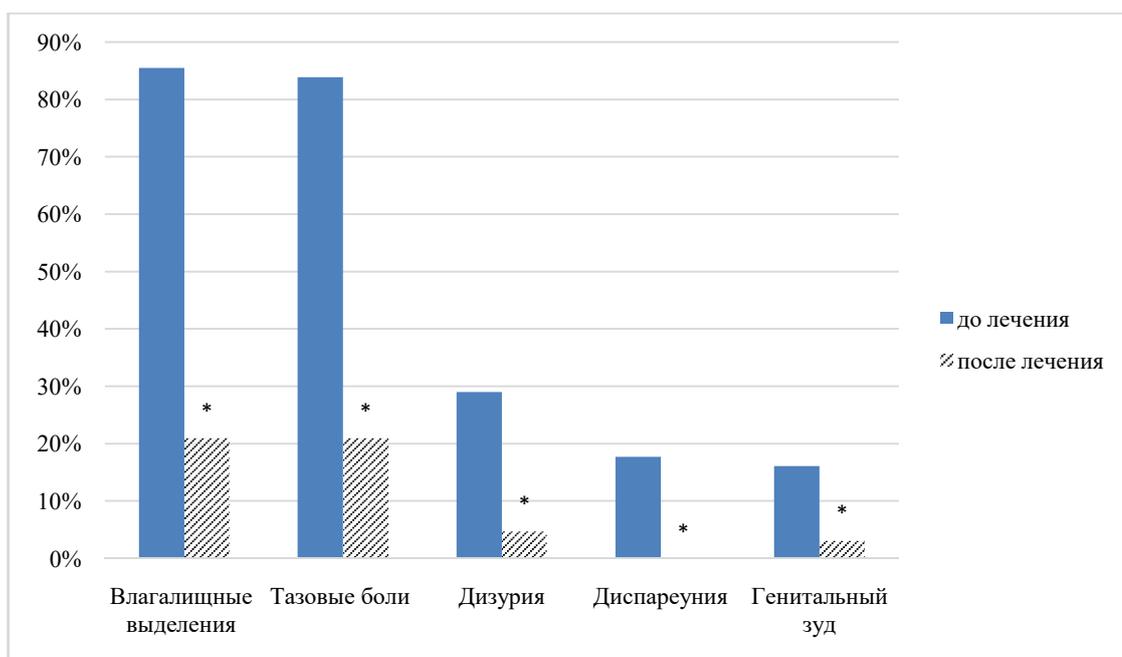


Рисунок 21 – Динамика субъективных проявлений ВЗОМТ (%) у женщин 1 группы

Примечание - * $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения

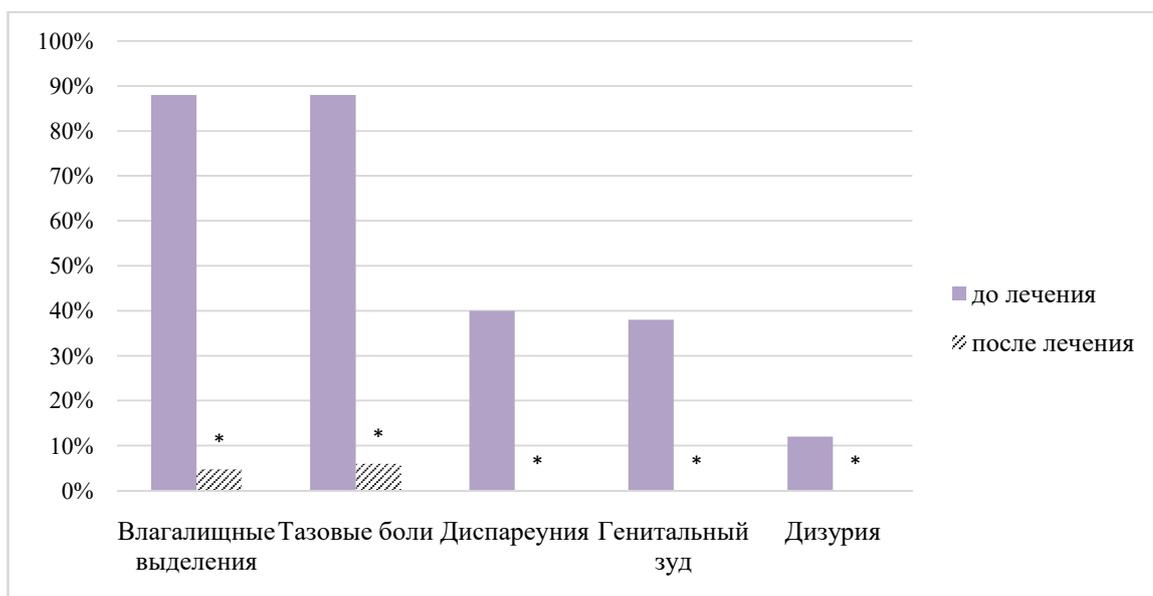


Рисунок 22 – Динамика субъективных проявлений ВЗОМТ (%) у женщин 2 группы

Примечание - * $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения

После проведения этиотропной терапии в обеих группах отмечено статистически достоверное ($p < 0,001$) уменьшение количества женщин, предъявляющих жалобы. В первой группе женщин, получавших только этиотропное лечение, удельный вес женщин с влагалищными выделениями

снижился с 85,5% до 21,0% ($p < 0,001$), во второй группе больных, получавших наряду с антимикробными препаратами иммуномодулятор тилорон - с 88,0% до 4,8% ($p < 0,001$). Исключение составили 11 женщин из 1 группы и всего 3 женщины из 2 группы, у которых оставались влагалищные выделения, но женщины отмечали отчетливую положительную динамику – выделения стали скудными, без запаха и почти не причиняли дискомфорта. На фоне эрадикационной терапии у большинства женщин достаточно быстро купировался болевой синдром – в первой группе на 5-6 день, во второй группе – на 2-3 день. До начала лечения 83,9% женщин 1 группы жаловались на боли в нижней части живота, после окончания лечения болевой синдром остался у 11 женщин (21,0%). Во второй группе динамика исчезновения тазовых болей была еще более впечатляющей – удельный вес женщин с болями снижился с 88,0% до 6,0%. Лишь у 11 женщин из первой группы остались боли внизу живота, но они стали более редкими и менее интенсивными. Генитальный зуд, усиливающийся перед наступлением и во время месячных, беспокоивший 16,1% женщин 1 группы после лечения остался всего у двух женщин (3,2%). У лиц второй группы он встречался гораздо чаще – в 38,0% случаев против 16,1% женщин первой группы. После комбинации этиотропной и иммуномодулирующей терапии генитальный зуд исчез у всех женщин второй группы. Дизурические явления беспокоили 29,0% женщин первой группы. Через 4 недели после окончания лечения только 3 женщины отметили их наличие (4,8%). Во второй группе у 12,0% женщин были жалобы на учащенное мочеиспускание, которые после лечения прошли у всех. Диспареуния была отмечена у 17,7% женщин первой группы, во второй группе она встречалась гораздо чаще (40,0%). Положительный эффект от лечения урогенитальных микст-инфекций отметили все женщины обеих групп, жалоб на болезненный половой акт больше не было ни у кого. Динамика объективной клинической симптоматики представлена в таблице 16.

Таблица 16 - Динамика объективной симптоматики ВЗОМТ у женщин с урогенитальными микст-инфекциями

Объективные симптомы	Женщины с ВЗОМТ							
	1 группы n=62				2 группы n=50			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сливкообразные выделения на стенках влагалища	24	38,7	5	8,1	28	56,0	3	6,0
Слизисто-гнойные выделения из канала шейки матки	5	8,1	1	1,6	3	6,0	0	0
Водянистые гомогенные выделения на стенках влагалища	15	24,2	4	6,4	9	18,0	1	2,0

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Творожистые налеты на стенках влагалища	6	9,7	1	1,6	2	4,0	0	0
Гиперемия и отечность слизистой влагалища	20	32,2	4	6,4	16	32,0	1	2,0
Гиперемия и отек слизистой шейки матки	9	14,5	1	1,6	5	10,0	0	0
Тяжистость в области придатков матки	26	41,9	20	32,2	17	34,0	15	30,0
Болезненность в области придатков матки	8	12,9	0	0	13	26,0	0	0

Как видно из таблицы 16, самым частым признаком воспалительного процесса половых путей женщин были влагалищные выделения белого цвета, сливкообразной или кремообразной консистенции (у 38,7% женщин первой группы и у 56,0% женщин второй группы). В результате этиотропного лечения они продолжали беспокоить только 5 женщин 1 группы и всего трех женщин 2 группы, т.е. удельный вес женщин с данным типом выделений снизился с 38,7% до 8,1% в первой группе ($p < 0,001$) и с 56,0% до 6,0% во второй группе ($p < 0,001$), где женщины наряду с этиотропным лечением получали индуктор интерферона тилорон. Удельный вес женщин с водянистыми гомогенными выделениями, равномерно распределяющимися на стенках влагалища, после лечения также снижался с высокой степенью достоверности – с 24,2% до 6,4% в первой группе ($p < 0,001$) и с 18,0% до 2,0% во второй ($p < 0,001$). Белые творожистые налеты на стенках влагалища встречались гораздо реже – у 6 женщин 1 группы (9,7%) и 2 женщин (4,0%). После лечения эти налеты остались только у одной женщины первой группы. Выраженный терапевтический эффект имела эрадикация урогенитальных инфекций и у женщин с таким распространенным объективным симптомом, как гиперемия и отечность слизистой влагалища. Так, удельный вес таких женщин в 1 группе снизился с 32,2% до 6,4% ($p < 0,001$), во 2 группе изменения были еще более значительными. Удельный вес женщин с гиперемией и отеком слизистой влагалища во второй группе был практически идентичным (32,0%), но после лечения этот симптом остался только у одной женщины (2,0%).

Гиперемия и отек слизистой шейки матки встречались гораздо реже – у 14,5% женщин первой группы и у 10,0% женщин второй группы. Положительная динамика после эрадикационной терапии наступила практически у всех женщин, кроме одной женщины из первой группы (1,6%).

Контрольное бимануальное исследование, проведенное после лечения у 26 женщин 1 группы и у 17 женщин 2 группы не выявило болезненность в области придатков ни у одной женщины. Такой объективный симптом, как тяжистость в области придатков матки оказался достаточно ригидным к терапии. Из 26 женщин 1 группы, у которых определялась тяжистость (41,9%), она осталась у 20 чел (32,2%). Из 17 женщин второй группы (34,0%) этот объективный

симптом сохранился у 13 женщин (26,0%); различия в обеих группах были статистически недостоверными.

Для наглядности динамика изменений объективных клинических симптомов представлена на рисунках 23 и 24.

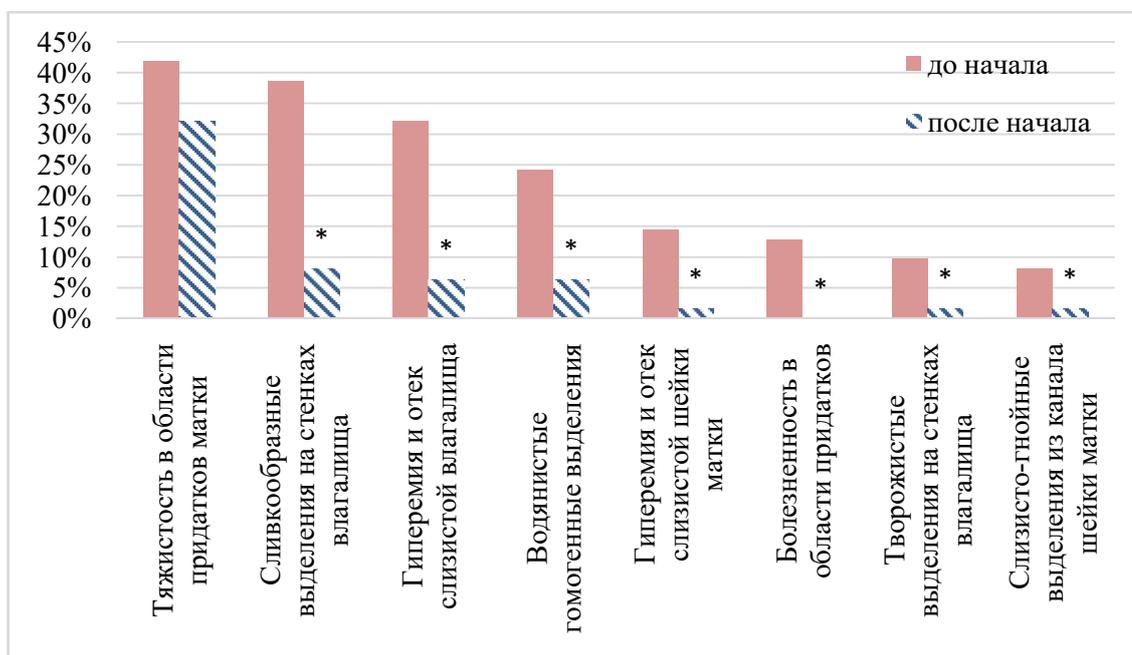


Рисунок 23 - Динамика объективных симптомов ВЗОМТ (%) у женщин 1 группы

Примечание - * $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения

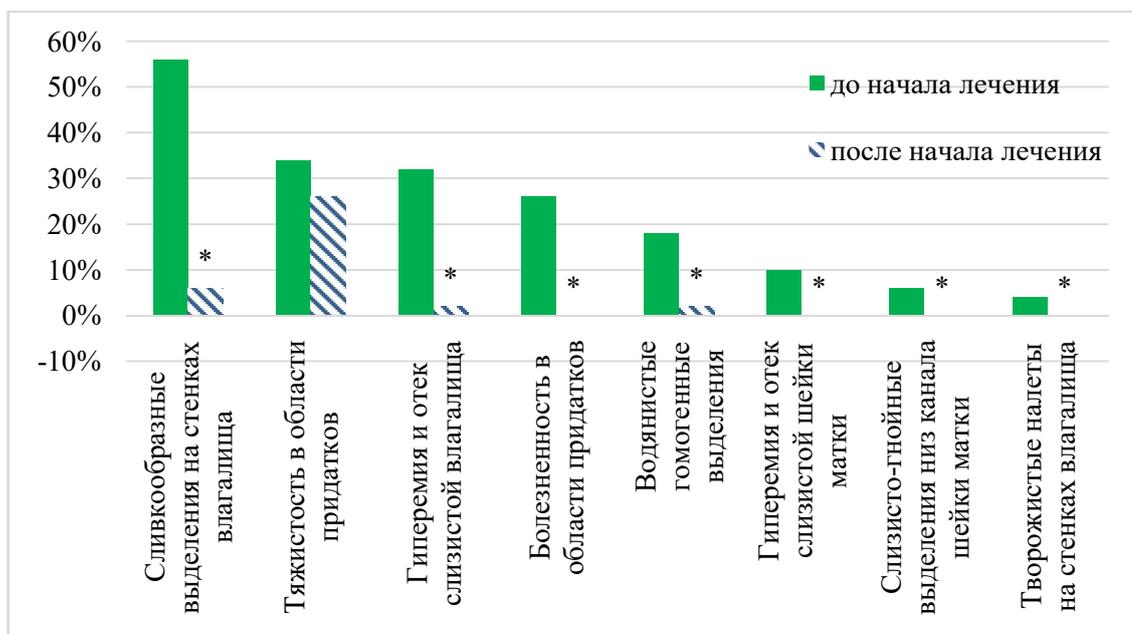


Рисунок 24 – Динамика объективных симптомов ВЗОМТ (%) у женщин 2 группы

Примечание - * $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения

Таким образом, после лечения у женщин обеих групп была достигнута отчетливая положительная динамика. Из 52 женщин обеих групп с таким объективным симптомом, как сливкообразные или кремообразные выделения на стенках влагалища, они исчезли у 44 женщин (84,6%), при этом в первой группе удельный вес таких женщин составил 79,2%, во второй группе - 89,3%. Характерные для бактериального вагиноза водянистые гомогенные выделения, равномерно распределяющиеся по стенкам влагалища, определялись у 24 женщин обеих групп. После лечения они исчезли у 19 женщин (79,2%), но у женщин второй группы удельный вес таких женщин был выше – 88,9%, чем у женщин первой группы (73,3%).

Белые творожистые выделения на стенках влагалища исчезли у 7 из 8 женщин обеих групп (87,5%), при этом в первой группе у 5 женщин из 6 (83,3%), второй группы они первоначально были зафиксированы всего у 2 женщин, у которых этот симптом после лечения полностью исчез.

Такой распространенный симптом, как гиперемия и отечность слизистой оболочки влагалища, отмеченный у 36 женщин обеих групп, практически исчез у 31 женщины, что составило 86,1%. Но включение в схему лечения иммуномодулятора у женщин второй группы дало более выраженную динамику. Так, из 16 женщин второй группы гиперемия и отек слизистой влагалища прекратились у 15 женщин (93,7%), в то время как в первой группе такие результаты были получены у 16 женщин из 20 (80,0%).

Воспалительный характер изменений шейки матки, выраженный таким симптомом, как гиперемия и отек шейки матки, также имел четкую положительную динамику – из 14 женщин обеих групп после проведенного лечения этот симптом исчез у 13 женщин (92,8%), при этом в первой группе этот показатель составил 88,9%, а у женщин второй группы 100%, т.е. эффект был достигнут практически у всех.

Такой относительно редкий симптом хронических ВЗОМТ, как слизистогнойные выделения из канала шейки матки, был отмечен у 8 женщин обеих групп, после лечения эти выделения прекратились у 7 женщин (87,5%), т.е. остались только у 1 женщины из первой группы, во второй группе они исчезли у всех женщин (100%).

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить высокий терапевтический эффект обеих схем лечения, но включение в схему эрадикации урогенитальных микст-инфекций иммуномодулятора тилорон приводило к увеличению количества лиц с положительными результатами лечения. При этом улучшались не только показатели объективной симптоматики женщин с ВЗОМТ, но и субъективное самочувствие - женщины второй группы переносили лечение легче.

У 34 женщин основной группы ультразвуковое исследование органов малого таза выявило гидросальпинкс, у 19 из них процесс был односторонним, у 15 – двухсторонним (рисунок 25). При контрольном УЗИ органов малого таза, проведенном через 3 месяца после лечения признаков транссудата в маточных трубах не было обнаружено ни у одной женщины.

Остальные варианты ультразвуковой картины органов малого таза у женщин с ВЗОМТ после лечения остались практически без изменений. По всей видимости, срок контрольного эхографического исследования был недостаточным (3 месяца после лечения).

