

Иммунотерапия в комплексном лечении рецидивирующих бактериальных инфекций уrogenитального тракта

А.М.Соловьев✉

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉doctorsolovyov@mail.ru

В статье обобщены литературные данные и собственный опыт применения иммунотерапии при рецидивирующих инфекциях уrogenитального тракта и ассоциированных с ними заболеваниях. Приводятся данные о распространенности, социальной значимости, частоте и причинах рецидивов, дана химическая и иммунофармакологическая характеристика препарата Полиоксидоний®, схемы его применения. Представлены результаты собственных исследований и работы других авторов об использовании Полиоксидония в комплексном лечении инфекционной патологии уrogenитального тракта. Даны рекомендации по иммунотропной терапии, нацеленной на преодоление рецидивов, и заключение об эффективном применении для этого препарата Полиоксидоний®.

Ключевые слова: инфекции уrogenитального тракта, рецидивы, иммунотерапия, Полиоксидоний.

Для цитирования: Соловьев А.М. Иммунотерапия в комплексном лечении рецидивирующих бактериальных инфекций уrogenитального тракта. Consilium Medicum. 2017; 19 (6): 43–52. DOI: 10.26442/2075-1753_19.6.43-52

Original research

Immunotherapy in combination treatment of bacterial genitourinary tract infections

A.M.Solovev✉

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

✉doctorsolovyov@mail.ru

Abstract

The article summarizes the published literature and personal experience on using immunotherapy in treatment of relapsing genitourinary tract infections and associated diseases. The article presents data on incidence, social significance, frequency and causes of relapses. Chemical and immunopharmacological characteristics and dosing regimen of Polyoxidonium are also discussed. The results of personal investigations and of other authors' studies of using Polyoxidonium in combination therapy for genitourinary tract infections are presented and recommendations on using immunotherapy are given. The author concludes that Polyoxidonium® is effective in genitourinary tract infections treatment.

Key words: genitourinary tract infections, relapses, immunotherapy, Polyoxidonium.

For citation: Solovev A.M. Immunotherapy in combination treatment of bacterial genitourinary tract infections. Consilium Medicum. 2017; 19 (6): 43–52. DOI: 10.26442/2075-1753_19.6.43-52

Инфекционная патология уrogenитального тракта: распространенность, социальная значимость, этиология, частота и причины рецидивов

Несмотря на снижение в Российской Федерации заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), в целом наблюдается повышение частоты вялотекущих, упорно рецидивирующих инфекций уrogenитального тракта, а также связанных с ними инфекционно-воспалительных заболеваний, таких как хронический пиелонефрит, простатит, цистит, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) [1–3].

В этиологической структуре инфекций уrogenитального тракта основные роли принадлежат как облигатным патогенам – *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*, так и условно-патогенной флоре – *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. Причина рецидивирующего течения чаще всего кроется в развитии антибиотикорезистентности у микроорганизмов и функциональных нарушениях иммунной системы макроорганизма. Снижение факторов местной противоинфекционной защиты, изменение реактивности организма, регистрируемые при ИППП, ведут к длительной персистенции инфекционных агентов, хронизации и рецидивированию воспалительных процессов в мочеполовых путях [4, 5]. Это обуславливает необходимость применения при таких заболеваниях иммунотропного лечения, восстанавливающего адекватное функционирование иммунной системы [6–9].

Среди других проблем следует отметить часто встречающуюся неадекватность этиотропной терапии, которая может способствовать хроническому и осложненному течению уrogenитальных инфекций [10, 11]. Лечение больных с рецидивирующими уrogenитальными инфекциями представляет для врача наиболее сложную задачу, так как в этих случаях неоднократное применение иногда даже нескольких терапевтических методов не приводит к элиминации возбудителя и клиническому излечению.

Среди уrogenитальных инфекций, вызванных патологическими агентами бактериальной природы, наибольшее распространение имеет хламидийная инфекция [1].

В мире ежегодно регистрируется около 89 млн больных уrogenитальным хламидиозом [12]. В России уровень заболеваемости уrogenитальной хламидийной инфекцией в 2015 г. составил 41,3 на 100 тыс. населения [1]. Социально значимым является то, что уrogenитальный хламидиоз, чаще встречаясь у молодых людей, преимущественно у женщин, служит причиной бесплодия у 17–20% супружеских пар [13, 14].

Одной из причин рецидивирующего течения уrogenитальной хламидийной инфекции может являться персистенция *C. trachomatis* в организме человека. Образование персистирующих форм хламидий сопровождается снижением метаболической активности микроорганизмов, отсутствием их размножения, длительным сохранением в клетках-мишенях атипичных включений, содержащих не-

развивающиеся ретикулярные тельца *C. trachomatis*, резистентные к антибиотикам [15].