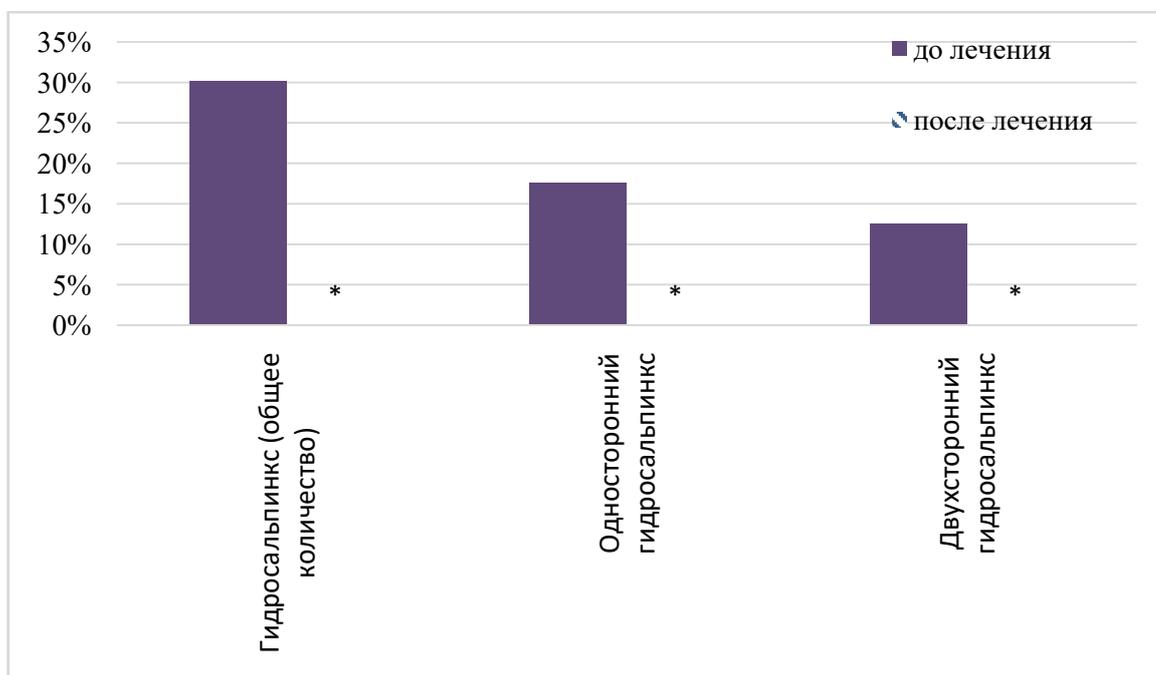


Рисунок 25 – Динамика изменений ультразвуковой картины органов малого таза у женщин с гидросальпинксом (%) после лечения

Примечание - * $p < 0,001$

Сравнительный анализ результатов микроскопического исследования гинекологических мазков женщин с ВЗОМТ, ассоциированными с урогенитальными микст-инфекциями до и после лечения представлен в таблице 17.

Таблица 17 – Количество лейкоцитов в поле зрения в гинекологических мазках у женщин с ВЗОМТ ($M \pm m$)

Локализация	Лица контрольной группы n=100	Женщины с ВЗОМТ	
		До лечения n=112	После лечения n=112
Уретра	4,41±0,72	14,76±1,25	2,46±0,83*
Влагалище	8,56±0,91	23,61±2,85	5,72±0,95*
Цервикальный канал	14,9±0,60	83,44±3,11	8,19±0,84*

* $p < 0,001$ в сравнении с показателями до лечения

Как следует из таблицы 17, количество лейкоцитов в гинекологических мазках из уретры, влагалища и цервикального канала у женщин с ВЗОМТ после

эрадикационной терапии урогенитальных инфекций снизилось с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями до лечения. Статистически значимых различий содержания лейкоцитов в гинекологических мазках женщин первой и второй групп не было.

Сравнительный анализ соотношения полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) к эпителиальным клеткам (ЭК) у женщин с ВЗОМТ до и после лечения представлен на рисунке 26.

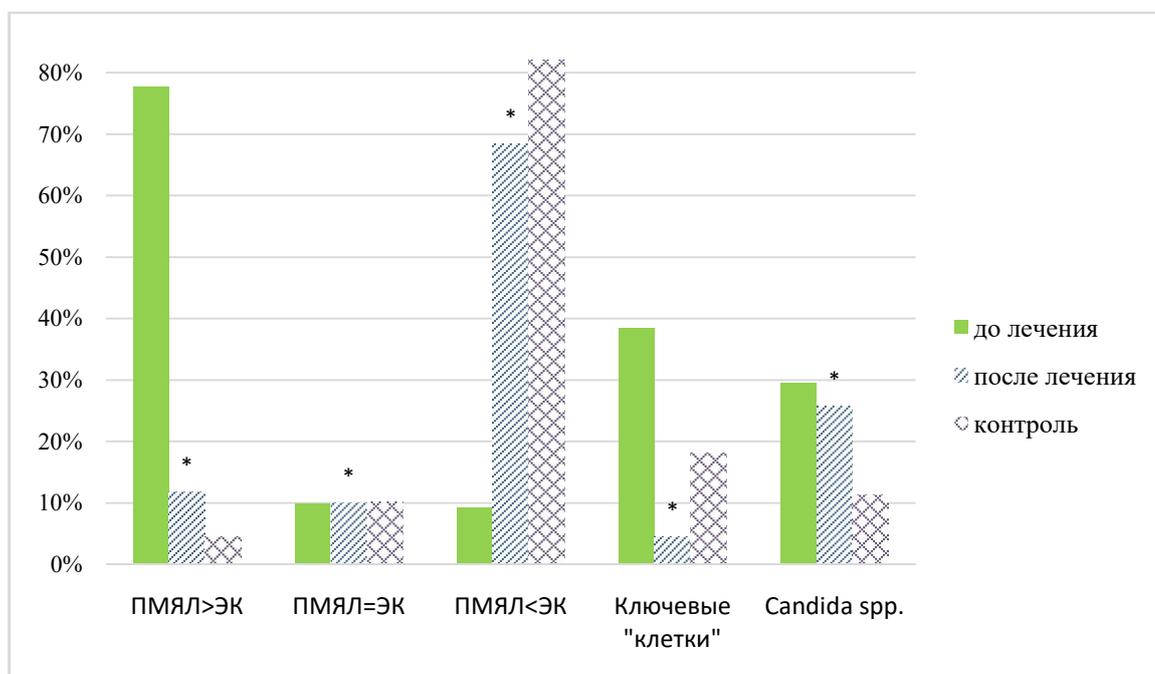


Рисунок 26 – Динамика показателей микроскопического исследования гинекологических мазков у женщин с ВЗОМТ после лечения

Примечание - * $p < 0,001$

У 87 женщин основной группы (77,7%) исходное соотношение полиморфноядерных лейкоцитов и эпителиальных клеток было нарушено (ПМЯЛ < ЭК), что отражало активность воспалительного процесса. После проведенного лечения удельный вес таких женщин снизился до 11,8% ($p < 0,001$), что приблизило этот показатель к показателю лиц контрольной группы (4,5%). Соотношение ПМЯЛ = ЭК практически не изменилось после лечения. Соотношение ПМЯЛ < ЭК, которое до лечения наблюдалось всего у 9,1% женщин с ВЗОМТ, через 1 месяц после окончания лечения было отмечено у 68,4% женщин. В контрольной группе удельный вес женщин с соотношением ПМЯЛ < ЭК был выше - 82,1%. Удельный вес женщин с ВЗОМТ, у которых в гинекологических мазках определялись «ключевые клетки», составлял 38,4%, после лечения он снизился до 4,5% ($p < 0,001$), что оказалось даже ниже чем в контрольной группе (18,1%).

Почкующиеся формы и нити мицелия *Candida spp.* были обнаружены в мазках 29,5% женщин с ВЗОМТ, после лечения удельный вес женщин с

кандидозом снизился до 25,7%, но изменения недостоверны. Удельный вес женщин контрольной группы, в мазках которых были зафиксированы дрожжеподобные грибы, составил 11,2%.

На рисунке 27 отображена динамика критериев Амсея у женщин с ВЗОМТ, ассоциированными с урогенитальными микст-инфекциями, после лечения.

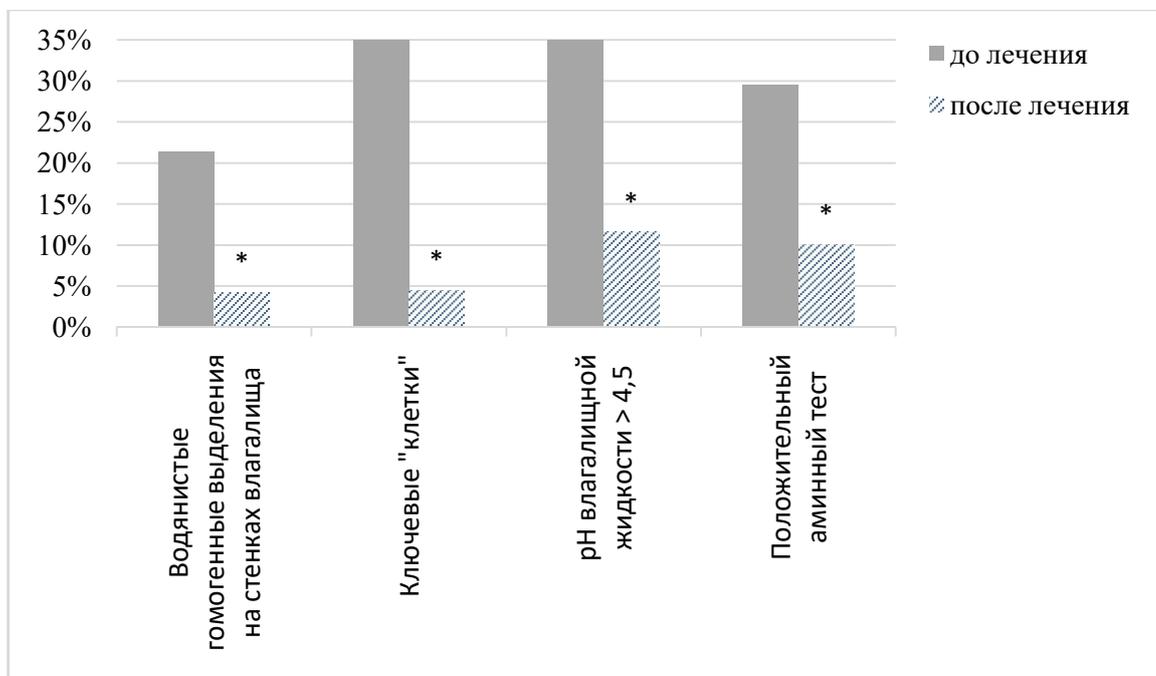


Рисунок 27 – Динамика критериев Амсея у женщин с ВЗОМТ (%) после лечения

Примечание - * $p < 0,001$

Как известно, диагноз бактериального вагиноза считается достоверным, если установлено три из четырех критериев Амсея [59,с. 514]. Согласно критериям Амсея диагноз бактериальный вагиноз был установлен у 33 женщин, что составило 29,5% от общего количества женщин с ВЗОМТ.

После проведенного этиопатогенетически обоснованного лечения наблюдалась статистически достоверная положительная динамика. Удельный вес женщин, у которых во время гинекологического осмотра были обнаружены характерные для бактериального вагиноза водянистые гомогенные выделения равномерно распределяющиеся по стенкам влагалища снизился с 21,4% до 4,2% ($p < 0,001$). Удельный вес женщин, у которых были обнаружены «ключевые клетки» снизился с 38,4% до 4,5% ($p < 0,001$).

Аналогичная динамика была характерна и в отношении таких показателей, как pH влагалищной жидкости $> 4,5$ и положительный аминный тест, патогномоничных для гарднереллеза. Удельный вес женщин с pH более 4,5 снизился после лечения с 49,8% до 11,6% ($p < 0,001$), а удельный вес женщин с

ВЗОМТ с положительным аминным тестом уменьшился с 29,8% до 10,1% ($p < 0,001$).

Таким образом, у женщин с ВЗОМТ эрадикация возбудителей урогенитальных микст-инфекций позволила достичь устойчивой клинической ремиссии, что сопровождалось исчезновением субъективных и объективных симптомов воспалительного процесса органов малого таза. Эти изменения были зафиксированы данными ультразвукового исследования, подтвердившего полное разрешение такого опасного для репродуктивной функции женщин состояния, как гидросальпинкс.

Наиболее ригидным к проведенному лечению оказался такой УЗИ-признак, как явления спаечного процесса.

Контрольные микроскопические исследования гинекологических мазков женщин с ВЗОМТ подтвердили высокую эффективность предложенных схем лечения.

В связи с основным результатом этиопатогенетически обоснованной терапии – эрадикации патогенных возбудителей *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.*, достигнутой даже без применения иммуномодулятора, исследование показателей иммунологической реактивности было осуществлено в следующих группах:

1 Женщины первой группы ($n=62$), получавшие только этиотропную терапию (ЭТ).

2 Женщины 2 группы ($n=50$), получавшие наряду с этиотропной терапией иммуномодулятор, содержащий тилорон.

Контрольное иммунологическое исследование было осуществлено через 4 недели после проведенного лечения. Динамика показателей клеточного иммунитета у женщин с ВЗОМТ представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Динамика показателей клеточного иммунитета у женщин с ВЗОМТ после лечения ($M \pm m$)

Показатели	Группы обследованных				Контроль $n=100$
	1 группа $n=62$		2 группа $n=50$		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
CD 3+	$58,99 \pm 12,81$	$63,76 \pm 10,79$	$59,26 \pm 8,74$	$70,34 \pm 10,61^*$	$70,56 \pm 10,80$
	$1385,78 \pm 61,50$	$1402,16 \pm 46,74$	$1259,72 \pm 48,31$	$1657,48 \pm 27,19^*$	$1648,14 \pm 60,82$
CD 4+	$33,53 \pm 12,07$	$39,21 \pm 9,37$	$35,45 \pm 10,11$	$45,16 \pm 0,97$	$45,89 \pm 0,72$
	$755,77 \pm 40,51$	$882,22 \pm 38,40$	$799,04 \pm 25,16$	$993,52 \pm 24,81$	$1070,71 \pm 74,82$
CD 8+	$26,21 \pm 8,40$	$24,55 \pm 9,21$	$23,98 \pm 1,76$	$25,07 \pm 2,95$	$24,60 \pm 0,58$
	$554,60 \pm 28,30$	$540,12 \pm 25,19$	$507,41 \pm 19,14$	$551,54 \pm 18,61$	$613,55 \pm 42,58$
ИРИ	$1,27 \pm 0,65$	$1,60 \pm 0,28$	$1,48 \pm 0,22$	$1,80 \pm 0,55$	$1,86 \pm 0,27$
Примечание - В числителе относительное количество (%), в знаменателе – абсолютное количество (тыс.кл/мкл); 1 группа – женщины, получившие ЭРТ 2 группа - женщины, получившие ЭРТ+иммуномодулятор *- $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения					

Как видно из таблицы 18, большинство показателей клеточно-опосредованного иммунитета обеих групп не показали статистически значимой разницы, кроме количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), который в группе женщин, получавших наряду с эрадикационной терапией (ЭРТ) иммуномодулятор, был достоверно выше ($p < 0,005$), чем у женщин, получавших только антимикробную терапию. Учитывая, что это ключевой показатель клеточно-опосредованного иммунитета, играющий важную роль в элиминации внутриклеточных возбудителей урогенитальных инфекций, дополнение эрадикационных схем иммуномодулятором тилорон можно считать вполне оправданным.

В таблице 19 представлено абсолютное и относительное содержание натуральных киллерных клеток (CD16+, CD56+) и В-лимфоцитов (CD 19+) у женщин обеих групп.

Таблица 19 – Динамика показателей иммунофенотипирования лимфоцитов у женщин с ВЗОМТ после лечения ($M \pm m$)

Показа - тели	Группы обследованных				Контроль n=100
	1 группа n=62		2 группа n=50		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
CD16+, CD56+	$9,31 \pm 0,87$	$10,46 \pm 1,28$	$10,33 \pm 1,48$	$17,41 \pm 2,11^*$	$15,70 \pm 0,73$
	$210,91 \pm 15,06$	$236,37 \pm 12,84$	$233,46 \pm 4,89$	$403,47 \pm 28,90^*$	$393,53 \pm 29,6$
CD 19+	$12,46 \pm 2,31$	$9,84 \pm 2,05$	$11,27 \pm 0,96$	$9,54 \pm 0,92$	$11,66 \pm 0,51$
	$281,60 \pm 11,34$	$222,38 \pm 13,73$	$254,70 \pm 8,51$	$215,61 \pm 7,38$	$310,60 \pm 31,9$
Примечание - В числителе – относительное количество (%), в знаменателе – абсолютное количество (тыс. кл/мкл); 1 группа – женщины, получившие ЭРТ; 2 группа – женщины, получившие ЭРТ+иммуномодулятор *- $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения					

Особенно ценным представляется статистически значимый рост натуральных киллерных клеток (CD16+CD56+) у женщин 2 группы, получивших наряду с антимикробными препаратами иммунокорректирующую терапию. Так, относительное количество CD16+ CD56+ у женщин этой группы через 4 недели после окончания лечения увеличилось с $10,33 \pm 1,48\%$ до $17,4 \pm 2,11\%$ ($p < 0,05$), абсолютное количество НК-клеток - с $233,46 \pm 4,89$ до $403,47 \pm 28,90$, что превысило даже соответствующие показатели здоровых женщин.

Как известно, натуральные киллеры (Natural killer cells, NK cells) – это цитотоксические лимфоциты, участвующие в функционировании врожденного иммунитета и обеспечивающие элиминацию внутриклеточных бактерий и паразитов путем уничтожения инфицированных ими клеток макроорганизма. Их особенностью является высокая скорость иммунного ответа, потому что в отличие от других иммуноцитов, НК-клетки распознают инфицированные клетки без участия МНС и антител. CD16+ CD56+ обладают чрезвычайно

высокой цитотоксичностью и способностью продуцировать интерферон γ , который в свою очередь активирует макрофаги.

Активация размножения натуральных киллерных клеток, уничтожающих резервуары инфекции в организме, является весьма благоприятным результатом иммуномодулирующей терапии.

Тилорон не оказал заметного влияния на содержание В-клеток, относительное и абсолютное количество CD 19+ практически не изменилось после лечения в обеих группах.

Таким образом, оценка иммуотропного действия иммуномодулятора в схеме эрадикационной терапии урогенитальных микст-инфекций у женщин с ВЗОМТ выявила его достаточно высокую эффективность. Во 2 группе женщин с ВЗОМТ, получавших наряду с эрадикационной терапией иммуномодулятор, был отмечен отчетливый иммуномодулирующий эффект. Так, у женщин 2 группы относительное и абсолютное количество зрелых Т-лимфоцитов достоверно возросло с $59,26 \pm 8,74\%$ и $1259,72 \pm 48,31$ тыс. кл/мкл до $70,34 \pm 10,61\%$ и $1657,48 \pm 27,19$ тыс. кл/мкл соответственно ($p < 0,05$).

Дополнительное назначение индуктора интерферона тилорон позволило добиться такого важного результата, как активация пролиферации натуральных киллерных клеток – мощного и быстрого инструмента элиминации внутриклеточных возбудителей.

Таким образом, комплексное применение антимикробной терапии и иммуномодуляторов оказалось более эффективным. Это связано с тем, что антибиотики и антипротозойные препараты, подавляя функциональную активность возбудителя, делают его чувствительным к киллерному эффекту CD16+ CD56+. Из отдаленных положительных результатов (через 12 мес. после окончания лечения) следует отметить наступление беременности у трех женщин с бесплодием I и у двух женщин с бесплодием II, т.е. у 5 из 15 женщин с бесплодием (33,3%).

6 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время проблема воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин остается одной из самых актуальных в медицине вследствие их негативного воздействия на детородную функцию женщин, здоровье матери и ребенка и, как следствие, нации в целом.

До сих пор нет единого определения этой группы заболеваний. Наиболее приемлемым можно считать определение ВЗОМТ как группы самостоятельных нозологических заболеваний верхних отделов репродуктивного тракта, а также включающей в себя любую комбинацию эндометрита, сальпингита, оофорита, пиосальпинкса, tuboовариального абсцесса и тазового перитонита [1,р. 39].

Наиболее грозными осложнениями ВЗОМТ помимо tuboовариального абсцесса и пельвиоперитонита являются трубное бесплодие, привычное невынашивание беременности и эктопическая беременность [12,р. 364; 13,р. 194]. Воспалительные заболевания органов малого таза также существенно снижают качество жизни женщин и нередко требуют значительных затрат на лечение.

Отмеченный за последние десятилетия во всем мире рост заболеваемости ВЗОМТ связан с возросшей миграцией, населения, урбанизацией, изменением норм морали, проституцией и ранним началом половой жизни.

Многие современные исследователи рассматривают ВЗОМТ как дебют большинства гинекологических заболеваний, таких как эндометриоз, миома матки, гиперпластические процессы, бесплодие, привычное невынашивание беременности, неопластические заболевания женских половых органов [14,р. 152; 15,р. 16823; 16,р. 22211; 17,р.1002483].

В мире ежегодно болеет ВЗОМТ около 350 млн. женщин, у большинства из которых разовьются хронические заболевания репродуктивных органов [3,р. 28]. Помимо широкой распространенности изменились клиническая картина и исходы ВЗОМТ, многие из которых имея стертое малосимптомное, а в ряде случаев даже бессимптомное течение, приводят к тяжелым осложнениям вплоть до необходимости оперативного вмешательства. Исходами ВЗОМТ могут стать поражения внутренних органов, патология беременности, нарушение репродуктивной функции, инфицирование и гибель плода.

Это связано, прежде всего, с изменением характера патогенной флоры у женщин. Ранее ведущая роль в развитии ВЗОМТ отводилась таким представителям урогенитальных инфекций, как Enterobacteriaceae (в основном E.coli) и стафилококкам, реже – бактероидам, клостридиям, пептострептококкам и др. [5,р. 6].

Согласно результатам последних исследований, при наличии хронического воспалительного процесса в различных отделах половой системы женщин основным этиологическим фактором являются возбудители инфекций, передаваемых половым путем. Так, в 40-70% случаев возбудителями ВЗОМТ являются хламидийная и уреоплазменная инфекции, а в случае бесплодного

брака в половых путях супругов чаще всего обнаруживаются хламидии и/или уреаплазмы [6,р. 18; 7,р. 1107; 8,р. 23072; 9,р. 1; 10,р. 300].

Уходят в прошлое моноинфекции, в последние годы в половых путях женщин все чаще стали определяться ассоциации бактерий, вирусов и простейших.

Весьма актуальной остается проблема урогенитального трихомониаза, который в большинстве случаев протекает как смешанный протозойно-бактериально-грибковый процесс. Трихомонады способны фагоцитировать, но при этом не обязательно переваривать практически все урогенитальные возбудители [187,р. 865;191,р. 447].

В настоящее время большие трудности представляет лабораторная верификация возбудителей урогенитальных инфекций, особенно в случае микст-инфекций. Микроскопический метод позволяет оценить только степень воспаления, но практически неэффективен в отношении большинства возбудителей урогенитальных инфекций. Это связано с последствиями нерациональной антимикробной терапии, в результате которой микроорганизмы утрачивают свои типичные морфологические признаки. Так, типичные формы урогенитальных трихомонад (грушевидная и амебоидная) встречаются в настоящее время очень редко.

Трихомонады в неблагоприятных условиях (при воздействии антипротозойных средств или в условиях полимикробного окружения) приобретают округлую форму, теряют жгутики и ундулирующую мембрану, утрачивая таким образом подвижность, и становятся практически неотличимыми от эпителиальных клеток.

Chlamydia trachomatis идентифицировать микроскопически практически невозможно вследствие их внутриклеточного существования. Урогенитальные микоплазмы также недоступны для диагностики при помощи микроскопии, т.к. они не имеют типичной клеточной стенки и не прокрашиваются.

ИФА метод выявляет антитела к антигенам возбудителей, но уровень антител может снижаться с течением времени даже без лечения. Кроме того, ИФА не может использоваться как критерий излеченности, т.к. даже в отсутствие возбудителя антитела могут в течение определенного времени еще циркулировать в крови.

Снижение эффективности детекции *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis* методом ПЦР, по мнению некоторых исследователей, связано с широким распространением генитального кандидоза, локализацией возбудителей в подслизистом слое и распространением инфекции восходящим путем [237,р. 171]. Трудности лабораторной диагностики урогенитальных инфекций и, как следствие, ложно-отрицательные результаты лабораторного обследования, в свою очередь и приводят к нерациональной терапии, что ведет к рецидивам и хронизации ВЗОМТ.

Многие исследователи отмечают явное несоответствие между выраженностью жалоб, данными гинекологического осмотра, результатами лабораторно-инструментального исследования и морфологическими

изменениями в органах малого таза у женщин репродуктивного возраста. Во многом это связано с изменением этиологической структуры ВЗОМТ. Если в 70-80-е годы прошлого столетия основным возбудителем была *Neisseria gonorrhoeae*, которая давала довольно высокую частоту тубоовариальных абсцессов и пельвиоперитонита [8,р. 23072; 48,р. 2710; 50,р. 77], то в настоящее время изолированные урогенитальные инфекции, характеризовавшиеся отчетливой клинической симптоматикой, встречаются намного реже. Из всех 2360 женщин с ВЗОМТ в нашем исследовании *Neisseria gonorrhoeae* не была обнаружена ни у одной женщины.

Вследствие трансформации характера микрофлоры половых путей современных женщин с преобладанием микст-инфекций значительно изменились клиническая картина и течение ВЗОМТ.

Обращает на себя внимание и такая серьезная проблема, как формирование особых микробных ассоциаций в виде биологических пленок, т.н. биопленок (biofilms) у женщин с ВЗОМТ, частота которых колеблется, по данным различных авторов от 52 до 97% [60,с. 300; 61,с. 4;62,р. 1034; 229,с. 87]. Именно с проблемой биопленок многие исследователи связывают длительное персистирование очагов хронических инфекций и низкую эффективность стандартной антибактериальной терапии. В связи с этим, особую актуальность имеют вопросы эффективной комплексной антимикробной терапии с использованием антибактериальных, антипротозойных и противогрибковых препаратов и средств, разрушающих биопленки.

Немаловажную роль в патогенезе ВЗОМТ имеют также иммунологические механизмы защиты половых путей женщин, нарушение которых может способствовать хронизации урогенитальных инфекций и развитию воспалительных заболеваний органов малого таза.

Таким образом, сложность и многообразие проблемы воспалительных заболеваний органов малого таза у современных женщин репродуктивного возраста определили основные направления, по которым были предприняты наши исследования.

В проспективном исследовании были протестированы 4720 образцов биоматериала, полученного при помощи соскоба из цервикального канала и уретры 2360 женщин с ВЗОМТ (по 2 образца от каждой женщины) в возрасте от 18 до 45 лет.

По результатам лабораторной диагностики урогенитальных инфекций были отобраны 112 женщин, в чьих образцах были идентифицированы 6 и более возбудителей. Эти женщины с микст-инфекцией составили основную группу. Контрольную группу составили 100 практически здоровых женщин.

Из 2360 образцов биоматериала методом количественного ПЦР в режиме «real time» ДНК *Chlamydia trachomatis* была обнаружена в 196 образцах, что составило 8,3% женщин с ВЗОМТ.

В 2360 образцах биоматериала (соскобы из цервикального канала и уретры) женщин с ВЗОМТ бактериологическим методом («Liofilchem», Италия) осуществлялось культивирование и идентификация 12 патогенных

возбудителей урогенитальных инфекций, а также определение чувствительности микоплазм к 9 антибиотикам.

Из 2360 обследованных женщин у 543 была выделена *Ureaplasma spp.*, что составило 23,0% от общего количества исследованных образцов, инфекция *Mycoplasma hominis* идентифицировалась гораздо реже – в 7,6% (179 женщин). Наибольшую антимикробную активность в отношении микоплазм и уреаплазм продемонстрировал антибиотик из группы тетрациклинов – доксициклин (в 99,5% случаев в отношении *Ureaplasma spp.*, в случае микст-инфекции – у 90,6%).

Особое внимание мы обратили на низкую антимикробную активность джозамицина (вильпрафена), который часто назначают гинекологи и урологи – к нему оказались нечувствительны 36,7% штаммов *Ureaplasma spp.*, 84,4% *M.hominis* и 87,2% микст-инфекции.

Наиболее часто из половых путей женщин с ВЗОМТ высевались *Staphylococcus aureus* – 1589 женщин (67,3% от общего количества обследованных), *Gardnerella vaginalis* – 882 женщины (37,4%), *Candida spp.* – 620 женщин (26,4%). Бактериологическое исследование образцов биоматериала женщин с ВЗОМТ на *Neisseria gonorrhoeae* дало отрицательные результаты во всех образцах.

По данным ВОЗ, урогенитальному хламидиозу отводится второе место по распространенности ИППП после трихомониаза [80,р. 534], но выявляемость обеих инфекций у женщин с ВЗОМТ, даже с использованием самых современных технологий ПЦР-анализа остается низкой и колеблется, по данным различных авторов, в весьма широком диапазоне – от 2,2% до 15,6% [80,р. 534;81,р. 14; 82,р. 255]. Большинство исследователей склоняется к мнению, что отсутствие хламидий в нижних отделах гениталий не исключает наличие инфекции в верхних отделах [70,р. 1057]. Возбудитель проникает в подслизистый слой и не попадает в пробу, взятую при помощи соскоба со слизистой уретры и цервикального канала. Даже сочетание двух методов (ПЦР и ИФА) не повышает выявляемость *Chlamydia trachomatis*, т.к. персистируя в субэпителиальном слое возбудитель слабо индуцирует выработку нового поколения антител, и их количество оказывается недостаточным для детекции тест-системами ИФА [117,р. 168]. Результаты наших собственных исследований также подтвердили низкую выявляемость этих самых распространенных и наиболее опасных урогенитальных инфекций. Так, из 2360 женщин с ВЗОМТ трихомониаз был диагностирован у 29 женщин (1,2%), хламидиоз у 196 женщин (8,3%). Причем использовались методы, считающиеся «золотым стандартом» лабораторной диагностики. В случае идентификации *Trichomonas vaginalis*, это бактериологический (культуральный) метод, и в случае *Chlamydia trachomatis* – МАНК (количественный ПЦР в режиме «real time»).

Сравнительный анализ эффективности традиционных методов диагностики бактериального вагиноза и генитального кандидоза показал низкую эффективность микроскопического метода. Так, из всех 112 женщин с

микст-инфекциями, у которых *Gardnerella vaginalis* и *Candida spp.* были идентифицированы культуральным методом, согласно критериям Амселя бактериальный вагиноз был подтвержден всего у 40,2% женщин, генитальный кандидоз микроскопическим методом – всего у 29,5% женщин.

Учитывая высокую распространенность в наших исследованиях микробных ассоциаций у женщин с ВЗОМТ, мы выделили в основную группу 112 женщин, в образцах которых были выделены 6 и более возбудителей урогенитальных инфекций, с целью дальнейшего углубленного клинико-иммунологического обследования. Это были женщины с ВЗОМТ, в образцах которых были идентифицированы *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis* и *Candida spp.*

Для изучения клинико-иммунологических аспектов воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста нами было предпринято комплексное клинико-anamnestическое и лабораторно-инструментальное обследование 112 женщин с ВЗОМТ с целью разработки в последующем методов этиопатогенетически обоснованной терапии. Для выяснения комплекса жалоб и факторов формирования ВЗОМТ всем 112 женщинам было проведено анкетирование с использованием специально разработанной анкеты, содержащей 29 вопросов и варианты ответов. Средний возраст женщин с ВЗОМТ составил $34,3 \pm 0,9$ года. Большинство участниц исследования составили замужние женщины (73,2%), незамужние составили 18,7%, в разводе состояло 7,1% женщин, и одна женщина состояла в гражданском браке.

Самой частой нозологической формой ВЗОМТ был сальпингоофорит (75,0%), хронический эндометрит был у 16,1% и сочетание сальпингоофорита и эндометрита - у 8,9% женщин. Большинство женщин связывали дебют заболевания с началом половой жизни (40,1%), у 20,6% признаки ВЗОМТ появились после установки ВМС, у 15,2% - в послеродовом периоде, у 13,3% - после прерывания беременности, у 10,8% - после овуляции или менструации. Минимальный возраст первого полового акта составил 13 лет, большинство женщин вступили впервые в половые отношения в 19 лет и позже (73,23%) от общего количества обследованных женщин. У 39,3% на протяжении жизни был 1 половой партнер, от 2 до 5 партнеров имели 44,6% женщин, у 16,1% женщин было 5 и более половых партнеров. 18,2% женщин подтвердили, что у них не было постоянного полового партнера на период обследования.

Нарушение менструального цикла было отмечено у 12,5% женщин основной группы, у большинства женщин (61,6%) менструации были болезненными.

У 12 женщин с ВЗОМТ (10,7%) в анамнезе была внематочная беременность. У 13,4% обследованных (15 женщин) было бесплодие (у 6 бесплодие I, у 9 бесплодие II). Самой частой сопутствующей гинекологической патологией был эндоцервицит (33,0%).

Обращает на себя внимание, что 43 женщины (38,3% от общего количества обследованных женщин) не замечали субъективных клинических

проявлений ВЗОМТ ввиду их невыраженности и отвечали на вопрос «Что Вас беспокоит?» отрицательно и лишь при углубленном опросе с использованием специально разработанного вопросника у них были детализированы жалобы. У 12 женщин (10,7% от общего количества женщин с ВЗОМТ) при наличии 6 и более возбудителей урогенитальных инфекций жалоб практически не было, т.е. имело место бессимптомное течение ВЗОМТ.

Самой частой жалобой у женщин с ВЗОМТ, ассоциированными с урогенитальными микст-инфекциями, были влагалищные выделения, отмеченные у 87,5% женщин, у 12,5% женщин выделений не было, несмотря на наличие 6 возбудителей урогенитальных инфекций. Большинство женщин (65,3%) характеризовали выделения как скудные. На умеренные тазовые боли жаловались 85,7% женщин с ВЗОМТ, у 25,6% женщин был периодически возникающий генитальный зуд, усиливающийся перед и/или во время менструации. У 21,4% женщин были периодически возникающие дизурические явления, провоцируемые переохлаждением. Диспареуния отмечена у 27,6% обследованных женщин. В ходе клинического обследования женщин с ВЗОМТ были выявлены следующие объективные симптомы: гиперемия и отечность слизистой влагалища, влагалищные выделения различного характера (белые кремообразные, белые творожистые, водянистые гомогенные равномерно распределяемые на стенках влагалища, гиперемия шейки матки и слизистогнойные выделения из канала шейки матки), тяжесть и болезненность в области придатков матки. При этом объективная симптоматика неблагополучия нижних половых путей выявлялась даже у женщин с ВЗОМТ, не предъявлявших жалобы.

Эхографическая картина патологии репродуктивного тракта у женщин с ВЗОМТ была представлена признаками спаечного процесса (33,0%), эндометрита (18,2%) кистозных изменений яичников (8,0%), эндометриоза (6,2%), гидросальпинкса (30,3%), миомы матки (5,3%) и варикозного расширения вен малого таза (3,6% обследованных женщин).

Исследование общего анализа крови и С-реактивного протеина не выявило статистически значимых различий в показателях основной и контрольной групп. Но сравнительный анализ результатов микроскопического исследования гинекологических мазков женщин основной и контрольной групп выявил выраженный лейкоцитоз в мазках из уретры, влагалища и цервикального канала женщин с ВЗОМТ в сравнении с аналогичными показателями здоровых женщин с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$).

Несмотря на то, что у всех женщин основной группы культуральным методом были идентифицированы *Gardnerella vaginalis* и *Candida spp.*, микроскопическое исследование гинекологических мазков подтвердило наличие «ключевых клеток» только у 38,4% женщин с ВЗОМТ, а почкующиеся формы и нити мицелия дрожжеподобных грибов были зафиксированы лишь у 29,5% женщин с ВЗОМТ.

Таким образом, обращает на себя внимание участвовавшие в последнее время случаи молчаливого «бессимптомного» течения воспалительных

заболеваний органов малого таза у современных женщин. Микроскопия гинекологических мазков у женщин с ВЗОМТ позволяет определить степень выраженности воспалительного процесса, но не несет особой диагностической ценности в плане идентификации возбудителей урогенитальных инфекций.

Анализ информативности различных диагностических тестов определения возбудителей урогенитальных инфекций показал высокую чувствительность и специфичность культурального теста «AF genital system», позволяющего не только идентифицировать 12 возбудителей патогенных урогенитальных инфекций, но и определять чувствительность микоплазм и уреоплазм к 9 антибиотикам. Данный тест позволяет выявлять и идентифицировать микроорганизмы, наиболее часто определяемые в половых путях человека: *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus agalactiae* (group B), *Candida spp.*, *Trichomonas vaginalis*. При этом, тест позволяет не только выявлять, но и производить полуколичественный подсчет *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis* и определять их чувствительность к 9 антибиотикам. Последнее очень важно, т.к. результаты наших предварительных исследований свидетельствуют об изменении чувствительности уреоплазм и микоплазм к используемым в практике антибиотикам [126,с. 14]. Так, если в 2010-2013 г.г. преобладали штаммы, чувствительные к пefлоксацину, то начиная с 2014 г. стали преобладать штаммы, чувствительные к доксициклину. Немаловажным преимуществом данного теста является простота выполнения и высокая скорость получения результатов (через 48 часов). Высокое качество микробиологического исследования обеспечивается использованием подтверждающих тестов.

Иммунологические исследования, проведенные у женщин основной группы, внесли определенный вклад в понимание механизмов хронизации ВЗОМТ. Так, у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза, было отмечено достоверное снижение абсолютного и относительного количества клеток с хелперным фенотипом (CD4+) по сравнению с показателем лиц контрольной группы.