Одна из ведущих ролей среди возбудителей воспалительных заболеваний урогенитального тракта принадлежит микроорганизмам семейства *Mycoplasmataceae*. Их этиологическая роль в развитии ВЗОМТ у женщин, бесплодия, неблагоприятных исходов беременности является доказанной [16–20]. По данным разных авторов, распространенность микоплазменных инфекций составляет от 10 до 40% [20–22]. Проведение антибактериальной терапии, приводящее к клиническому благополучию, часто не приводит к элиминации возбудителя, а лишь способствует переходу острой формы инфекции в латентную [22–24]. Генитальные микоплазмы оказывают также цитотоксическое действие на лимфоциты, способны подавлять их пролиферацию и активацию НК-клеток, повреждать нейтрофилы, снижать уровень интерферонов [25]. Течение и прогноз урогенитальных инфекций, вызванных микоплазмами, нередко зависит от качественного и количественного состава ассоциантов, а также особенностей воздействия инфекционного процесса на факторы врожденного иммунитета [23, 25, 26].

Воспалительные заболевания женских половых органов занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии, составляют 60–65% и по-прежнему остаются одной из наиболее актуальных проблем, имеющих не только медицинское, но и социальное значение (Л.П.Сизякина, 2010). Термин ВЗОМТ объединяет весь спектр воспалительных процессов в верхних отделах женских половых органов.

Хронический рецидивирующий эндометрит (ХРЭ) – одно из проявлений ВЗОМТ, встречается у женщин преимущественно в репродуктивном возрасте и ведет к нарушению менструальной, секреторной и генеративной функций. Частота ХРЭ, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах – от 0,2 до 66,3%, в среднем составляя 14% [27]. Среди женщин репродуктивного возраста, страдающих циклическими нарушениями менструальной функции, частота данного заболевания составляет 53,2% [27].

Тенденцию к увеличению частоты ХРЭ многие авторы связывают с широким использованием внутриматочных спиралей, ростом числа искусственных абортов, изменениями в этиологии воспалительных заболеваний матки и придатков [27]. Частыми осложнениями данного воспалительного заболевания являются осложненное течение беременности, родов и послеродового периода, а также вторичное бесплодие и привычное невынашивание беременности. В последнее время отмечается увеличение числа малосимптомных и асимптомных форм эндометрита, склонность к хроническому и длительному течению с частыми рецидивами, быстрому развитию осложнений [27].

Хронический цистит (ХЦ) – одно из самых распространенных урологических заболеваний, встречающееся наиболее часто у женщин [28]. По данным отечественных и зарубежных авторов, на долю ХЦ приходится около 19% от всех нозологических форм заболеваний мочеполовой сферы [29–32]. Заболеваемость циститом у женщин в РФ составляет 26–36 млн случаев в год, или 0,5–0,7 эпизодов заболеваний на 1 женщину в год [28, 29]. Обострение цистита в течение 6 мес после возникновения первичного эпизода возникает примерно у 1/3 больных [33, 34].

Роль ИППП в этиологии циститов у женщин несомненна [3, 5, 29, 34, 35]. Опубликованы исследования об ассоциации *C. trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* и *M. genitalium* с ХЦ и интерстициальным циститом у женщин [36, 37]. Хламидийная и микоплазменная инфекции способны играть значительную роль в развитии цистита за счет собственных факторов патогенности и ослабления врожденного иммунитета слизистых оболочек [30, 32, 34].

В последнее время придается большое значение роли иммунных нарушений системного и местного характера, которые часто становятся причиной хронизации инфекционных процессов и развития резистентности к общепринятой терапии [50]. В современных исследованиях отмечается, что у больных хроническими инфекциями имеются нарушения иммунитета, проявляющиеся в угнетении как клеточного, так и гуморального его звеньев, а также факторов неспецифической защиты [7, 15, 40, 51]. Снижение факторов местной противoinфекционной защиты, изменение реактивности организма, регистрируемые при ИППП, ведут к длительной персистенции инфекционного агента, хронизации и рецидивированию воспалительных процессов [4, 5].

Изучение параметров иммунной системы не всегда возможно в условиях рутинной практики, в связи с чем при наличии хронического инфекционно-воспалительного процесса возможно назначение иммуномодулирующих препаратов даже в том случае, если иммунодиагностические исследования не проводились [40, 50].

Таким образом, совершенствование способов терапии рецидивирующих урогенитальных инфекций, позволяющих повысить эффективность лечения, может заключаться в применении иммуотропного лечения. Проведено множество исследований различных иммуномодуляторов с целью разработки тактических подходов, основанных на клинико-иммунологических показателях, позволяющих выбрать оптимальный способ ведения пациентов. Среди хорошо изученных препаратов, удобных и безопасных при применении, позволяющих существенно повысить эффективность лечения рецидивирующих форм урогенитальных инфекций и ассоциированных с ними заболеваний, – иммуномодулятор Полиоксидоний®.