В случае размножения микроорганизмов внутри вакуолей клеток и при фагоцитировании макрофагами внеклеточных бактерий их антигенные пептиды образуют комплексы с молекулами МНС II класса, эти комплексы распознаются Т-клеточными рецепторами (ТКР) Т-хелперов [243]. Эти клетки после распознавания антигена дифференцируются в двух направлениях: Т-хелперы 1 (Th1), которые активируют макрофаги и Т-киллеров, инициируя ответ против внутриклеточных бактерий и вирусов. Второе направление дифференцировки Т-хелперов – это появление Th2, активирующих В-лимфоциты с последующей трансформацией их в плазматические клетки, способные к продукции специфических иммуноглобулинов (антител), нейтрализующих внеклеточные бактерии. Таким образом, снижение количества клеток с хелперным фенотипом ослабляет резервы для элиминации как

внутриклеточных патогенов, таких как *Chlamydia trachomatis*, так и внеклеточных (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp. *Candida* spp. и *Staph. aureus*).

У женщин с ВЗОМТ было также выявлено статистически значимое снижение относительного и абсолютного количества натуральных киллерных клеток (CD16+CD56+). Натуральные киллеры представляют собой особую субпопуляцию лимфоцитов, происходящую из костномозговых предшественников, которые в отличие от Т-киллеров, не проходят антигеннезависимую дифференцировку в тимусе. Вследствие морфологических особенностей (большие размеры и наличие гранул в цитоплазме) их еще называются большие гранулярные лимфоциты. Их поверхностные маркеры: ТКР⁻, CD4⁻, CD8⁻, Ig⁻, CD3⁻, т.е. это ни Т-, ни В-лимфоциты. Их специфичные маркеры: CD2+,CD7+,CD11+,CD16+,CD56+,CD57+ [125,р. 2664; 143,р. 1597; 188,р. 192]. Их основная задача – лизировать клетки, инфицированные внутриклеточными бактериями и вирусами, а также опухолевые клетки. Как правило, CD16+ CD56+ циркулируют в крови, но при хроническом воспалении они мигрируют в очаги инфекции под воздействием ИЛ-2. Этим фактом можно объяснить дефицит натуральных киллеров в крови женщин с ВЗОМТ.

Основным доказательством ведущей роли урогенитальных инфекций в патогенезе и хронизации воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста можно считать полное клиническое выздоровление после проведенного курса эрадикации возбудителей.

Алгоритм лечения ВЗОМТ был нами разработан с учетом основных этиопатогенетических механизмов этой группы заболеваний. Трудно ожидать полноценной репарации поврежденных тканей в случае неэффективной элиминации возбудителей урогенитальных инфекций. Тем более, если в очаге воспаления присутствует не один возбудитель, а смешанная бактериально-протозойно-грибковая флора. В связи с тем, что ни один медикаментозный препарат не в состоянии обеспечить столь широкий спектр антимикробного действия, мы использовали комбинацию антимикробных средств перекрестного действия на основные, в т.ч. резистентные возбудители [4;225,р. 19].

Учитывая выявленную нами в бактериологическом исследовании образцов биоматериала женщин с ВЗОМТ высокую чувствительность *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp. к доксициклину, а также его высокую эффективность в отношении *Chlamydia trachomatis* и *Staph. aureus* в качестве одного из основных антибиотиков был выбран доксициклин. В связи с особенностями жизненного цикла *Chlamydia trachomatis*, который составляет 3 дня, при этом в фазе элементарного тельца возбудитель является невосприимчивым к действию антибиотиков, длительность антибактериальной терапии должна составлять не менее 7 циклов развития хламидий, т.е. 21 день [121,с. 13; 123,р. 346; 125,р. 2664]. С этой целью в схему лечения микст-инфекций был включен второй антибиотик из группы макролидов – спирамицин, который помимо антихламидийной активности оказывает бактериостатическое действие на *Staph.aureus* и *Gardnerella vaginalis*. В связи с низкой диагностической

выявляемостью такого широко распространенного патогена, как *Trichomonas vaginalis*, являющегося природным контейнером для большинства урогенитальных возбудителей, в схему лечения ВЗОМТ был включен антицестодный препарат Орнидазол, обладающий также высокой активностью против *Gardnerella vaginalis* [241,р. 243]. Отказ от использования метронидазола был связан с повсеместно регистрируемой устойчивостью трихомонад к метронидазолу [194,р. 31].

Необходимо отметить, что низкая эффективность современных схем лечения урогенитальных инфекций обусловлена несколькими факторами.

Во-первых, это связано с издержками основного принципа доказательной медицины: «Доказал - лечи». Но даже используя самые современные методы лабораторной диагностики, не всегда удается верифицировать все возбудители урогенитальных микст-инфекций, особенно в отношении трихомонад и хламидий. Без назначения антипротозойных средств в случае изолированной антибактериальной терапии большинство бактерий благополучно «пересидят» в фагоцитировавших их трихомонадах, этом своеобразном резервуаре инфекции [188,р. 192].

Во-вторых, в условиях биопленок, трихомонады вместе с дрожжевыми грибами *Candida spp.* образуют устойчивые грибково-протозойные комбинации, когда действие антипротозойных средств оказывается неэффективным [60,с. 300; 61,с. 4; 62,р. 1034;67,с.48; 229,с. 87; 234,р. 406].

Поэтому алгоритм урогенитальных микст-инфекций должен начинаться с назначения противогрибкового препарата с достаточно длительным сроком воздействия (подготовительный этап). Несмотря на отрицательные результаты культурального теста на *Neisseria gonorrhoeae* нами были учтены рекомендации, изложенные в Клиническом протоколе диагностики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (сальпингит, оофорит, сальпингоофорит) МЗ и СР РК от 20 ноября 2015 г.: «Все схемы антибактериальной терапии должны быть эффективными против гонореи, хламидий и анаэробной инфекции, а также учитывать результаты посева из цервикального канала и чувствительность высеянного возбудителя к антибиотикам». Оба эти требования были выполнены в нашем исследовании. *Neisseria gonorrhoeae* проявляет высокую чувствительность и к доксициклину и к спирамицину [240,р. 17].

С целью разрушения биопленок, способствующих длительному персистированию очагов инфекции и снижающих эффективность антимикробной терапии, в схему лечения были включены вагинальные свечи на основе полиэтилен-оксида, обладающего высокой проникающей и проводниковой активностью. Орнидазол является высокоэффективным в отношении *Trichomonas vaginalis* и анаэробов.

Необходимо отметить, что все 5 схем антибактериальной терапии из Клинического протокола нуждаются в серьезной переработке, т.к. включают однократное введение цефтриаксона и назначение метронидазола, к которому устойчиво большинство штаммов трихомонад [194,р. 31], а назначение

доксциклина ограничено 14 днями. И продолжительность всех 5 схем не превышает 14 дней, в то время когда длительность антибактериальной терапии хламидиоза должна включать 7 циклов развития возбудителя, т.е. 21 день [121,с. 13;123,р. 346; 125,р. 2664].

Женщины с ВЗОМТ были разделены на 2 группы: больные 1 группы (n=62) получали только этиотропную терапию; больные 2 группы (n=50) наряду с этиотропной терапией получали индуктор интерферона тилорон.

Всем женщинам обеих групп после подписания информированного согласия была назначена следующая схема этиотропной терапии, состоящая из препаратов перекрестного воздействия на 6 возбудителей урогенитальных инфекций:

Первый этап (подготовительный): флуконазол 50 мг по 1 капсуле 2 раза в день per os в течение 10 дней с одновременным использованием вагинальных свечей, содержащих кетоконазол (по 1 свече на ночь глубоко во влагалище).

Второй этап: доксицилин 100 мг по 1 таблетке 2 раза в день per os в течение 10 дней + орнидазол 500 мг по 1 таблетке 3 раза в день per os в течение 10 дней с одновременным использованием вагинальных свечей, содержащих хлоргексидин (по 1 свече на ночь глубоко во влагалище).

Третий этап: Спирамицин 3 млн МЕ по 1 таблетке 3 раза в день per os в течение 11 дней. Женщины 2 группы наряду с этиотропной терапией получали иммуномодулятор тилорон 125 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки per os в течение первых двух дней лечения, затем по 125 мг через каждые 48 часов (на курс лечения 1250 мг – 10 таблеток). Различие в лечебной программе между двумя группами состояло только в назначении иммуномодулятора.

Контроль эффективности этиотропной терапии проводили через 4 недели после ее окончания. В первой группе полная эрадикация всех 6 возбудителей была достигнута у 55 женщин (88,7%), во второй группе удельный вес женщин с полной эрадикацией был выше – 96,0% (48 чел.). Самый главный положительный результат - в обеих группах была достигнута полная эрадикация возбудителей, напрямую оказывающих негативное влияние на репродуктивную функцию женщин. Это *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis*. У двух женщин первой группы в контрольном бактериологическом обследовании были зафиксированы *Gardnerella vaginalis* и *Staph. aureus*, у трех – *Gardnerella vaginalis* и *Candida spp.*, у одной - *Staph. aureus*, и еще у одной – *Candida spp.*

Во второй группе у двух женщин через 4 недели после окончания лечения был обнаружен только один возбудитель – *Candida spp.*

В целом, результаты комбинированной антимикробной терапии ВЗОМТ у женщин обеих групп можно оценить как успешные.

Полноценная эрадикация возбудителей урогенитальных микст-инфекций сопровождалась не только исчезновением клинических ВЗОМТ, но и положительной динамикой результатов лабораторно-инструментального исследования.

Так, количество женщин, предъявлявших жалобы на влагалищные выделения, снизилось после лечения в обеих группах – в первой группе с 85,5% до 21,0% ($p < 0,001$), во второй группе женщин, получавших наряду с антимикробными препаратами иммуномодулятор – с 88,0% до 4,8% ($p < 0,00$).

Достаточно быстро купировались такие субъективные симптомы, как тазовая боль, генитальный зуд и дизурические явления, но у женщин второй группы эти явления исчезали гораздо быстрее – уже на 2-3 день, в то время как женщины первой группы отмечали положительную динамику на 5-6 день терапии. Диспареуния после лечения перестала беспокоить женщин обеих групп.

Данные контрольного гинекологического осмотра также зафиксировали выраженную положительную динамику у женщин обеих групп. Включение в схему этиотропной терапии индуктора интерферона тилорон заметно повышает эффективность лечения ВЗОМТ.

Так, из 52 женщин обеих групп белые кремообразные или сливкообразные выделения на стенках влагалища исчезли у 84,6% женщин первой группы и у 89,3% женщин второй группы. Характерные для бактериального вагиноза водянистые гомогенные выделения исчезли у 79,2% женщин первой группы и у 88,9% женщин второй группы. Аналогичной была динамика и таких визуальных симптомов, как гиперемия и отечность слизистой оболочки влагалища, воспалительный характер изменений слизистой шейки матки (гиперемия и отек) и такой относительно редкий симптом, как слизистогнойные выделения из шейки матки, причем два последних симптома исчезли у всех женщин второй группы (100%).

У 34 женщин с ВЗОМТ ультразвуковое исследование малого таза выявило явления гидросальпинкса (у 19 из них процесс был односторонним). При контрольном исследовании, проведенном через 3 месяца после лечения, признаков трансудата в маточных трубах не было обнаружено ни у одной женщины. Остальные варианты ультразвуковой картины органов малого таза остались без изменений. По всей видимости, трехмесячный срок контрольного эхографического исследования является недостаточным.

Особенно впечатляющими были результаты контрольного микроскопического исследования гинекологических мазков, продемонстрировавшие высокую эффективность эрадикационной терапии. Так, резко снизилось количество лейкоцитов в мазках из уретры, влагалища и цервикального канала по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,001$), при этом практически у всех женщин нормализовалось соотношение полиморфно-ядерных лейкоцитов к эпителиальным клеткам.

Основной результат этиопатогенетически обоснованной терапии ВЗОМТ – эффективная эрадикация патогенных возбудителей урогенитальных микстинфекций был достигнут у женщин с ВЗОМТ в обеих группах, но положительная динамика субъективных и объективных клинических симптомов (улучшение общего состояния, исчезновение зуда, жжения, дизурических явлений, диспареунии, значительное снижение влагалищной

секреции и исчезновение визуальных признаков воспаления слизистой оболочки влагалища и шейки матки) проявлялась у женщин второй группы, получавших наряду с антимикробными препаратами иммуномодулятор тилорон, гораздо раньше – уже на 2-3 день лечения, т.е. клиническое улучшение наступало раньше этиологического, что можно объяснить иммункорректирующими свойствами препарата. Известно, что характер и длительность инфекционного процесса определяется вирулентностью возбудителя, особенностями механизма его передачи и распространения, а также состоянием макроорганизма, определяющего восприимчивость к инфекции. Патологические сдвиги в работе иммунной системы являются причиной хронических очагов инфекции и могут привести к формированию иммунологической недостаточности. Низкая иммуногенность и сложный жизненный цикл *Chlamydia trachomatis*, сложные ассоциации микроорганизмов в половом тракте современных женщин с формированием биопленок осложняют как процесс диагностики урогенитальных микст-инфекций, так и процесс лечения.

Иммунный ответ при урогенитальном хламидиозе можно оценить как преимущественно Th1-ответ [125,р. 2664]. В этой связи, представляются весьма обнадеживающими в прогностическом плане такие эффекты тилорона, как статистически значимое увеличение относительного и абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, зафиксированное у женщин второй группы после лечения. Так, ряд авторов приводят данные, что НК, выделенные от лиц с урогенитальными инфекциями в присутствии *Chlamydia trachomatis* отличаются низкой цитолитической активностью и недостаточной продукцией TNF- α и IFN- γ [125,р. 2664].

Положительные эффекты тилорона связаны прежде всего с тем, что высокие дозы IFN- γ ингибируют рост *Chlamydia trachomatis*, а недостаточные – способствуют трансформации в морфологически aberrантные формы [230,с. 24; 231,с. 12; 232,с. 149; 233,с. 1].

Наш опыт использования препарата тилорон показал, что применение индуктора интерферона с целью стимуляции выработки собственных (эндогенных) интерферонов предпочтительнее введения экзогенных интерферонов. В отличие от рекомбинантных интерферонов, низкомолекулярный тилорон не является антигенным. Синтез и распределение интерферона контролируется иммунной системой организма и не вызывает побочных эффектов. Так, у всех женщин второй группы прием тилорона не сопровождался побочными эффектами. Более того, они перенесли комплексную антимикробную терапию намного легче, чем женщины первой группы. В то время как 8 женщин первой группы (12,9%) жаловались на тошноту и легкое головокружение во время приема лекарств, все женщины второй группы перенесли лечение хорошо, не испытывая побочных действий от приема препаратов. В качестве отдаленных положительных результатов (через 12 месяцев после окончания лечения) следует отметить наступление

беременности у трех женщин с бесплодием I и у двух женщин с бесплодием II, т.е. у 5 из 15 женщин с бесплодием, что составило 33,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1 Среди клинических вариантов хронических ВЗОМТ у обследованных женщин преобладали сальпингоофорит (75,0%), хронический эндометрит (16,1%), реже встречалось сочетание эндометрита и сальпингоофорита (8,9%). Самой частой сопутствующей гинекологической патологией у женщин с ВЗОМТ был эндоцервицит (33,0%). У 21,4% женщин отмечено сочетание ВЗОМТ с рецидивирующим уретритом, у 17,0% с эктопией шейки матки, у 12,5% с нарушением менструального цикла, у 13,4% с нарушением репродуктивной функции, у 8% - с бартолинитом, у 8,0% - с кистами яичников, у 6,2% - с эндометриозом и у 5,3% - с миомой матки.

2 Наиболее часто из половых путей женщин с ВЗОМТ при помощи культурального метода высевались *Staphylococcus aureus* (67,3%), *Gardnerella vaginalis* (37,4%), *Candida spp.* (26,4%), *Ureaplasma spp.* (23,0%), *Mycoplasma hominis* (7,6%). *Chlamydia trachomatis* методом количественного ПЦР была идентифицирована у 8,3% женщин.

3 Исследование антибиотикочувствительности показало, что большинство штаммов уреаплазм и микоплазм высокочувствительны к доксицилину (99,5% уреаплазм и 98,3% микоплазм). Использование джозамицина нецелесообразно, т.к. чувствительность к нему проявили всего 63,3% уреаплазм и 15,6% микоплазм.

4 Для женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза, ассоциированными с урогенитальными микст-инфекциями, были характерны однотипные изменения иммунологических показателей: депрессия реакций клеточно-опосредованного иммунитета – снижение удельного веса клеток с хелперным фенотипом ($p < 0,05$) и снижение содержания НК-клеток ($p < 0,05$).

5 Применение оптимизированной схемы этиотропной терапии ВЗОМТ способствовало снижению удельного веса женщин с влагалищными выделениями с 85,5% до 21% ($p < 0,001$), с болями в нижней части живота с 83,9% до 21,1% ($p < 0,001$), с генитальным зудом с 16,1% женщин до 3,2% ($p < 0,001$). После лечения диспареуния исчезла у всех женщин с ВЗОМТ.

6 Включение в оптимизированную схему лечения ВЗОМТ индуктора интерферона тилорон сопровождалось более быстрым и выраженным клиническим эффектом – удельный вес женщин с влагалищными выделениями снизился с 88,0% до 4,8% ($p < 0,001$), с тазовыми болями с 87,9% до 6,0% ($p < 0,001$). Генитальный зуд, диспареуния и дизурия прошли у всех женщин с ВЗОМТ, получивших комбинированную терапию (этиотропное лечение + иммуномодулятор).

7 Предложенная нами схема этиопатогенетически обоснованной терапии хронического воспалительного процесса половых путей женщин способствовала не только исчезновению клинической симптоматики ВЗОМТ, но и приводила к полной эрадикации возбудителей урогенитальных микст-инфекций. Использование оптимизированной схемы эрадикации с включением иммуномодулятора способствовало положительной динамике показателей

иммунологической реактивности – повышению количества зрелых Т-лимфоцитов ($p < 0,05$), натуральных киллерных клеток ($p < 0,05$) и позволило добиться более быстрой ремиссии, а также улучшило переносимость антимикробных препаратов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании проведенных исследований предлагается рекомендовать к использованию следующий алгоритм оказания лечебно-диагностических мероприятий женщинам с ВЗОМТ:

1 Для диагностики уrogenитального хламидиоза использовать детекцию ДНК *Chlamydia trachomatis* в образцах биоматериала (методом ПЦР в режиме “real time”).

2 Для диагностики 12 возбудителей патогенных инфекций и определения их чувствительности к антибиотикам использовать культуральный экспресс-тест “AF genital system” (Liofilchem, Италия), содержащий питательные среды, биохимические субстраты и антибиотики. Высококочувствительный и специфичный, бесприборный тест может использоваться на всех этапах оказания гинекологической помощи, начиная с ПМСП. Немаловажным преимуществом теста является простота выполнения и высокая скорость получения результатов (через 48 часов).

3 Микроскопический метод исследования гинекологических мазков может использоваться только для оценки степени воспаления влагалища, уретры и цервикального канала. Диагностическая ценность его в отношении *Gardnerella vaginalis* и *Candida spp.* оказалось низкой.

4 Все 5 схем антибактериальной терапии из Клинического протокола диагностики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (сальпингит, оофорит, сальпингоофорит) МЗ и СР РК от 20 ноября 2015 г. нуждаются в серьезной переработке, т.к. включают метронидазол, к которому устойчиво большинство штаммов трихомонад. Длительность всех 5 схем ограничена 14 днями, что недостаточно для элиминации хламидий, продолжительность антимикробной терапии хламидиоза должна составлять 21 день.

5 Для лечения ВЗОМТ, ассоциированных с уrogenитальными микст-инфекциями использовать следующую схему этиотропной терапии, состоящую из антимикробных препаратов перекрестного действия:

1 этап (подготовительный)

Флуконазол 50 мг 2 раза в сутки per os + вагинальные свечи с кетоконазолом 1 раз в сутки на ночь. Продолжительность курса 10 суток.

2 этап

Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки per os + вагинальные свечи с хлоргексидином 1 раз в сутки на ночь. Продолжительность курса 10 дней.

3 этап

Спирамицин 3 млн МЕ 3 раза в день per os. Продолжительность курса 11 дней.

6 Лечение проводится обоим половым партнерам одновременно при соблюдении режима полного полового покоя на весь период лечения.

7 В случае торпидного упорного течения ВЗОМТ и при наличии побочных эффектов антимикробных препаратов рекомендовать дополнительное

назначение иммуномодулятора тилорон 125 мг per os 1 раз в сутки 2 дня, затем по 1 таблетке через 48 час. На курс лечения 10 таблеток.

8 С целью профилактики реинфицирования урогенитальными инфекциями обязательно провести беседу с пациентами о недопустимости случайных половых связей и рекомендации строго моногамных отношений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Brunham R.C., Gottlieb S.L., Paavonen J.N. Pelvic inflammatory disease // *Engl J Med.* - 2015. - Vol. 20, №372(21). - P. 39-48.
- 2 World Health Organisation. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections - 2008. - Geneva: World Health Organisation, 2012.
- 3 Chayachinda C., Rekhawasin T. Reproductive outcomes of patients being hospitalised with pelvic inflammatory disease // *J ObstetGynaecol.* - 2017. - Vol. 2, №37(2). - P. 28-32.
- 4 Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2011. - Atlanta: U.S: Department of Health and Human Services, 2012.
- 5 Ross J.D.C. Pelvic inflammatory disease // *Bacterial infections.* Elsevier. - 2014. - №42. - P. 6.
- 6 Llata Eloisa, Bernstein Kyle T., Kerani Roxanne P., Pathela Preeti, Schwebke Jane R., Schumacher Christina, Stenger Mark, Weinstock Hillard S. Management of Pelvic Inflammatory Disease in Selected US Sexually Transmitted Disease Clinics: Sexually Transmitted Disease Surveillance Network // *Sex Transm Dis.* - 2015. - №42(8). - P. 18-20.
- 7 Butz Arlene M., Charlotte Gaydos, Chung Shang-En, Johnson Betty H., HuettnerSteven, Trent Maria. Care Seeking Behavior after Notification among Young Women With Recurrent Sexually Transmitted Infections after Pelvic Inflammatory Disease // *Clin Pediatr (Phila).* - 2016. - №55(12). - P. 1107-1112.
- 8 Shasha Cai, Jie Pan, Darong Duan, Changfa Yu, Zaixing Yang, Jinyan Zou. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, and *Neisseria gonorrhoeae* in gynecological outpatients, Taizhou, China // *J Clin Lab Anal.* - 2020. - №34(2). - P. 23072.
- 9 Workowski Kimberly A., Bachmann Laura H., Chan Philip A., Johnston Christine M., Muzny Christina A., Park Ina , Reno Hilary, Zenilman Jonathan M., Bolan Gail A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2021 // *MMWR Recommendations and Reports.* - 2021. - №70(4). - P. 1-187.
- 10 Hoenderboom Bernice M., Birgit H.B., van Benthem, Jan E.A., van Bergen M., Nicole H.T.M., Dukers-Muijers, GötzHannelore M., Hoebe Christian J.P.A., Hogewoning Arjan A., Land Jolande A., Marianne A.B., van der Sande, Morré Servaas A., Ingrid V.F., van den Broek. Relation between *Chlamydia trachomatis* infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial // *Sex Transm Infect.* - 2019. - №95(4). - P. 300-306.
- 11 Price Malcolm J., Ades A.E., Angelis Daniela De, Welton Nicky J., Macleod John, Soldan Kate, Simms Ian, Turner Katy, Horner Paddy J. Risk of Pelvic Inflammatory Disease Following *Chlamydia trachomatis* Infection: Analysis of Prospective Studies With a Multistate Model // *Am J Epidemiol.* - 2013. - №178(3). - P. 484-492.

12 Tao Xin, Shu-qi Ge, Lei Chen, Li-si Cai, Muh-fa Hwang, Chiung-lang Wang. Relationships between female infertility and female genital infections and pelvic inflammatory disease: a population-based nested controlled study // Clinics. - Sao Paulo, 2018. - №73. - P. 364.

13 Sweet R.L. Pelvic inflammatory disease: current concepts of diagnosis and management // Curr. Infect. Dis. Rep. - 2012. - №14. - P. 194-203.

14 Piscopo Rita C.C.P., Guimarães Ronney V., Ueno Joji, Ikeda Fabio, Zsuzsanna I.K., Jarmy-Di Bella, Girão Manoel J.B.C., Samama Marise. Increased prevalence of endocervical Mycoplasma and Ureaplasma colonization in infertile women with tubal factor // JBRA Assist Reprod. - 2020. - №24(2). - P. 152-157.

15 Seifoleslami Mehri, Safari Aghdas, Khayyat Khameneie Maryam. Prevalence of Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in High Vaginal Swab Samples of Infertile Females // Iran Red Crescent Med J.- 2015. - №17(12). - P.16823.

16 Zhang Yan, Chuan Hua, Su-li Li. The relationship between the biovars and the antimicrobial resistance of Ureaplasma urealyticum in female patients with urogenital infections // J Clin Lab Anal. - 2018. - №32(1). - P. 22211.

17 Bethan Davies, Turner Katy M.E., Benfield Thomas, Frølund Maria, Andersen Berit, Henrik Westh on behalf of the Danish Chlamydia Study, Helen Ward. Pelvic inflammatory disease risk following negative results from chlamydia nucleic acid amplification tests (NAATs) versus non-NAATs in Denmark: A retrospective cohort // PLoS Med. - 2018. - №15(1). - P. 1002483.

18 Moragianni Dimitra, Dryllis George, Andromidas Panagiotis, Kapeta-Korkouli Rachil, Kouskouni Evangelia, Pessach Ilias, Papalexis Petros, Kodonaki Antigoni, Athanasiou Nikolaos, Pouliakis Avraham, Stavroula Baka. Genital tract infection and associated factors affect the reproductive outcome in fertile females and females undergoing in vitro fertilization // Biomed Rep. - 2019. - №10(4). - P. 231-237.

19 Susanna Ricci, Stefano De Giorgi, Elisa Lazzeri, Alice Luddi, Stefania Rossi, Paola Piomboni, Vincenzo De Leo, Gianni Pozzi. Impact of asymptomatic genital tract infections on in vitro Fertilization (IVF) outcome // PLoS One. - 2018. - №13(11). - P. 207684.

20 Simms I., Stephenson J.M., Mallinson H., Peeling R.W., Thomas K., Gokhale R. et al. Risk factors associated with pelvic inflammatory disease // Sex Transm Infect. - 2006. - №82(6). - P. 452-457.

21 Phillip E Hay, Sarah R Kerry, Rebecca Normansell, Paddy J Horner, Fiona Reid, Sally M Kerry, Katia Prime, Elizabeth Williams, Ian Simms, Adamma Aghaizu, Jorgen Jensen, Pippa Oakeshott. Which sexually active young female students are most at risk pelvic inflammatory disease? A prospective study // Sex Transm Infect. 2016 Feb. - №92(1). - P. 63-66.

22 Haggerty Catherine L., Totten Patricia A., Gong Tang, Astete Sabina G., Ferris Michael J., Norori Johana, Bass Debra C., Martin David H., Taylor Brandie D., Ness Roberta B. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility // Sex Transm Infect. - 2016. - №92(6). - P. 441-446.

23 Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Дворников А.С. Современные представления о воспалительных заболеваниях органов малого таза: обзор литературы // Гинекология. - 2016. - Т.18, №3. - С.4-8.

24 Redelinguys M.J., Ehlers M.M., Dreyer A.W., Lombaard H.A., Kock M.M. Antimicrobial susceptibility patterns of Ureaplasma species and Mycoplasma hominis in pregnant women // BMC Infect Dis. - 2014. - Vol. 14, №28. - P. 171.

25 Eisenberg V.H., Weil C., Chodick G., Shalev V. Epidemiology of endometriosis: A large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members // BJOG. - 2018. - №125. - P.55-62.

26 Bautista Christian T., Wurapa Eyako, Sateren Warren B., Morris Sara, Hollingsworth Bruce, Sanchez Jose L. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections // Mil Med Res. - 2016. - №3. - P. 4.

27 Клименко Б.В., Авазов Э.Р., Барановская В.Б., Степанова М.С. Трихомоноз у мужчин, женщин и детей. - СПб., 2001. - с. 37.

28 Wiesenfeld Harold C., Meyn Leslie A, Darville Toni, Macio Ingrid S, Hillier Sharon L. A Randomized Controlled Trial of Ceftriaxone and Doxycycline, with or without Metronidazole, for the Treatment of Acute Pelvic Inflammatory Disease // Clin Infect Dis. - 2021. - №72(7). - P. 1181-1189.

29 Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Collaborators // Lancet. - 2015. - №386(9995). - P. 743-800.

30 Romagnolo C., Leon A.E., Fabricio A.S.C. et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: an Italian multicenter study // Gynecol Oncol. - 2016. - №141(2). - P. 303-311.

31 Sweet R.L., Gibbs R.S. Pelvic inflammatory disease. Infections Diseases of the Female Genital Tract. Very comprehensive review of the epidemiology, pathogenesis, etiology, diagnosis, and treatment of acute PID. - Philadelphia: Lippincott; Williams&Wilkins, 2009. - P. 220-244.

32 Miller Michael J., Binnicker Matthew J., Campbell Sheldon., Carroll Karen C., Chapin Kimberle C., Gilligan Peter H., Gonzalez Mark D., Jerris Robert C., Kehl Sue C., Patel Robin, Pritt Bobbi S., Richter Sandra S., Robinson-Dunn Barbara, Schwartzman Joseph D., Snyder James W., Telford Sam, Theel Elitza S., Thomson Richard B.Jr., Weinstein Melvin P., Yao Joseph D. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology // Clin Infect Dis. - 2018. - №67(6). - P. 1-94.

33 Verteramo R., Patella A., Calzolari E., Recine N., Marcone V., Osborn J., Chiarini F., Degener A.M. An epidemiological survey of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in gynecological outpatients, Rome, Italy // Epidemiol Infect. - 2013. - №141(12). - P. 2650-2657.

34 Leli C., Mencacci A., Bombaci J.C., D'Alo F., Farinelli S., Vitali M. et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in a population of Italian and immigrant outpatients // *Infez. Med.* - 2012. - №20. - P. 82-87.

35 Nuradilova D.M., Kaliyeva L.K., Kalimoldayeva S.B. Pelvic inflammatory diseases in women of reproductive age: the emphasis on the etiological factors and the search for new diagnostic approaches // *IInd International Scientific and Practical Conference «Science and Education - Our Future».* - Ajman: UAE, 2015. - №4(4). - P. 43-49.

36 Piscopo R.C., Guimarães R.V., Ueno J., Ikeda F., Bella Z.I.J., Girão M.J., Samama M. Increased prevalence of endocervical *Mycoplasma* and *Ureaplasma* colonization in infertile women with tubal factor // *JBRA Assist Reprod.* - 2020. - №24(2). - P. 152-157.

37 Zhu C., Liu Y., Dong C., Wu T., Yu X., et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in Chinese women with genital infectious diseases // *Indian. J. Dermatol Venereal Leprol.* - 2012. - №78. - P. 406-407.

38 Gislaine Laperuta Serafim Argentino, Flávia Neves Bueloni-Dias, Nilton José Leite, Gustavo Filipov Peres, Leonardo Vieira Elias, Vitória Cristina Bortolani, Carlos Roberto Padovani, Daniel Spadoto-Dias, Rogério Dias. The role of laparoscopy in the propaedeutics of gynecological diagnosis // *Acta Cir Bras.* - 2019. - №34(1). - P. 20-25.

39 Geisler William M., Uniyal Apurva, Lee Jeannette Y., Lensing Shelly Y., Johnson Shacondra, Perry Raymond C.W., Kadrnka Carmel M., Kerndt Peter R. Azithromycin versus Doxycycline for Urogenital Chlamydia trachomatis Infection // *N Engl J Med.* - 2015. - №373(26). - P. 2512-2521.

40 Cueva Francisco, Caicedo Andrés, Hidalgo Paula. A Need for Standardization of the Diagnosis and Treatment of Pelvic Inflammatory Disease: Pilot Study in an Outpatient Clinic in Quito, Ecuador // *Infect Dis Obstet Gynecol.* - 2020. - №2. - P. 5423080.

41 Savaris Ricardo F., Fuhrich Daniele G., Duarte Rui V., Franik Sebastian, Ross Jonathan D.C. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease: an abridged version of a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Sex Transm Infect.* - 2019. - №95(1). - P. 21-27.

42 Ness R.B., Trautmann G., Richter H.E. et al. Effectiveness of treatment strategies of some women with pelvic inflammatory disease: a randomized trial // *Obstet Gynecol.* - 2005. - №106. - P. 573-580.

43 Brookmeyer K.A., Hogben M., Kinsey J. The Role of Behavioral Counseling in Sexually Transmitted Disease Prevention Program Settings // *Sex Transm Dis.* - 2016. - №43(2),supple 1. - S. 102-112.

44 Ford G.W., Decker C.F. Pelvic inflammatory disease // *Dis Mon.* - 2016. - №62(8). - P. 301-305.

45 Trent M., Bass D., Ness R.B., Haggerty C. Recurrent PID, subsequent STI, and reproductive health outcomes: findings from the PID evaluation and clinical health (PEACH) study // *Sex Transm Dis.* - 2011. - №38(9). - P. 879-81.

46 Kreisel K., Torrone E., Bernstein K., Hong J., Gorwitz R. Prevalence of Pelvic Inflammatory Disease in Sexually Experienced Women of Reproductive Age - United States, 2013-2014 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* - 2017. - №66(3). - P. 80-83.

47 Soper D.E. Pelvic inflammatory disease // *Obstetrics and Gynecology.* - 2010. - №116(2), part 1. - P. 419-28.

48 Lenz Jonathan D., Dillard Joseph P. Pathogenesis of Neisseria gonorrhoeae and the Host Defense in Ascending Infections of Human Fallopian Tube // *Front Immunol.* - 2018. - №9. - P. 2710.

49 Chan P.A., Robinette A., Montgomery M. Extragenital infections caused by Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: a review of the literature // *Infect Dis Obstet Gynecol.* - 2016. - №2. - P. 5758387.

50 Ison C.A., Gross G.E., Tying S.K. Biology of Neisseria gonorrhoeae and the clinical picture of infection. Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases // Springer. - Berlin Heidelberg, 2011. - №2. - P. 77-90.

51 Mitchell C. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment // *Infect. Dis. Clin. North Am.* - 2013. - Vol.27, №4. - P. 793-809.

52 Judlin P. Current concepts in management pelvic inflammatory disease // *Curr. Opin. Infect. Dis.* - 2010. - Vol.23, №1. - P. 83-87.

53 Инфекции, передаваемые половым путем. Клинические рекомендации Росс. общества дерматовенерологов // под ред. А. Кубановой. - М.: ДЭКС-Пресс, 2010. - 428 с.

54 Keshvani N., Gupta A., Incze M.A. I Am Worried About Gonorrhea: What Do I Need to Know? // *JAMA Intern Med.* - 2019. - №179(1). - P. 132.

55 Meites Elissa, Gaydos Charlotte A., Hobbs Marcia M., Kissinger Patricia, Nyirjesy Paul, Schwebke Jane R., Secor W.Evan, Sobel Jack D., Workowski Kimberly A.. A Review of Evidence-Based Care of Symptomatic Trichomoniasis and Asymptomatic Trichomonas vaginalis Infections // *Clin Infect Dis.* - 2015. - №61, supple 8. - P. 837-848.

56 Mayor M.T., Roett M.A., Uduhiri K.A. Diagnosis and management of gonococcal infections // *Am Fam Physician.* - 2012. - №86(10). - P. 931-938.

57 Olivia T., Van Gerwen, Muzny Christina A. Recent advances in the epidemiology, diagnosis, and management of Trichomonas vaginalis infection // *Version 1. Faculty Rev.* - 2019. - №8. - P. 1666.

58 Kusdian G., Gould S.B. The biology of Trichomonas vaginalis in the light of urogenital tract infection // *Mol Biochem Parasitol.* - 2014. - №198(2). - P. 92-99.

59 Локшин В.Н., Мезинова Н.Н., Кобзарь Н.Н. Гинекология. - Алматы, 2016. - 514 с.

- 60 Окулич В.К., Кабанов А.А., Плотников Ф.В. Микробные биопленки в клинической микробиологии и антибактериальной терапии. - Витебск: ВГМУ, 2017. - 300 с.
- 61 Гостев В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные пленки и инфекции // Журн. инфектологии. - 2010. - Т.2, №3. - С. 4-15.
- 62 Hall-Stoodley Z., Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections // Cell. Microbial. - 2009. - Vol.11, № 7. - P. 1034-1043.
- 63 Taylor-Robinson D. Molli-cutes in vaginal microbiology: Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum and Mycoplasma genitalium // Research in Microbiology. - 2017. - Vol. 168, №9-10. - P.875-881.
- 64 Gil-Campesino H., Pino-Calm B., Moragus Z.F., Falero M.R. Alcoba-Florez J. Parto premature y colonization por Ureaplasma parvum Revista Espanola de Quimioterapia. - 2018. - №31(1). - P.66-67.
- 65 Yamazaki T., Matsuo J., Nakamura S., Oquri S., Yamaguchi H. Effect of Ureaplasma parvum co-incubation on Chlamydia trachomatis maturation in human epithelial HeLa cells treated with interferon- γ // Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy. - 2014. - №20(8). - P. 460-464.
- 66 Marovt M., Keše D., Miljovic J., Matičić M. Clinical role of Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum in femal lower urogenital tract: Is there a place for routine screening and treatment? // Zdravniski Vestnik. - 2014. - №83(9). - P.629-637.
- 67 Шалепо К.В., Михайленко Т.Г., Савичева А.М. Роль бактериальных пленок в формировании хронических патологических процессов во влагалище и эндометрии // Журнал акушерства и женских болезней. - 2016. - №3. - С. 48-54.
- 68 Newman L., Rowley J., Vander Hoorn S., Wijesooriya N.S., Unemo M., Low N., Stevens G., Gottlieb S., Kiarie J., Temmerman M. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting // PLoS One. - 2015. - №10(12). - P. 143304.
- 69 Price M.J., Ades A.E., Soldan K., Welton N.J., Macleod J., Simms I., DeAngelis D., Turner K.M., Horner P.J. The natural history of Chlamydia trachomatis infection in women: a multi-parameter evidence synthesis // Health Technol Assess. - 2016. - №20(22). - P. 1-250.
- 70 Davies B., Turner K.M.E., Frølund M., Ward H., May M.T., Rasmussen S., Benfield T., Westh H. Danish Chlamydia Study Group. Risk of reproductive complications following chlamydia testing: a population-based retrospective cohort study in Denmark // Lancet Infect Dis. - 2016. - №16(9). - P. 1057-1064.
- 71 Bugalhão Joana N., MotaLuís Jaime. The multiple functions of the numerous Chlamydia trachomatis secreted proteins: the tip of the iceberg // Microb Cell. - 2019. - №6(9). - P. 414-449.
- 72 Kokes M., Dunn J.D., Granek J.A., Nguyen B.D., Barker J.R., Valdivia R.H., Bastidas R.J. Integrating chemical mutagenesis and whole-genome sequencing

as a platform for forward and reverse genetic analysis of Chlamydia // *Cell Host Microbe*. - 2015. - №17(5). - P. 716-725.