Полиоксидоний® – иммуномодулятор с широким спектром иммуотропного действия: химическая структура, иммунофармакологические свойства, способы применения

Препарат Полиоксидоний® представляет собой сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбокситил)-1,4-этиленпиперазиний бромид (азоксимера бромид), состоящий из 1 тыс. элементарных звеньев. Препарат взаимодействует с внешней мембраной клеток иммунной системы. На уровне клеточной поверхности формируется сигнал, запускающий физиологическую реакцию клетки в ответ на экзогенный полимер. Сигналом являются ионные токи и, в частности, входящие в клетку токи ионов Ca⁺⁺. Они инициируют цепь внутриклеточных реакций, активирующих нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты. В ответ на такое внешнее воздействие макрофаги и нейтрофилы более активно захватывают и процессируют чужеродные антигены, интенсивно удаляют из кровотока иммунные комплексы, усиленно продуцируют цитокины и интерфероны, эффективнее элиминируют возбудителей заболеваний. Все эти клеточные события приводят к значительной активации иммунной системы, повышают эффективность ее реагирования на чужеродные антигены, усиливают как продукцию специфических антител, так и клеточные иммунные реакции, что проявляется в повышении способности антиген-неспецифических Т-киллеров уничтожать клетки, зараженные внутриклеточными возбудителями: вирусами, микоплазмами, хламидиями.

Препарат Полиоксидоний® обладает способностью значительно повышать интенсивность антителообразования в ответ на чужеродные антигены различной природы. Кроме того, он стимулирует реакции антителообразования независимо от генетически детерминированной способности данного организма к иммунному ответу на данный антиген, повышает иммунную резистентность организма в отношении различных инфекций, оказывает неспецифиче-

Таблица 1. Схемы антибиотикотерапии больных РУГХ

Антибиотик	Число больных		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Доксициклин по 0,1 г 2 раза в сутки, 10 дней (1-й прием – 0,2 г)	27	12	9
Офлоксацин: по 0,2 г 2 раза в сутки, 10 дней (1-й прием – 0,2 г)	12	6	7
Азитромицин: 1-й день – 1,0 г, 2–5-й дни по 0,5 г	27	12	6
Рокситромицин: по 0,15 г 2 раза в сутки, 10 дней	22	9	9
Всего	88	39	31

ское защитное действие от широкого спектра патогенов, основанное на стимуляции иммунитета макроорганизма [38–40]. Препарат Полиоксидоний® активирует миграцию подвижных макрофагов тканей, их способность фагоцитировать и переваривать патогенные бактерии, повышает адгезионную активность полиморфноядерных лейкоцитов и их способность вырабатывать активные формы кислорода при контакте с опсонизированными фрагментами микроорганизмов, повышает эффективность кооперативного взаимодействия Т и В-лимфоцитов в реакциях антителиобразования в ответ на чужеродные антигены. В отсутствие антигенного стимула Полиоксидоний® не индуцирует поликлонального превращения В-лимфоцитов в плазматические клетки. Препарат не нарушает естественных механизмов торможения иммунных реакций, не истощает резервных возможностей кроветворной системы [38, 39]. Как следствие, применение Полиоксидония даже у здоровых людей с нормальными показателями иммунного статуса не приводит к изменению клеточного состава периферической крови. Активирующее действие Полиоксидония на фагоциты крови было сравнено с эффектами интерферона γ , известного своим активирующим влиянием на фагоциты и имеющего очень большое значение при урогенитальных инфекциях. Установлено, что оба иммуномодулятора индуцируют в фагоцитах сходные изменения активности миелопероксидазы и кислой фосфатазы. Таким образом, препарат Полиоксидоний® прямо или опосредованно активирует важнейшие звенья иммунной системы.

Детоксицирующее действие Полиоксидония связано с особенностями его химической структуры – в длинной (1 тыс. элементарных звеньев) полимерной цепи имеется большое количество N-оксидных групп, которые обеспечивают высокую адсорбционную способность полимера в отношении как растворимых токсических веществ, так и микрочастиц. Антиоксидантные свойства препарата проявляются в способности нейтрализовать свободные радикалы, предотвращая их повреждающее действие на ткани и снижая остроту воспалительного процесса [41, 42].

Препарат разработан в ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России (рег. №96/302/9 от 04.07.96 г.).

Для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта препарат Полиоксидоний® можно применять парентерально, ректально или вагинально. Согласно инструкции по применению препарат назначают внутримышечно по 6 мг 1 раз в сутки ежедневно, через день или 1–2 раза в неделю, в зависимости от диагноза и тяжести заболевания, курсом не менее 10 инъекций. В форме суппозиториев препарат Полиоксидоний® применяют ректально или вагинально по 12 мг 1 раз в сутки ежедневно в течение 3 дней, затем – через день, курс лечения – 10 суппозиториев.