73 Rahnama M., Fields K.A. Transformation of Chlamydia: current approaches and impact on our understanding of chlamydial infection biology // *Microbes Infect.* - 2018. - №20(7-8). - P. 445-450.

74 Seth-Smith Helena M.B., Harris Simon R., Persson Kenneth, Marsh Pete, Barron Andrew, Bignell Alexandra, Bjartling Carina, Clark Louise, Cutcliffe Lesley T., Lambden Paul R., Lennard Nicola, Lockey Sarah J., Quail Michael A., Salim Omar, Skilton Rachel J., Wang Yibing, Holland Martin J., Parkhill Julian, Thomson Nicholas R., Clarke Ian N. Co-evolution of genomes and plasmids within Chlamydia trachomatis and the emergence in Sweden of a new variant strain // *BMC Genomics*. - 2009. - №10. - P. 239.

75 Taylor H.R., Burton M.J., Haddad D., West S., Wright H. Trachoma // *Lancet*. - 2014. - №384(9960). - P. 2142-2152.

76 Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2013. Division of STD Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention.– Atlanta: Department of Health and Human Services, 2014.

77 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines // *MMWR Recomm Rep*. - 2015. - №3(64). - P. 1-140.

78 Newman L., Rowley J., Vander Hoorn S., Wijesooriya N.S., Unemo M., Low N., Stevens G., Gottlieb S., Kiarie J., Temmerman M. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting // *PLoS One*. - 2012. - №10. - P. 143-304.

79 Price M.J., Ades A.E., Soldan K., Welton N.J., Macleod J., Simms I., De Angelis D., Turner K.M., Horner P.J. The natural history of Chlamydia trachomatis infection in women: a multi-parameter evidence synthesis // *Health Technol Assess.* - 2016. - №20. - P. 1-250.

80 Redgrove Kate A., McLaughlin Eileen A. The Role of the Immune Response in Chlamydia trachomatis Infection of the Male Genital Tract: A Double-Edged Sword // *Front Immunol.* - 2014. - №5. - P. 534.

81 Ouzounova-Raykova V., Ouzounova I., Mitov I. Chlamydia trachomatis infection as a problem among male partners of infertile couples // *Andrologia*. - 2009. - №41. - P. 14-19.

82 Ripa T., Nilsson P.A. A Chlamydia trachomatis strain with a 377-bp deletion in the cryptic plasmid causing false-negative nucleic acid amplification tests // *Sexually Transmitted Diseases*. - 2007. - №34(5). - P. 255-256.

83 Heinz E., Tischler P., Rattei T., Myers G., Wagner M., Horn M. Comprehensive in silico prediction and analysis of chlamydial outer membrane proteins reflects evolution and life style of the Chlamydiae // *BMC Genomics*. - 2009. - №10. - P. 634.

- 84 Liu X., Afrane M., Clemmer D.E., Zhong G., Nelson D.E. Identification of Chlamydia trachomatis outer membrane complex proteins by differential proteomics // *J.Bacteriol.* - 2010. - №192. - P. 2852-2860.
- 85 Wyrick P.B. Chlamydia trachomatis persistence in vitro: an overview // *J. Infect. Dis.* - 2010. - №201, suppl2. - P. 88-95.
- 86 Huston W.M., Theodoropoulos C., Mathews S.A., Timms P. Chlamydia trachomatis responds to heat shock, penicillin induced persistence, and IFN-gamma persistence by altering levels of the extracytoplasmic stress response protease HtrA // *BMC Microbiol.* - 2008. - №8. - P. 190.
- 87 Skilton R.J., Cutcliffen L.T., Barlow D. et al. Penicillin induced persistence in Chlamydia trachomatis: high quality time lapse video analysis of the developmental cycle // *PLoS One.* - 2009. - №4. - P. 7723.
- 88 Wyrick P.B. Chlamydia trachomatis persistence in vitro: an overview // *J. Infect. Dis.* - 2010. - №201, suppl 2. - P. 88–95.
- 89 Ajonuma L.C., Fok K.L., Ho L.S. et al. CFTR is required for cellular entry and internalization of Chlamydia trachomatis // *Cell Biol. Int.* - 2010. - №34. -P. 593–600.
- 90 He Q., Tsang L.L., Ajonuma L.C., Chan H.C. Abnormally up-regulated cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression and uterine fluid accumulation contribute to Chlamydia trachomatis-induced female infertility // *Fertil. Steril.* - 2010. - №93. - P. 2608-2614.
- 91 Abromaitis S., Stephens R.S. Attachment and entry of Chlamydia have distinct requirements for host protein disulfide isomerase // *PLoS Pathog.* - 2009. - №5. - P. 1000357.
- 92 Cherilyn Elwell, Kathleen Mirrashidi, Joanne Engel. Chlamydia cell biology and pathogenesis // *Nat Rev Microbiol.* - 2016. - №14(6). - P. 385–400.
- 93 Luis M. de la Maza, Guangming Zhong, Robert C. Brunham. Update on Chlamydia trachomatis Vaccinology // *Clin Vaccine Immunol.* - 2017. - №24(4). - P. 543-516.
- 94 Cocchiaro J.L., Valdivia R.H. New insights into Chlamydia intracellular survival mechanisms // *Cell. Microbiol.* - 2009. - №11. - P. 1571-1578.
- 95 Betts H.J., Wolf K., Fields K.A. Effector protein modulation of host cells: examples in the Chlamydia spp. arsenal // *Curr. Opin. Microbiol.* -2009. - №12. - P. 81-87.
- 96 Murthy A.K., Guentzel M.N., Zhong G., Arulanandam B.P. Chlamydial protease-like activity factor – insights into immunity and vaccine development // *J. Reprod. Immunol.* - 2009. - №83. -P. 179-184.
- 97 Susmita Ghosh, Ruelke Elizabeth A., Ferrell Joshua C., Bodero Maria D., Fields Kenneth A., Jewett Travis J. Fluorescence-Reported Allelic Exchange Mutagenesis-Mediated Gene Deletion Indicates a Requirement for Chlamydia trachomatis Tarp during In Vivo Infectivity and Reveals a Specific Role for the C Terminus during Cellular Invasion // *Infect Immun.* - 2020. - №88(5). - P. 841-819.

- 98 Ryan Finethy, JörnCoers. Sensing the enemy, containing the threat: cell-autonomous immunity to *Chlamydia trachomatis* // *FEMS Microbiol Rev.* - 2016. - №40(6). - P. 875-893.
- 99 Zhong G. Killing me softly: chlamydial use of proteolysis for evading host defenses // *Trends Microbiol.* -2009. - №17. - P. 467-474.
- 100 Vignola M.J., Kashatus D.F., Taylor G.A., Counter C.M., Valdivia R.H. cPLA2 regulates the expression of type I interferons and intracellular immunity to *Chlamydia trachomatis* // *J. Biol. Chem.* - 2010. - №285. - P. 21625-21635.
- 101 Xu Jerry Z., Kumar Ramesh, Gong Haoli, Luyao Liu, Solis Nicole Ramos, Yujing Li, Wilbert A. Derbigny Toll-Like Receptor 3 Deficiency Leads to Altered Immune Responses to *Chlamydia trachomatis* Infection in Human Oviduct Epithelial Cells // *Infect Immun.* - 2019. - №87(10). - P. 483-419.
- 102 Ivan Branković, Eleanne F. van Ess, Marlies P. Noz, Wilhelmina (Anke) J. Wiericx, Joke Spaargaren, Servaas A. Morré, Sander Ouburg. NOD1 in contrast to NOD2 functional polymorphism influence *Chlamydia trachomatis* infection and the risk of tubal factor infertility // *Pathog Dis.* - 2015. - №73(1). - P. 1-9.
- 103 Bugalhão Joana N.,Luís Jaime Mota. The multiple functions of the numerous *Chlamydia trachomatis* secreted proteins: the tip of the iceberg // *Microb Cell.* - 2019. - №6(9). - P. 414-449.
- 104 de la Torre E., Mulla M.J., Yu A.G., Lee S.J., Kavathas P.B., Abrahams V.M. *Chlamydia trachomatis* infection modulates trophoblast cytokine/chemokine production // *J. Immunol.* - 2009. - №182. - P. 3735-3745.
- 105 Hafner L.M. Pathogenesis of fallopian tube damage caused by *Chlamydia trachomatis* infections // *Contraception.* - 2015. - №92(2). - P. 108-115.
- 106 Jonathan Ross. Pelvic inflammatory disease // *Medicine.* - 2010. - №38 (5). - P. 255-259.
- 107 Batteiger B.E., Xu F., Johnson R.E., Rekart M.L. Protective immunity to *Chlamydia trachomatis* genital infection: evidence from human studies // *J. Infect. Dis.* - 2010. - №201, suppl 2. - P. 178-189.
- 108 Li Z., Chen C., Chen D., Wu Y., Zhong Y., Zhong G. Characterization of fifty putative inclusion membrane proteins encoded in the *Chlamydia trachomatis* genome // *Infect. Immun.* - 2008. - №76. - P. 2746-2757.
- 109 Gupta R., Salhan S., Mittal A. Seroprevalence of antibodies against *Chlamydia trachomatis* inclusion membrane proteins B and C in infected symptomatic women // *J. Infect. Dev. Ctries.* - 2009. - №3. - P. 191–198.
- 110 Gupta R., Srivastava P., Vardhan H., Salhan S., Mittal A. Host immune responses to chlamydial inclusion membrane proteins B and C in *Chlamydia trachomatis* infected women with or without fertility disorders // *Reprod. Biol. Endocrinol.* - 2009. - №7. - P. 38.
- 111 Fling S.P., Sutherland R.A., Steele L.N. et al. CD8+ T cells recognize an inclusion membrane-associated protein from the vacuolar pathogen *Chlamydia trachomatis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* - 2001. - №98. - P. 1160-1165.

112 El Hakim E.A., Gordon U.D., Akande V.A. The relationship between serum Chlamydia antibody levels and severity of disease in infertile women with tubal damage // Arch. Gynecol. Obstet. - 2010. - №281. - P. 727-733.

113 Frikha-Gargouri O., Gdoura R., Znazen A., Gargouri J., Hammami A. Diagnostic value of enzyme-linked immunosorbent assays using hypothetical proteins CT226 and CT795 as antigens in Chlamydia trachomatis serodiagnosis // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. - 2009. - №65. - P. 224-231.

114 Wills G.S., Horner P.J., Reynolds R., et al. Pgp3 antibody enzyme-linked immunosorbent assay, a sensitive and specific assay for seroepidemiological analysis of Chlamydia trachomatis infection // Clin. Vaccine Immunol. - 2009. - №16. - P. 835-843.

115 Gupta R., Vardhan H., Srivastava P., Salhan S., Mittal A. Modulation of cytokines and transcription factors (T-Bet and GATA3) in CD4 enriched cervical cells of Chlamydia trachomatis infected fertile and infertile women upon stimulation with chlamydial inclusion membrane proteins B and C // Reprod. Biol. Endocrinol. - 2009. - №7. - P. 84.

116 Campanella C., Marino Gammazza A., Mularoni L., Cappello F., Zummo G., Di F.V. A comparative analysis of the products of GROEL-1 gene from Chlamydia trachomatis serovar D and the HSP60 var1 transcript from Homo sapiens suggests a possible autoimmune response // Int. J. Immunogenet. - 2009. - №36. - P. 73-78.

117 Huston W.M., Armitage C.W., Lawrence A., et al. HtrA, RseP, and Tsp proteins do not elicit a pathology-related serum IgG response during sexually transmitted infection with Chlamydia trachomatis // J. Reprod. Immunol. - 2010. - №85. - P. 168-171.

118 Rodgers A.K., Wang J., Zhang Y., et al. Association of tubal factor infertility with elevated antibodies to Chlamydia trachomatis caseinolytic protease P // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2010. - №1. - P. 28-33.

119 Rank R.G., Whittum-Hudson J.A. Protective immunity to chlamydial genital infection: evidence from animal studies // J. Infect. Dis. - 2010. - №201, suppl 2. - P. 168-177.

120 Hocking Jane S., Vodstrel Lenka A., Huston Wilhelmina M., Timms Peter, Chen Marcus Y., Worthington Karen, McIver Ruthy, Tabriz Sepehr N.A cohort study of Chlamydia trachomatis treatment failure in women: a study protocol // BMC Infect Dis. - 2013. - №13. - P. 379.

121 Нурадилова Д.М. Особенности иммунопатогенеза инфекции Chlamydia trachomatis у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы) // Вестник КазНМУ. - 2016. - №3. - С.13-17.

122 Rodolfo D., Miguel Vicetti, Cherpes Thomas L. Hypothesis: Chlamydia trachomatis infection of the female genital tract is controlled by T_H2 immunity // Med Hypotheses. - 2012. - №79(6). - P. 713-716.

123 Vasilevsky Sam, Greub Gilbert, Nardelli-Haeffliger Denise, Baud David. Genital Chlamydia trachomatis: Understanding the Roles of Innate and Adaptive Immunity in Vaccine Research // Clin Microbiol Rev. - 2014. - №27(2). - P. 346-370.

124 Tamarelle Jeanne, Thiébaud Anne C.M., Bénédicte Sabin, Cécile Bébéar, Philippe Judlin, Arnaud Fauconnier, Delphine Rahib, Layidé Méau-de-Roufai, Jacques Ravel, Servaas A. Morré, Bertille de Barbeyrac, Elisabeth Delarocque-Astagneau. Early screening for Chlamydia trachomatis in young women for primary prevention of pelvic inflammatory disease (i-Predict): study protocol for a randomised controlled trial // *Trials*. - 2017. - №18. - P. 534.

125 Rey-Ladino Jose, Ross Allen G.P., Cripps Allan W. Immunity, immunopathology, and human vaccine development against sexually transmitted Chlamydia trachomatis // *Hum Vaccin Immunother*. - 2014. - №10(9). - P. 2664-2673.

126 Калимолдаева С.Б., Нурадилова Д.М. Инфекции, передаваемые половым путем, как основной этиопатогенетический фактор воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // *Здравоохранение*. - Минск, 2010. - №3. - С. 14-18.

127 Donders G.G.G., Ruban K., Bellen G., Petricevic J. Mycoplasma/Ureaplasma infection in pregnancy: to screen or not to screen // *Perinat Med*. - 2017. - №45(5). - P. 505-515.

128 Valley Lisa M., Egli-Gany Dianne, Pomat William, Homer Caroline S.E., Rebecca Guy, Handan Wand, Bronwyn Silver, Rumbold Alice R., Kaldor John M., Nicola Low, Valley Andrew J. Adverse pregnancy and neonatal outcomes associated with Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, M. hominis, Ureaplasma urealyticum and U. parvum: a systematic review and meta-analysis protocol // *BMJ Open*. - 2018. - №8(11). - P. 241-275.

129 Shepard M.C. The recovery of pleuropneumonia-like organisms from Negro men with and without nongonococcal urethritis // *Am. J. Syph. Gonor. Vener. Dis*. - 1954. - №38. - P. 113–124.

130 Shepard M.C., Lunceford C.D., Ford D.K., Purcell R.H., Taylor-Robinson D., Razin S., Black F.T. Ureaplasma urealyticum gen. nov. sp. nov.: proposed nomenclature for the human T 7 (T-strain) mycoplasmas // *Int. J. Syst. Bacteriol*. - 1974. - №24. - P. 160–171.

131 Waites K.B., Katz B., Schelonka R.L. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens // *Clin. Microbiol. Rev*. - 2005. - №18(4). - P. 757–789.

132 Beeton Michael L., Payne Matthew S., Lucy Jones. The Role of Ureaplasma spp. in the Development of Nongonococcal Urethritis and Infertility among Men // *Clin Microbiol Rev*. - 2019. - №32(4). - P. 137-18.

133 Нурадилова Д.М. Влияние урогенитальных мико-, уреаплазм на заболеваемость женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (обзор литературы) // *Вестник КазНМУ*. - 2016. - №3. - С.1-3.

134 Нурадилова Д.М., Калимолдаева С.Б. Инфекции мочевыводящих путей у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза // *Матер. VI съезда акушеров и гинекологов Республики Таджикистан*. - Душанбе, 2016. - С. 287-294.

135 Günyeli İ., Abike F., Dünder İ., Aslan C., Tapısız Ö.L., Temizkan O., et al. Chlamydia, Mycoplasma and Ureaplasma infections in infertile couples and effects of these infections on fertility // Arch. Gynecol. Obstet. - 2011. - №283. - P. 379-385.

136 Miron N.D., SoColov D., Mareş M., Anton G., Nastasa V., Moraru R.F., et al. Bacteriological agents which play a role in the development of infertility // Acta Microbiol Immunol Hung. - 2013. - №60. - P. 41-53.

137 Verteramo R., Patella A., Calzolari E., Recine N., Marcone V., Osborn J., et al. An epidemiological survey of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in gynaecological outpatients // Epidemiol. Infect. - Rome; Italy, 2013. - №141. - P. 2650-2657.

138 Zdrodowska-Stefanow B., Kłosowska W., Ostaszewska-Puchalska I., Bułhak-Koziół V., Kotowicz B. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infection in women with urogenital diseases // Adv. Med. Sci. - 2006. - №51. - P. 250-253.

139 Nina Combaz-Söhnchen, Annette Kuhn. A Systematic Review of Mycoplasma and Ureaplasma in Urogynaecology // Geburtshilfe Frauenheilkd. - 2017. - №77(12). - P. 1299-1303.

140 Ahrens Peter, Andersen Lee O'Brien, Lilje Berit, Johannesen Thor Bech, Dahl Ebba Gomez, Sharmin Baig, Jørgen Skov Jensen, Lars Falk. Changes in the vaginal microbiota following antibiotic treatment for Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis and bacterial vaginosis // PLoS One. - 2020. - №15(7). - P. 236.

141 Campos Guilherme Barreto, Lobão Tássia Neves, Selis Nathan Neves, Amorim Aline Teixeira, Martins Hellen Braga, Barbosa Maysa Santos, Thiago Henrique Caldeira Oliveira, Djanilson Barbosa dos Santos, Tiana Baqueiro Figueiredo, Lucas Miranda Marques, Jorge Timenetsky. Prevalence of Mycoplasma genitalium and Mycoplasma hominis in urogenital tract of Brazilian women // BMC Infect Dis. - 2015. - №15. - P. 60.

142 Daniela Andrea Paira, Guillermo Molina, Andrea Daniela Tissera, Carolina Olivera, Rosa Isabel Molina, Ruben Dario Motrich. Results from a large cross-sectional study assessing Chlamydia trachomatis, Ureaplasma spp. and Mycoplasma hominis urogenital infections in patients with primary infertility // Sci Rep. - 2021. - №11. - P. 136-155.

143 Senthamarai Kannan Paranthaman, Presicce Pietro, Rueda Cesar M., Gunlawadee Maneenil, Schmidt Augusto F., Miller Lisa A., Waites Ken B., Jobe Alan H., Kallapur Suhas G., Choungnet Claire A. Intra-amniotic Ureaplasma parvum – Induced Maternal and Fetal Inflammation and Immune Responses in Rhesus Macaques // J Infect Dis. - 2016. - №214(10). - P. 1597-1604.

144 Min Li, Xiaomei Zhang, Ke Huang, Haixiang Qiu, Jilei Zhang, Yuan Kang, Chengming Wang. Presence of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma spp., but not Neisseria gonorrhoeae and Treponema pallidum, in women undergoing an infertility evaluation: high prevalence of tetracycline resistance gene tet(M) // AMB Express. 2017; 7: 206.

145 Piscopo Rita C.C.P., Guimarães Ronney V., Ueno Joji, Ikeda Fabio, Zsuzsanna I.K., Jarmy-Di Bella, Girão Manoel J.B.C., Samama Marise. Increased prevalence of endocervical Mycoplasma and Ureaplasma colonization in infertile women with tubal factor // *JBRA Assist Reprod.* - 2020. - №24(2). - P. 152-157.

146 Taylor B.D., Darville T., Haggerty C.L. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? // *Sex. Transm. Dis.* - 2013. - №40. - P. 117-122.

147 Pellati D., Mylonakis I., Bertoloni G., Fiore C., Andrisani A., Ambrosini G., et al. Genital tract infections and infertility // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2008. - №140. - P. 3-11.

148 Gdoura R., Kchaou W., Ammar-Keskes L., Chakroun N., Sellemi A., Znazen A., et al. Assessment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium in semen and first void urine specimens of asymptomatic male partners of infertile couples // *J. Androl.* - 2008. - №29. - P. 198-206.

149 Wiesenfeld Harold C., Caitlin Parks, Peipert Jeffrey F. Sexually Transmitted Diseases and Infertility // *Am J Obstet Gynecol.* - 2017. - №216(1). - P. 1-9.

150 Christofolini Denise Maria, Leuzzi Luciana, Mafra Fernanda Abani, Rodart Itatiana, Kayaki Erika Azuma, Bianco Bianca, Barbosa Caio Parente. Prevalence of cases of Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum and Chlamydia trachomatis in women with no gynecologic complaints // *Reprod Med Biol.* - 2012. - №11(4). - P. 201-205.

151 Gilles Kayem, Alexandra Doloy, Thomas Schmitz, Yvon Chitrit, Philippe Bouhanna, Bruno Carbonne, Jean Marie Jouannic, Laurent Mandelbrot, Alexandra Benachi, Elie Azria, Françoise Maillard, Florence Fenollar, Claire Poyart, Cécile Bebear, François Goffinet. Antibiotics for amniotic-fluid colonization by Ureaplasma and/or Mycoplasma spp. to prevent preterm birth: A randomized trial // *PLoS One.* - 2018. - №13(11). - P. 206-290.

152 Sweeney Emma L., Dando Samantha J., Kallapur Suhas G., Knox Christine L. The Human Ureaplasma Species as Causative Agents of Chorioamnionitis // *Clin Microbiol Rev.* - 2017. - №30(1). - P. 349-379.

153 Caini S., Gandini S., Dudas M., Bremer V., Severi E., Gherasim A. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis // *Cancer epidemiology.* - 2014. - №38(4). - P. 329-338.

154 Barykova Y.A., Logunov D.Y., Shmarov M.M., Vinarov A.Z., Fiev D.N., Vinarova N.A., et al. Association of Mycoplasma hominis infection with prostate cancer // *Oncotarget.* - 2011. - №2(4). - P. 289-297.

155 Sfanos K.S., Isaacs J.T. The “infectious” nature of human prostate cancer: a cautionary note // *Oncotarget.* - 2011. - №2(4). - P. 281-283.

156 Férandon Cyril, Peuchant Olivia, Renaudin Hélène, Bébéar Cécile. Diversity of Mycoplasma hominis clinical isolates from Bordeaux, France, as assessed by multiple-locus variable-number tandem repeat analysis // *BMC Microbiol.* - 2013. - №13. - P. 120.

157 Morris Daniel J., Jones Lucy C., Davies Rebecca L., Sands Kirsty, Edward Portal, Owen B. Spiller Myco well D-one detection of Ureaplasma spp. and Mycoplasma hominis in sexual health patients in Wales // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. - 2020. - №39(12). - P. 2427-2440.

158 Dabaja A.A., Schlegel P.N. Medical treatment of male infertility // Transl. Androl. Urol. - 2014. - №3. - P. 9-16.

159 Parvege M.M., Rahman M., Hossain M.S. Genome-wide Analysis of Mycoplasma hominis for the Identification of Putative Therapeutic Targets // Drug target insights. - 2014. - №8. - P. 51-62.

160 Wium M., Botes A., Bellstedt D.U. The identification of oppA gene homologues as part of the oligopeptide transport system in mycoplasmas // Gene. - 2015. - №558(1). - P. 31-40.

161 Rechnitzer H., Brzuszkiewicz E., Strittmatter A., Liesegang H., Lysnyansky I., Daniel R., et al. Genomic features and insights into the biology of Mycoplasma fermentans // Microbiology (Reading, Engl). - 2011. - №157, part 3. - P. 760-773.

162 Нурадилова Д.М., Калимолдаева С.Б. Региональные особенности распространенности и антибиотикочувствительности урогенитальных микоплазм у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Лабораторная медицина. - 2018. - №1(22). - С. 25-30.

163 Meng D-Y.Y., Sun C-J.J., Yu J-B.B., Ma J., Xue W-C.C. Molecular mechanism of fluoroquinolones resistance in Mycoplasma hominis clinical isolates // Braz. J. Microbiol. - 2014. - №45(1). - P. 239-242.

164 Oleksiewicz M., Nagy G., Nagy E. Anti-bacterial monoclonal antibodies: back to the future? // Archives of biochemistry and biophysics. - 2012. - №526(2). - P. 124-131.

165 Bakema J., Tuk C., van Vliet S., Bruijns S., Vos J., Letsiou S. et al. Antibody-opsonized bacteria evoke an inflammatory dendritic cell phenotype and polyfunctional Th cells by cross-talk between TLRs and FcRs // Journal of immunology. - 2015. - №194(4). - P. 1856-1866.

166 Geethavani Babu, Balamuru Ganvelu Singaravelu, R Srikumar, Sreenivasalu V Reddy. Comparative Study on the Vaginal Flora and Incidence of Asymptomatic Vaginosis among Healthy Women and in Women with Infertility Problems of Reproductive Age // J Clin Diagn Res. - 2017. - №11(8). - P. 18-22.

167 Tsevat Ms. Danielle G., Wiesenfeld Harold C., Caitlin Parks, Peipert Jeffrey F. Sexually Transmitted Diseases and Infertility // Am J Obstet Gynecol. - 2017. - №216(1). - P. 1-9.

168 Valley Lisa M., Egli-Gany Dianne, Pomat William, Homer Caroline S.E., Rebecca Guy, Handan Wand, Bronwyn Silver, Rumbold Alice R., Kaldor John M., Nicola Low, Valley Andrew J. Adverse pregnancy and neonatal outcomes associated with Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium,

M.hominis, Ureaplasma urealyticum and U. parvum: a systematic review and meta-analysis protocol // BMJ Open. - 2018. - №8(11). - P. 241-275.

168 McGowin Chris L., Anderson-Smiths Colin. Mycoplasma genitalium: An Emerging Cause of Sexually Transmitted Disease in Women // PLoS Pathog. - 2011. - №7(5). - P. 100-124.

169 Paira Daniela Andrea, Molina Guillermo, Tissera Andrea Daniela, Olivera Carolina, Molina Rosa Isabel, Motrich Ruben Dario. Results from a large cross-sectional study assessing Chlamydia trachomatis, Ureaplasma spp. and Mycoplasma hominis urogenital infections in patients with primary infertility // Sci Rep. - 2021. - №11. - P. 136-155.

170 Wiesenfeld Harold C., Manhart Lisa E. Mycoplasma genitalium in Women: Current Knowledge and Research Priorities for This Recently Emerged Pathogen // J Infect Dis. - 2017. - №216, suppl 2. - P. 389-395.

171 Alfarraj Dunia A., Somily Ali M. Isolation of Mycoplasma genitalium from endocervical swabs of infertile women // Saudi Med J. - 2017. - №38(5). - P. 549-552.

172 Moridi Khadijeh, Hemmaty Mohammad, Azimian Amir, Fallah Mohammad Hosein, Abyaneh Hamid Khaneghahi, Ghazvini Kiarash. Epidemiology of genital infections caused by Mycoplasma hominis, M. genitalium and Ureaplasma urealyticum in Iran; a systematic review and meta-analysis study (2000-2019) // BMC Public Health. - 2020. - №20. - P. 1020.

173 Xiaofei Zhu, Min Li, Huiling Cao, Xuewen Yang, Chunbing Zhang. Epidemiology of Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in the semen of male outpatients with reproductive disorders // Exp Ther Med. - 2016. - №12(2). - P. 1165-1170.

174 Combaz-Söhnchen Nina, Kuhn Annette. A Systematic Review of Mycoplasma and Ureaplasma in Urogynaecology // Geburtshilfe Frauenheilkd. - 2017. - №77(12). - P. 1299-1303.

175 Mbah Clarisse Engowei, Amy Jasani, Aaron Kristal J., Akoachere Jane-Francis, Tita Alan T.N., Geisler William M., Pol Barbara Van Der, Odom Jodie Dionne-, Ngeudia Jules Clement Assob. Association between Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoea, Mycoplasma genitalium, and Trichomonas vaginalis and Secondary Infertility in Cameroon: A case-control study // PLoS One. - 2022. - №17(2). - P. 263-286.

176 Буданов П.В., Баев О.Р., Пашков В.М. Нарушения микроценоза влагалища. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2005. - Т.4, №2. - С.78-88.

177 Бурмистрова А.Л. Иммунный гомеостаз и микросимбиоз. Метаморфозы и пути развития воспалительных заболеваний кишечника. - Челябинск: Челябинский дом печати, 1997. - 216 с.

178 Бухарин О.В., Кириллов Д.А., Шеенков Н.В. и др. Влияние циклоферона на биологические свойства бактериальных внутриклеточных патогенов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 2005. - №3. - С. 8-10.

179 Camila Braz Menezes, Amanda Piccoli Frasson, Tiana Tasca. Trichomoniasis - are we giving the deserved attention to the most common non-viral sexually transmitted disease worldwide? // *Microb Cell*. 2016 Sep 5. - №3(9). - P. 404-419.

180 Kissinger Patricia. *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues // *BMC Infect Dis*. - 2015. - №15. - P. 307.

181 Yanping Zhao, Tongyong Luo, Joseph D. Tucker, William Chi Wai Wong. Risk Factors of HIV and Other Sexually Transmitted Infections in China: A Systematic Review of Reviews // *PLoS One*. - 2015. - №10(10). - №140-146.

182 Elissa Meites, Gaydos Charlotte A., Hobbs Marcia M., Patricia Kissinger, Nyirjesy Paul, Schwebke Jane R., Evan Secor W., Sobel Jack D., Workowski Kimberly A. A Review of Evidence-Based Care of Symptomatic Trichomoniasis and Asymptomatic *Trichomonas vaginalis* Infections // *Clin Infect Dis*. - 2015. - №61, suppl 8. - P. 837-848.

183 Alissa Davis, Anindita Dasgupta, Dawn Goddard-Eckrich, Nabila El-Bassel. *Trichomonas vaginalis* and HIV co-infection among women under community supervision: A call for expanded *T. vaginalis* screening // *Sex Transm Dis*. - 2016. - №43(10). - P. 617-622.

184 Tompkins Erin L., Beltran Thomas A., Gelner Elizabeth J., Farmer Aaron R. Prevalence and risk factors for *Trichomonas vaginalis* infection among adults in the U.S. 2013-2014 // *PLoS One*. - 2020. - №15(6). - P. 234-270.

185 Eline L.M., Op de Coul, Demi Peek, Yolanda W.M. van Weert, Servaas A. Morré, Ingrid Rours, Chantal Hukkelhoven, Ank de Jonge, Birgit van Benthem, Monique Pereboom. Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoea, and *Trichomonas vaginalis* infections among pregnant women and male partners in Dutch midwifery practices: prevalence, risk factors, and perinatal outcomes // *Reprod Health*. - 2021. - №18. - P. 132.

186 Elissa Meites, Eloisa Llata, Jim Braxton, Jane R. Schwebke, Kyle T. Bernstein, Preeti Pathela, Lenore E. Asbel, Roxanne P. Kerani, Christie J. Mettenbrink, Hillard S. Weinstock. *Trichomonas vaginalis* in Selected US Sexually Transmitted Disease Clinics: Testing, Screening, and Prevalence // *Sex Transm Dis*. - 2015. - №40(11). - P. 865-869.

187 Bhakta Suhani B., Moran Jose A., Mercer Frances. Neutrophil interactions with the sexually transmitted parasite *Trichomonas vaginalis*: implications for immunity and pathogenesis // *Open Biol*. - 2020. - №10(9). - P. 192-200.

188 Frances Mercer, Diala Fitz Gerald I., Chen Yi-Pei, Molgora Brenda M., Shek Hang Ng, Johnson Patricia J. Leukocyte Lysis and Cytokine Induction by the Human Sexually Transmitted Parasite *Trichomonas vaginalis* // *PLoS Negl Trop Dis*. - 2016. - №10(8). - P. 49-53.

189 Zhenchao Zhang, Yuhua Li, Shuai Wang, Lixia Hao, Yunqing Zhu, Haoran Li, Xiaoxiao Song, Yujuan Duan, Yuhui Sang, Pucheng Wu, Xiangrui Li. The Molecular Characterization and Immunity Identification of *Trichomonas vaginalis* Adhesion Protein 33 (AP33) // *Front Microbiol*. - 2020. - №11. - P. 1433.

- 190 Mielczarek Ewelina, Blaszkowska Joanna. *Trichomonas vaginalis*: pathogenicity and potential role in human reproductive failure // *Infection*. - 2016. - №44(4). - P. 447-458.
- 191 Henriquez Fiona L., Mooney Ronnie, Bandel Timothy, Giammarini Elisa, Zeroual Mohammed, Fiori Pier Luigi, Margarita Valentina, Rappelli Paola, Dessì Daniele. Paradigms of Protist/Bacteria Symbioses Affecting Human Health: *Acanthamoeba* species and *Trichomonas vaginalis* // *Front Microbiol*. - 2020. - №11. - P. 61-63.
- 192 Kusdian G., Gould S.B. The biology of *Trichomonas vaginalis* in the light of urogenital tract infection // *Mol Biochem Parasitol*. - 2014. - №198(2). - P. 92-99.
- 193 Kissinger P. Epidemiology and treatment of trichomoniasis // *Curr Infect Dis Rep*. - 2015. - №17. - P. 31.
- 194 Van Der Pol B. Clinical and laboratory testing for *Trichomonas vaginalis* infection // *J Clin Microbiol*. - 2016. - №54(1). - P. 7-12.
- 195 Glehn M.P., Sá L.C.E.F., Da Silva H.D.F., Machado E.R. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* in women of reproductive age at a family health clinic // *J Infect Dev Ctries*. - 2017. - №11(3). - P. 269-276.
- 196 Johnston V.J., Mabey D.C. Global epidemiology and control of *Trichomonas vaginalis* // *Curr Opin Infect Dis*. - 2008. - №21(1). - P. 56–64.
- 197 Garber G.E. The laboratory diagnosis of *Trichomonas vaginalis* // *Can J Infect Dis Med Microbiol*. - 2005. - №16. - P. 37-39.
- 198 Petrin D., Delgaty K., Bhatt R., Garber G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis* // *Clin Microbiol Rev*. - 1998. - №11(2). - P. 300-317.
- 199 Biomed Diagnostics. InPouch™ TV – *Trichomonas vaginalis* Test: A selective culture system for the diagnosis of human *Trichomonas vaginalis*. InPouch™ TV // *Insert Rev M*. - 2015. - №1. - P. 1-2.
- 200 Bachmann L.H., Hobbs M.M., Sena A.C. et al. *Trichomonas vaginalis* genital infections: Progress and challenges // *Clin Infect Dis*. - 2011. - №53, suppl 3. - P. 160-172.
- 201 Bosserman E.A., Helms D.J., Mosure D.J., Secor W.E., Workowski K.A. Utility of antimicrobial susceptibility testing in *Trichomonas vaginalis*-infected women with clinical treatment failure // *Sex Transm Dis*. - 2011. - №38(10). - P. 983-987.
- 202 Matini M., Maghsood A., Mohebbali M. et al. In vitro susceptibility of Iranian isolates of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole // *Iran J Parasitol*. - 2016. - №11(1). - P. 46-51.
- 203 Mabaso N., Tinarwo P., Abbai N. Lack of association between *Mycoplasma hominis* and *Trichomonas vaginalis* symbiosis in relation to metronidazole resistance // *Parasitol Res*. - 2020. - №119. - P. 4197-4204.
- 204 Rukasha I., Ehlers M.M., Kock M.M. Metronidazole antimicrobial drug resistance testing of *Trichomonas vaginalis* collected from women attending an anti-retroviral clinic, Pretoria, South Africa // *Sex Transm Infect*. - 2013. - №89, suppl 1. - P. 366.