Результаты применения Полиоксидония в комплексной терапии рецидивирующих заболеваний урогенитального тракта

Лечение рецидивирующих форм хламидийной инфекции

Нами были обследованы 158 больных рецидивирующим урогенитальным хламидиозом (РУГХ) [7, 15, 49]. Причи-

ной рецидивирования урогенитальной хламидийной инфекции у всех 158 пациентов (мужчин – 104, женщин – 54) являлось наличие персистирующих форм хламидий, подтвержденное культуральным методом.

Иммунологические исследования показали, что различные нарушения иммунного статуса встречались примерно у 75% больных РУГХ [43, 49]. Обнаруженные иммунные нарушения были вариабельны, но у каждого из этих больных выявили снижение относительно нижней границы ВОЗ хотя бы одного параметра иммунной системы. В целом у 25% больных выявили снижение относительно нижней границы ВОЗ количества CD3+ и CD16+-клеток, у 30% больных – количества CD8+ и HLA DR+-клеток, а также уровня иммуноглобулина (Ig) G, у 50% – CD4+-клеток, у 75% больных – количества CD72+ и CD21+-клеток. Выявленные изменения свидетельствовали о недостаточности как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. По сравнению с контрольной группой у больных наблюдалось статистически достоверное снижение относительных и абсолютных показателей естественных киллеров (CD16+), HLA DR-клеток, В-клеток (CD72+ и CD21+).

Основными лечебными мероприятиями в терапии РУГХ было назначение антибиотиков с противохламидийной активностью и иммуномодулятора Полиоксидоний®. Мы избрали 3 варианта терапевтической тактики.

Первая группа – при выявлении признаков недостаточности иммунной системы и признаков воспаления урогенитального тракта (уретрит, цервицит) больным назначали комбинированное лечение – препарат Полиоксидоний® в сочетании с антибиотиком (n=88); табл. 1.

Вторая группа – при выявлении признаков воспаления урогенитального тракта (уретрит, цервицит) и отсутствии иммунологических нарушений назначали только антибиотик (см. табл. 1) без иммуномодулирующего лечения (n=39).

Третья группа – контрольная, у больных имелись признаки недостаточности иммунной системы и признаки воспаления урогенитального тракта (уретрит, цервицит). Им назначали другие иммуномодуляторы в зависимости от типа иммунных нарушений в сочетании с антибиотиком (n=31); табл. 1.

Препарат Полиоксидоний® назначали по 6 мг внутримышечно 1 раз в сутки, первые 3 инъекции проводили ежедневно, затем 3 инъекции через день, остальные инъекции 2 раза в неделю, всего на курс 10 инъекций. После 4-й инъекции начинали курс антибактериальной терапии. На разработанный нами способ применения Полиоксидония при хламидийной инфекции получен патент (№2173156 от 16.05.2000).

В 1-й группе до лечения жалобы предъявляли 62 (70,45%) больных, после лечения жалобы сохранялись у 4 (4,55%). При контрольном клиническом обследовании ни у одного больного не выявили признаков воспаления урогенитального тракта (до лечения такие признаки имелись у всех 100% пациентов), т.е. у всех больных констатировали клиническое выздоровление (рис. 1).

Во 2-й группе до лечения жалобы предъявляли большинство больных – 35 (89,74%, 26 мужчин и 9 женщин) из 39, после лечения жалобы сохранялись у 1/4 больных – 9 (23,08%, 6 мужчин и 3 женщины). В результате проведен-

Возбудитель	Число больных, n	%
<i>C. trachomatis</i> (изол.)	11	15,7
<i>Chlamydia</i> spp. + кокковая флора	12	17,2
<i>Chlamydia</i> spp. + <i>E. coli</i>	5	7,2
<i>Chlamydia</i> spp. + кокковая флора + <i>Candida</i> spp.	4	5,7
<i>Chlamydia</i> spp. + <i>Candida</i> spp.	3	4,3
<i>M. hominis</i>	6	8,6
<i>U. urealyticum</i>	5	7,2
Микоплазменная (уреаплазменная) инфекция + кокковая флора	3+3	8,6
Кокковая флора	10	14,3
<i>E. coli</i> и другая грамотрицательная флора	6	8,6

ного лечения уменьшилось количество жалоб на «рези при мочеиспускании», «выделения из половых путей». Практически не изменилось число больных с жалобами на «дискомфорт в урогенитальном тракте». Контрольное клиническое обследование показало признаки манифестного уретрита у 3 (10,34%) мужчин, а признаки эндоцервицита у 2 (20%) женщин. Таким образом, если до лечения у всех 100% больных этой группы были клинические признаки воспаления урогенитального тракта, то после лечения таких больных было 5 (12,82%); см. рис. 1.

В 3-й группе до лечения жалобы предъявляли 28 (90,32%) пациентов (15 мужчин и 13 женщин), после окончания курса терапии жалобы сохранялись у 4 (12,90%) пациентов (3 мужчин и 1 женщина). При контрольном исследовании признаки воспаления урогенитального тракта сохранялись у 2 (12,5%) мужчин, у женщин в 100% было зарегистрировано клиническое выздоровление (см. рис. 1).

Контрольное обследование дало следующие итоговые показатели эффективности лечения: 1-я группа – хламидий не обнаружили у 74 из 88 больных – 84,1%, 2-я группа – хламидий не обнаружили у 30 из 39 больных – 76,9%, 3-я группа – хламидий не обнаружили у 21 из 31 больных – 67,7% (см. рис. 1). Таким образом, наибольшей эффективности лечения достигли при сочетанном использовании Полиоксидония и антибиотиков. Эти результаты оказались статистически достоверными по сравнению с показателями эффективности лечения с применением традиционных иммуномодуляторов ($p < 0,05$).

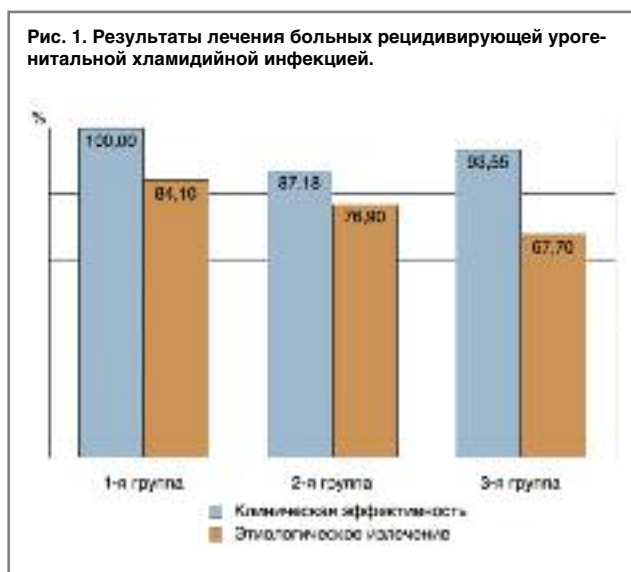
Исследование эффективности Полиоксидония в лечении хронического уретропростатита, ассоциированного с ИППП

В исследование были включены 70 мужчин с хроническим уретропростатитом [44]. Пациенты были разделены на 2 сопоставимые группы в зависимости от применяемых методов лечения. Первая группа больных с хроническим уретропростатитом (n=35) получала комбинированное лечение с применением антибактериального препарата (доксидин, офлоксацин) в течение 14 дней и иммуномодулятора Полиоксидоний®. Препарат назначали внутримышечно по 6 мг первые 3 инъекции ежедневно, еще 7 инъекций через день, курс – 10 инъекций. Больные 2-й группы (n=35) в течение 14 дней получали только антибактериальный препарат.

Всем пациентам проводились микроскопическое, бактериологическое и молекулярно-биологическое исследования отделяемого и соскобов из уретры, секрета предстательной железы, исследование на хламидийную инфекцию методами прямой иммунофлюоресценции и культуры клеток (табл. 2).

В ходе иммунологического обследования у 71,4% больных отмечалось увеличение общей популяции Т-лимфоцитов, у 62,8% – снижение иммунорегуляторного индекса.

Рис. 1. Результаты лечения больных рецидивирующей урогенитальной хламидийной инфекцией.



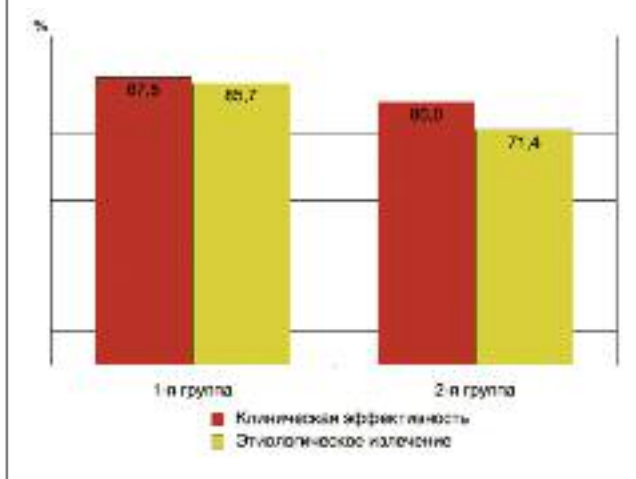
Количество наивных форм в популяции хелперов было снижено у 82,8%, в популяции цитолитических Т-лимфоцитов – у 80%, низкие показатели активности цитолитических Т-лимфоцитов были зафиксированы у 90% пациентов. Также было установлено снижение содержания перфорина в НК-клетках у 91,4% больных, количества НК-клеток с умеренной цитолитической активностью – у 44,3%, фагоцитарного индекса – у 45,7%, показателей спонтанной хемилюминесценции фагоцитов – у 91,4% пациентов. Кроме того, наблюдались высокие функциональные ответы фагоцитов на зимозан и формилмурамилацетат.