- 205 Bouchemal K., Bories C., Loiseaub P.M. Strategies for prevention and treatment of *Trichomonas vaginalis* Infections // *Clin Microbiol Rev.* - 2017. - №30(3). - P. 811-825.
- 206 Alessio C., Nyirjesy P. Management of resistant trichomoniasis // *Curr Infect Dis Rep.* - 2019. - №21. - P. 31.
- 207 Secor W.E. *Trichomonas vaginalis*: Treatment questions and challenges // *Expert Rev Anti Infect Ther.* - 2012. - №10(2). - P. 107-109.
- 208 Carvalho N.S., Takimura M., Von Lisigen R., Freitas B. Fernandes C.E., Sá M.F. Tratado de ginecologia FEBRASGO Rio de Janeiro // Elsevier. Doençainflamatória pelvica.- 2019. - №1. - P. 287-296.
- 209 Нурадилова Д.М. Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы) // *Вестник КазНМУ.* - 2015. - №4. - С. 21-26.
- 210 Zhou X., Bent S.J., Schneider M.G., Davis C.C., Islan M.R., Forney L.J. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation independent methods // *Microbiology (Reading).* - 2004. - №150(8). - P. 2565–2573.
- 211 Srinivasan S., Hoffman N.G., Morgan M.T., Matsen F.A., Fiedler T.L., Hall R.W. et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria // *PLoS One.* - 2012. - №7(6). –P. 378-381.
- 212 Sharma H., Tal R., Clark N.A., Segars J.H. Microbiota and pelvic inflammatory disease // *Semin Reprod Med.* - 2014. - №32(1). - P. 43–49.
- 213 Smith S.B., Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology // *J Physiol.* - 2017. - №595. - P. 451-463.
- 214 Wallace Jeng Yang Chee, Shu Yih Chew, Leslie Thian Lung Than. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health // *Microb Cell Fact.* - 2020. - №19. - P. 203.
- 215 Ceccarani C., Foschi C., Parolin C., D'Antuono A., Gaspari V., Consolandi C., et al. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections // *Sci Rep.* - 2019. - №9. - P. 140-14.
- 216 De Seta F., Campisciano G., Zanotta N., Ricci G., Comar M. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis // *Front Microbiol.* - 2019. - №10. - P. 24-51.
- 217 Franzosa E.A., Hsu T., Sirota-Madi A., Shafquat A., Abu-Ali G., Morgan X.C. et al. Sequencing and beyond: integrating molecular ‘omics’ for microbial community profiling // *Nat Rev Microbiol.* - 2015. - №13. - P.360-372.
- 218 Hirata T., Osuqa Y., Hirota Y. et al. Expression of toll-like receptors 2, 3, 4, and 9 genes in the human endometrium during the menstrual cycle // *J Reprod. Immunol.* - 2006. - №74(1-2). - P. 53-60.
- 219 Aflatoonian R., Tuckerman E., Elliott S.Z. et al. Menstrual cycle-dependent changes os Toll-like receptors in endometrium // *Human Reprod.* - 2007. - №22(2). - P.586-593.

220 Johnson J.S., Spakowicz D.J., Hong B.Y., Petersen L.M., Demkowicz P., Chen L., et al. Evaluation of 16S rRNA gene sequencing for species and strain-level microbiome analysis // *Nat Commun.* - 2019. - №10. - P. 50-59.

221 Di Giulio D.B., Callahan B.J., McMurdie P.J., Costello E.K., Lyell D.J., Robaczewska A., et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy // *Proc, Natl Acad Sci USA.* - 2015. - №112. - P. 11060-11065.

222 Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S.K., McCulle S.L., et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2011. - №108, suppl 1. - P. 4680-4687.

223 Plummer E.L., Vodstrcil L.A., Fairley C.K., Tabrizi S.N., Garland S.M., Law M.G., et al. Sexual practices have a significant impact on the vaginal microbiota of women who have sex with women // *Sci Rep.* - 2019. - №9. - P. 197-199.

224 Savaris Ricardo F., Fuhrich Daniele G., Maissiat Jackson., Duarte Rui V., Ross Jonathan. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2020. - №8. - P. 19-23.

225 van de Wijgert J.H.H.M. The vaginal microbiome and sexually transmitted infections are interlinked: consequences for treatment and prevention // *PLoS Med.* - 2017. - №14. - P. 100-107.

226 Nuradilova D.M., Kaliyeva L.K., Vaitkiene D., Kalimoldayeva S.B., Dasibekov H.A., Zbigniew Omiotek, Malesca-Massalka Teresa. *Ureaplasma* spp. and *Mycoplasma hominis* in women of reproductive age with pelvic inflammatory disease // *Gulh Med J.* - 2019. - №61. - P. 1-5.

227 Nuradilova D.M., Kaliyeva L.K., Vaitkiene D., Kalimoldayeva S.B., Issenova S.Sh. Urogenital mixed infection in reproductive aged women with pelvic inflammatory disease // *Georgian Medical News.* - 2021. - №3. - P. 114-118.

228 Рыбальченко О.В. Ультраструктура микробных биопленок при межклеточных взаимоотношениях бактерий в сообществах // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* - 2014. - №14. - С.87-92.

229 Пинегин Б.В., Сараф А.А. Иммуномодуляторы в лечении инфекционно-воспалительных процессов урогенитального тракта // *Лечащий врач.* - 2008. - №3. - С.24-28.

230 Серов В.Н., Твердикова М.А., Вересова А.А. Иммуномодуляторы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // *РМЖ. Мать и дитя.* - 2011. - №20. - С. 12-18.

231 Доброхотова Ю.Э., Шадрова П.А. Новые возможности в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза с помощью иммуномодулирующей терапии // *РМЖ. Мать и дитя.* - 2021. - №2. - С. 149-154.

232 Камилова Н.М., Исламова Э.А., Алиева У.Г. Результаты клинических исследований препарата «Лавомакс» при лечении хронического сальпингоофорита // *Биомедицина.* - 2016. - №3. - С. 1-6.

233 Gow N.A.R., Hube B. Importance of the *Candida albicans* cell wall during commensalism and infection // *Curr Opin Microbiol.* - 2012. - №15. - P. 406-412.

234 Нурадилова Д.М. Современные методы диагностики урогенитальных инфекций у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Акушерство и гинекология и перинатология. - 2015. - №1(61). - С. 22-25.

235 Нурадилова Д.М., Калимолдаева С.Б., Калиева Л.К. Культуральный метод экспресс-диагностики урогенитальных микоплазм у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза // IInd International Scientific and Practical Conference "International Trends in Science and Technology". - Warsaw: Poland, 2018. - №4.- P.16-21.

236 Bethan Davies, Turner Katy M.E., Leung Stella, Nancy Yu B., Frølund Maria, Benfield Thomas, Blanchard James, Westh Henrik, Ward Helen. Comparison of the population excess fraction of Chlamydia trachomatis infection on pelvic inflammatory disease at 12-months in the presence and absence of chlamydia testing and treatment: Systematic review and retrospective cohort analysis // PLoS One.- 2017. - №12(2). - P. 171-551.

237 Breshears L.M., Edwards V.L., Ravel J., Peterson M.L. Lactobacillus crispatus inhibits growth of Gardnerella vaginalis and Neisseria gonorrhoeae on a porcine vaginal mucosa model // BMC Microbiol. - 2015.- №15. - P. 276.

238 Fabian Yuh Shiong Kong, Jane Simone Hocking. Treatment challenges for urogenital and anorectal Chlamydia trachomatis // BMC Infect Dis. - 2015. - №15. - P. 293.

239 Barrow R.Y., Ahmed F., Bolan G.A., Workowski K.A. Recommendations for providing quality sexually transmitted diseases clinical services// MMWR Recomm Rep. - 2020. - №68. - P. 17-39.

240 Thulkar Jyoti, Kriplani Alka, Agarwal Nutan. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis // Indian J Pharmacol. - 2012. - №44(2). - P. 243-245.

241 Bachmann Laura H., Hobbs Marcia M., Seña Arlene C., Sobel Jack D., Schwebke Jane R., Krieger John N., McClelland R. Scott, Workowski Kimberly A. Trichomonas vaginalis Genital Infections: Progress and Challenges // Clin Infect Dis. - 2011. - №53, suppl 3. - P. 160-172.

242 Нурадилова Д.М., Калимолдаева С.Б. Возможности коррекции показателей иммунологической реактивности у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Вестник КазНМУ. - 2017. - №4. - С. 456-459.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

АНКЕТА № _____

для выяснения факторов риска и комплекса жалоб у женщин, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза

Место проведения: г. Алматы, КазНМУ им. Асфендиярова, ГКП на ПХВ «Региональный диагностический центр»

Ф.И.О. заполнившего анкету _____

Дата анкетирования « ____ » _____ 20__ г.

I. Идентифицирующие данные

1.1 Ф.И.О. респондента _____

1.2 Пол 1- жен; 2-муж; _____

1.3 Дата рождения (число, месяц, год) _____

1.4 Возраст _____ лет

1.5 Национальность _____

1.6 Место работы _____

1.7 Место жительства респондента на момент опроса:

Республика _____ Область _____

Район _____ Город _____

Ул. _____ № дом _____

1.8 Контактные телефоны _____

Электронный адрес (e-mail) _____

II. Клинические данные (нужное подчеркнуть)

1. Жалобы: Нет, Есть: (уточните)

- боли внизу живота, в пояснице, характер болей – тянущие, ноющие, схваткообразные;

- боли во время полового акта: Нет; Да;

- выделения из половых путей – скудные, умеренные, обильные; слизистые, гнойные; с запахом, без запаха;

- зуд в области наружных половых органов; резь, жжение при мочеиспускании, частое мочеиспускание;

- на сыпь в области наружных половых органов, туловища, конечностей, слизистой полости рта;

- увеличение паховых лимфатических узлов

2. Анамнез настоящего заболевания:

- Продолжительность болезни _____

- Самолечение: Нет; Да (название лекарственных препаратов) _____

3. Анамнез жизни:

- Перенесенные заболевания – вирусные гепатиты В, С, ВИЧ, туберкулез, сахарный диабет, кожно-венерические, аутоиммунные, онкологические заболевания (указать какие) _____

- Хронические заболевания: Нет; Да (указать какие) _____

- Аллергические реакции в прошлом: Нет; Были (к лекарственным препаратам) _____
 - Вредные привычки: Нет; Да – курит, алкоголь, наркотики _____
 - Перенесенные операции: Нет; Да (указать какие, год) _____
 - _____
-
- Перенесенные гинекологические заболевания: Нет; Да (указать какие) _____

4. Сексуальный анамнез:

- Половая жизнь с _____ лет, в браке, вне брака;
 - Первая менструация с _____ лет, по _____ дней, через _____ дней, болезненные, безболезненные, регулярные, нерегулярные _____
 - Последние месячные _____
 - Количество беременностей _____, закончились: роды живым плодом _____
 - медикаментозных аборт, срок _____, немедикаментозных аборт, срок _____
 - самопроизвольных выкидышей (причина и срок) _____
-
- Наличие постоянного партнера: Нет; Да;
 - Количество половых партнеров _____
 - Контрацепция: Нет (сколько месяцев, лет) _____, Да (метод контрацепции, срок) _____
-

Ф.И.О. заполнившего анкету _____

/ _____ /
(подпись)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Акты внедрения

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ		
	НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
Кафедра акушерства и гинекологии	Акт внедрения	Редакция 1	
		Страница 1 из 1	

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы в Талгарской центральной районной больнице г. Талгар Алматинская область

Наименование предложения: «Схема эрадикации урогенитальных микст-инфекций у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза».

Работа включена из результатов научно-исследовательской работы на соискание ученой степени доктора PhD «Клинико-иммунологические аспекты хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста».

Форма внедрения – проведение семинара, мастер класса, подготовка на рабочем месте.

Ответственный за внедрение и исполнитель – докторант кафедры акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог Нурадилова Д.М.

Эффективность внедрения – медико-социальная.

Предложения, замечания учреждения осуществляющего внедрение – рекомендуется внедрить во всех акушерско-гинекологических учреждениях.

Сроки внедрения: 2020-2021 гг.

Председатель комиссии, директор
Талгарской ЦРБ



Дасибеков Х.А.

Члены:
(ответственные за внедрение по больнице)

Матжанова Н.Н.

Исполнитель, докторант кафедры
акушерства и гинекологии

Нурадилова Д.М.

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ		
	НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
Кафедра акушерства и гинекологии	Акт внедрения	Редакция I	
		Страница 1 из 1	

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы в Талгарской центральной районной больнице г. Талгар Алматинская область

Наименование предложения: Диагностика урогенитальных микст-инфекций с помощью культурального экспресс-теста «AF genital system», Liofilchem, Италия.

Работа включена из результатов научно-исследовательской работы на соискание ученой степени доктора PhD «Клинико-иммунологические аспекты хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста».

Форма внедрения – проведение семинара, мастер класса, подготовка на рабочем месте.

Ответственный за внедрение и исполнитель – докторант кафедры акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог Нурадилова Д.М.

Эффективность внедрения – медико-социальная.

Предложения, замечания учреждения осуществляющего внедрение – рекомендуется внедрить во всех акушерско-гинекологических учреждениях.

Сроки внедрения: 2020-2021 гг.

Председатель комиссии, директор
Талгарской ЦРБ

Члены:
(ответственные за внедрение по больнице)

Исполнитель, докторант кафедры
акушерства и гинекологии



Дасибеков Х.А.

Матжанова Н.Н.

Нурадилова Д.М.

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ	
	НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
Кафедра акушерства и гинекологии	Акт внедрения	Редакция 1
		Страница 1 из 1

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы в КГП на ПХВ «Городская клиническая больница» №4 г. Алматы

Наименование предложения: Диагностика урогенитальных микст-инфекций с помощью культурального экспресс-теста «AF genital system», Liofilchem, Италия.

Работа включена из результатов научно-исследовательской работы на соискание ученой степени доктора PhD «Клинико-иммунологические аспекты хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста».

Форма внедрения – проведение семинара, мастер класса, подготовка на рабочем месте.

Ответственный за внедрение и исполнитель – докторант кафедры акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог Нурадилова Д.М.

Эффективность внедрения – медико-социальная.

Предложения, замечания учреждения осуществляющего внедрение – рекомендуется внедрить во всех акушерско-гинекологических учреждениях.

Сроки внедрения: 2020-2021 гг.

Председатель комиссии, гл. врач
ГКБ №4

Члены:
(ответственный за внедрение по больнице)

Исполнитель, докторант кафедры
акушерства и гинекологии



Бейсенбеков С.З.

Смагулов А.М.

Нурадилова Д.М.

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАК НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д. АСФЕНДИЯРОВА»		
	Кафедра акушерства и гинекологии	Акт внедрения	Редакция 1 Страница 1 из 1

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы в КГП на ПХВ «Городская клиническая больница» №4 г. Алматы

Наименование предложения: «Схема эрадикации урогенитальных микст-инфекций у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза».

Работа включена из результатов научно-исследовательской работы на соискание ученой степени доктора PhD «Клинико-иммунологические аспекты хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста».

Форма внедрения – проведение семинара, мастер класса, подготовка на рабочем месте.

Ответственный за внедрение и исполнитель – докторант кафедры акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог Нурадилова Д.М.

Эффективность внедрения – медико-социальная.

Предложения, замечания учреждения осуществляющего внедрение – рекомендуется внедрить во всех акушерско-гинекологических учреждениях.

Сроки внедрения: 2020-2021 гг.

Председатель комиссии, гл. врач
ГКБ №4

Члены:
(ответственный за внедрение по больнице)

Исполнитель, докторант кафедры
акушерства и гинекологии



Бейсенбеков С.З.

Смагулов А.М.

Нурадилова Д.М.

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ	
	НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
Кафедра акушерства и гинекологии	Акт внедрения	Редакция 1
		Страница 1 из 1

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы в Городском центре репродукции человека г. Алматы

Наименование предложения: Диагностика урогенитальных микст-инфекций с помощью культурального экспресс-теста «AF genital system», Liofilchem, Италия.

Работа включена из результатов научно-исследовательской работы на соискание ученой степени доктора PhD «Клинико-иммунологические аспекты хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста».

Форма внедрения – проведение семинара, мастер класса, подготовка на рабочем месте.

Ответственный за внедрение и исполнитель – докторант кафедры акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог Нурадилова Д.М.

Эффективность внедрения – медико-социальная.

Предложения, замечания учреждения осуществляющего внедрение – рекомендуется внедрить во всех акушерско-гинекологических учреждениях.

Сроки внедрения: 2020-2021 гг.

/ Председатель комиссии, гл. врач
ГЦРЧ

Члены:
(ответственные за внедрение по центру)

Исполнитель, докторант кафедры
акушерства и гинекологии



Кошкимбаева Г.Д.

Джексенбиева А.Б.

Нурадилова Д.М.

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ» КЕАҚ		
	НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
Кафедра акушерства и гинекологии	Акт внедрения	Редакция 1	
		Страница 1 из 1	

АКТ
внедрения результатов научно-исследовательской работы в Городском центре репродукции человека г. Алматы

Наименование предложения: «Схема эрадикации урогенитальных микст-инфекций у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза».

Работа включена из результатов научно-исследовательской работы на соискание ученой степени доктора PhD «Клинико-иммунологические аспекты хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста».

Форма внедрения – проведение семинара, мастер класса, подготовка на рабочем месте.

Ответственный за внедрение и исполнитель – докторант кафедры акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог Нурадилова Д.М.

Эффективность внедрения – медико-социальная.

Предложения, замечания учреждения осуществляющего внедрение – рекомендуется внедрить во всех акушерско-гинекологических учреждениях.

Сроки внедрения: 2020-2021 гг.

/ Председатель комиссии, гл. врач
ГЦРЧ

Члены:
(ответственные за внедрение по центру)

Исполнитель, докторант кафедры
акушерства и гинекологии



Кошкимбаева Г.Д.

Джексенбиева А.Б.

Нурадилова Д.М.

ПРИЛОЖЕНИЕ В
Авторские свидетельства

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  **РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН**

СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ
№ 3717 от «30» мая 2019 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
НУРАЛДІЛОВА ДІНА МАКСАТОВНА, КАЛІМОЛЛАЕВА САЛТАНАТ БУЛАТОВНА, КАЛІЕВА ДІРА
КАББАСОВНА

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ
РЕАКТИВНОСТИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Дата создания объекта: 08.02.2019





Құжат түпнұсқасын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Оспанов Е.К.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 24887 от «8» апреля 2022 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
НУРАДИЛОВА ДИНА МАКСАТОВНА

Вид объекта авторского права: **произведение литературы**

Название объекта: **Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщины репродуктивного возраста**

Дата создания объекта: **11.01.2020**



Құжат тұлғасқалығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

А.Естаев

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 24888 от «8» апреля 2022 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
НУРАДИЛОВА ДИНА МАКСАТОВНА

Вид объекта авторского права: произведение литературы

Название объекта: ВЛИЯНИЕ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ МИКО- И УРЕАПЛАЗМ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ
ЖЕНЩИН С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Дата создания объекта: 05.05.2020



Құжат түпнұсқасын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

А.Естаев

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 24889 от «8» апреля 2022 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
НУРАДИЛОВА ДИНА МАКСАТОВНА

Вид объекта авторского права: произведение литературы

Название объекта: ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИИ CHLAMYDIA
TRACHOMATIS У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Дата создания объекта: 25.09.2020



Құжат түпнұсқалығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

А.Естаев