Обращает на себя внимание выраженная положительная клиническая динамика в 1-й группе больных. После проведенного лечения жалобы отсутствовали у 33 (94,3%) больных, у 2 (5,7%) пациентов отмечалось уменьшение клинической симптоматики. Клинические признаки воспаления были купированы у 31 (87,5%) больного, у 4 пациентов сохранялись объективные признаки воспаления урогенитального тракта (рис. 2).

Во 2-й группе у 6 (17,1%) больных сохранялась субъективная симптоматика, 29 (82,9%) пациентов жалоб после лечения не предъявляли. Клинические признаки воспаления отсутствовали у 28 (80%) больных, у 7 (20%) – сохранялись (см. рис. 2).

По результатам контрольных обследований были получены следующие итоговые показатели микробиологической эффективности лечения больных: в 1-й группе патологических возбудителей не обнаружено у 30 (85,7%) из 35 больных, во 2-й группе – у 25 (71,4%) из 35 больных (см. рис. 2). Таким образом, наибольшая эффективность

Рис. 2. Результаты лечения больных хроническим уретропростатитом.



лечения больных хроническим уретропростатитом была достигнута в 1-й группе в результате комплексной терапии антибактериальными препаратами и иммуномодулятором Полиоксидоний®.

Исследование эффективности Полиоксидония в лечении цервицитов и уретритов, ассоциированных с микоплазменной инфекцией, у женщин репродуктивного возраста

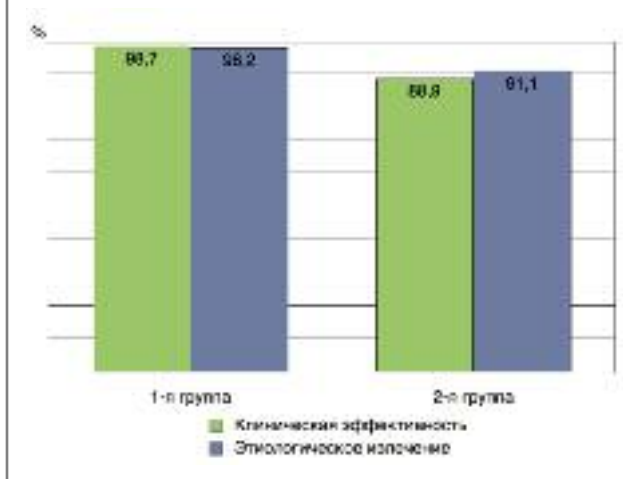
В исследование включили 102 женщины в возрасте от 18 до 36 лет, средний возраст $27,7 \pm 0,3$ года [45].

Клинически было выявлено: у 74 (72,5%) пациенток – цервицит, у 16 (15,6%) – эктопия шейки матки, у 64 (62,7%) – уретрит. При исследовании материала из урогенитального тракта методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у всех пациенток был выявлен как минимум один представитель рода микоплазм: *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *U. parvum*.

Изучение факторов местного иммунитета во влагалищной жидкости и цервикальной слизи позволило установить статистически достоверное снижение показателей IgA и sIgA, лизоцима, лактоферрина и дефензинов, увеличение IgG по сравнению с аналогичными параметрами здоровых лиц.

Все пациентки были разделены на 2 группы. Первую группу составили женщины (n=57), которым в дополнение к антибактериальной терапии доксициклином моногидрат по 100 мг 2 раза в день (10 дней) был назначен препарат

Рис. 3. Результаты лечения больных микоплазменной инфекцией.



Полиоксидоний® в форме суппозитория по следующей схеме: по 12 мг интравагинально ежедневно в течение 10 дней. Вторая группа пациенток (n=45) получала только антибактериальную терапию доксициклином. Заключительное контрольное обследование через 3 мес показало, что в 1-й группе этиологическая эффективность достигнута у 56 (98,2%) пациенток, клинические признаки воспаления выявлены лишь у 1 (1,3%) пациентки (рис. 3). Во 2-й группе этиологическая эффективность составила 91,1% (41 из 45 больных), клинические признаки воспаления сохранялись у 5 (11,1%) женщин (см. рис. 3). Таким образом, наибольшего клинического и микробиологического эффекта удалось добиться в результате включения в комплексное лечение иммуностимулирующего препарата – Полиоксидония (различия между группами по терапевтическому эффекту были статистически достоверными, $p < 0,05$).

Исследование эффективности Полиоксидония в лечении рецидивирующих заболеваний урогенитального тракта, вызванных смешанной патогенной и условно-патогенной флорой, у женщин

Проведено обследование и лечение 34 пациенток в возрасте от 16 до 39 лет с рецидивирующими урогенитальными инфекциями [47]. Длительность заболевания составила от 6 мес до 5 лет.

При микробиологическом исследовании обнаружены *U. urealyticum* у 66,6% больных, *C. trachomatis* – у 30,5%,

Рис. 4. Результаты лечения женщин с рецидивирующими инфекциями урогенитального тракта.

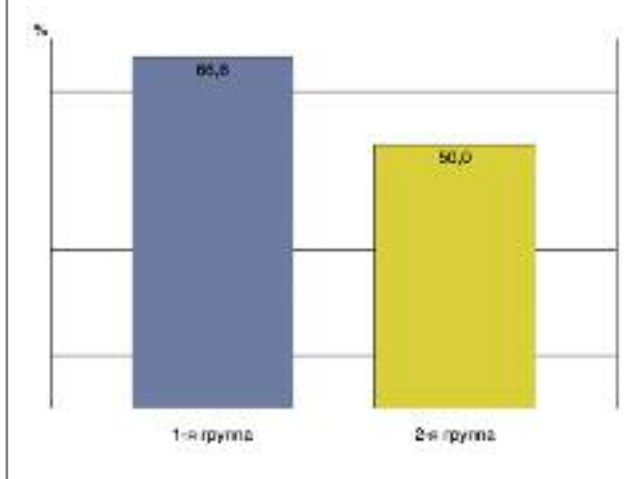
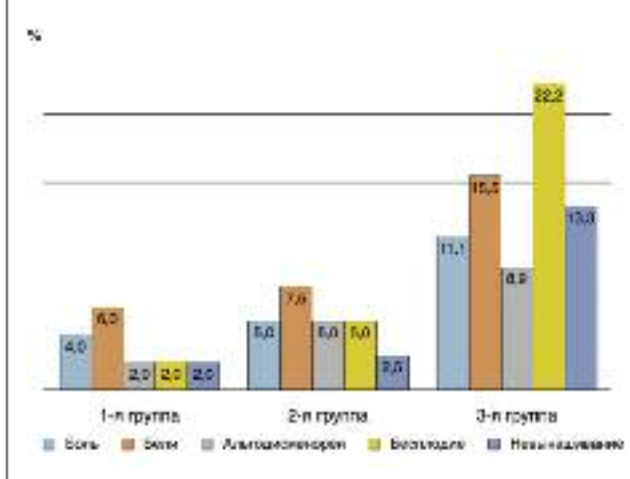


Рис. 5. Клинические проявления у пациенток с ХРЭ после лечения.



M. hominis – у 36,1%. У большинства больных микроорганизмы выявляли в виде микробных ассоциаций.

Все больные неоднократно получали антибактериальную терапию с нестойким эффектом. В зависимости от схемы лечения пациенток разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 18 женщин, получавших дополнительно к антибактериальной терапии (офлоксацин по 200 мг 2 раза в день) иммуностропное лечение Полиоксидонием интравагинально в виде свечей по 12 мг через день (на курс 10 свечей). Вторую группу составили 16 женщин, получавших только указанный антибиотик.

После проведенного лечения уменьшение количества выделений из половых путей отмечали у 15 (83%) женщин 1-й группы и 11 (68%) пациенток 2-й группы; зуда и жжения в области вульвы – у 6 (37%) и 3 (18%) обследованных соответственно; исчезновения дизурических расстройств – у всех больных.

По данным микробиологического исследования, этиологического излечения удалось добиться у 66,6% женщин 1-й группы и 50% пациенток 2-й группы (рис. 4). Кроме этого, при микроскопии вагинальных мазков через 1,0–1,5 мес после окончания лечения у 9 (50%) пациенток 1-й группы регистрировали увеличение титров лактобацилл, тогда как у всех пациенток 2-й группы обнаружены низкие титры лакто- и бифидобактерий.

Таким образом, назначение Полиоксидония привело не только к более высокому показателю этиологического излечения, но и к созданию условия для нормализации биоценоза влагалища.

Исследование эффективности Полиоксидония в лечении рецидивирующих ВЗОМТ

Для анализа использовались результаты обследования и лечения 135 пациенток в возрасте 20–45 лет с ХРЭ [27]. В зависимости от проводимой терапии все обследованные были разделены на 3 группы: 1-я (50 женщин) – антибактериальная терапия + Полиоксидоний® в виде вагинальных свечей (12 мг ежедневно в течение 10 дней); 2-я (40 женщин) – Полиоксидоний® в качестве монотерапии в виде вагинальных свечей (12 мг ежедневно в течение 10 дней); 3-я (45 женщин) – только антибактериальная терапия.

Анализ результатов лечения показал, что положительная динамика, выражавшаяся в значительном уменьшении или полном исчезновении клинических симптомов ХРЭ, в 1-й группе наблюдалась на 2–3-й день, во 2-й группе – на 4–6-й день, а в 3-й группе – на 5–7-й день от начала терапии.

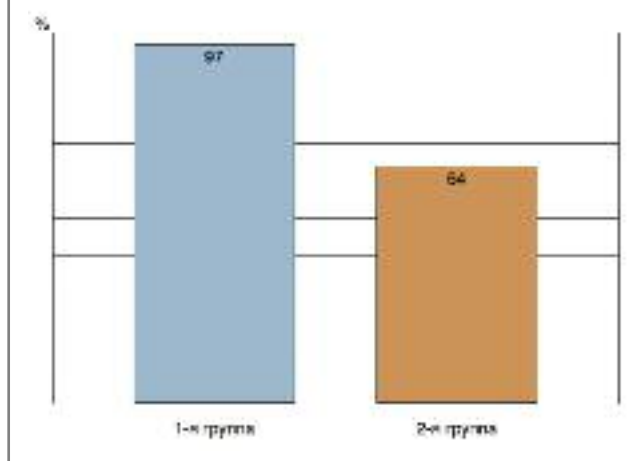
Полное исчезновение болевого синдрома отмечалось у 96% больных 1-й группы на 3–4-е сутки от начала лечения, у 95% больных 2-й группы на 5–7-е сутки от начала лечения и у 88,9% пациенток 3-й группы на 8–9-е сутки (рис. 5).

При анализе динамики количества белей у больных ХРЭ было установлено, что на фоне комплексной терапии Полиоксидонием на 3–4-е сутки от начала лечения этот симптом сохранялся у 6% пациенток, на фоне монотерапии Полиоксидонием – у 7,5%, а при стандартной терапии – у 15,5% (см. рис. 5). Альгодисменорея, наблюдавшаяся до лечения в среднем у 29,6% больных ХРЭ, сохранялась после комплексной терапии у 2% пациенток, на фоне монотерапии Полиоксидонием – у 5%, а при использовании стандартной схемы лечения – у 8,9% женщин (см. рис. 5).

На фоне комплексной терапии было отмечено значительное уменьшение дизурических нарушений в 12,5 раза, при монотерапии – в 3,3 раза, в группе пациенток со стандартным лечением этот показатель практически не изменился.

Вторичное бесплодие у больных ХРЭ в приведенном исследовании отмечалось в 25% случаев. При анализе репродуктивного анамнеза в течение 3 лет после окончания лечения было обнаружено восстановление репродуктивной функции: на фоне комплексной терапии Полиоксидонием – вторичное бесплодие сохранялось лишь у 2% жен-

Рис. 6. Клинико-лабораторные показатели эффективности лечения больных ВЗОМТ.



щин; при использовании монотерапии Полиоксидонием – у 5% пациенток; при использовании стандартной терапии – у 22,2% (см. рис. 5). Привычное невынашивание, составлявшее до лечения в среднем 14,1%, в 1-й группе сократилось до 2,0%, во 2-й – до 2,5%, в 3-й группе осталось без изменений – 13,3% (см. рис. 5).

В другом исследовании, посвященном проблеме терапии ВЗОМТ, было проведено обследование и лечение 58 женщин с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки в фазе обострения [46].

В анамнезе у всех пациенток было от 1 до 8 аборт, у 28 (48%) – от 1 до 3 родов. Микробиологическое исследование установило высокую частоту обнаружения в цервикальном канале и полости матки *C. trachomatis* – у 32 (55,2%) пациенток. Часто выявлялась *E. coli* – у 13 (22,4%), *U. urealyticum* – у 12 (20,7%), *Staphylococcus* spp. – у 14 (24,1%). Ассоциация микроорганизмов диагностирована у 48 (82,8%) больных.

Первую группу составили 30 пациенток, которым для лечения назначили комплексную терапию антибактериальным препаратом спарфлоксацином (400 мг в 1-е сутки, далее 200 мг перорально) и иммуностропным препаратом Полиоксидоний® в виде суппозитивов (по 12 мг интравагинально ежедневно в течение 10 дней).

Вторую группу составили 28 пациенток, которые получали только антибактериальную терапию спарфлоксацином в аналогичных 1-й группе дозировках.

В 1-й группе уже на 2-е сутки лечения нормализовалась температура тела у 6 (20%) пациенток, на 3–4-е сутки терапии наблюдали положительную динамику со стороны как общего самочувствия больных, так и данных объективных исследований: уменьшались проявления интоксикации и болевого синдрома у 15 (50%) пациенток, исчезали патологические выделения из половых путей (кровянистые выделения, бели) у 10 (34%) пациенток, в общем анализе крови уменьшались лейкоцитоз и палочкоядерный нейтрофильный сдвиг у 5 (17%) пациенток, которые к концу лечения полностью исчезли. При гинекологическом исследовании динамика к нормализации отмечена на 4–5-е сутки у 15 (50%) пациенток. Улучшение ультразвуковой картины отмечено на 5-е сутки у 14 (47%) пациенток. В то же время во 2-й группе самочувствие больных улучшилось лишь на 4–5-е сутки. Нормализация температуры тела произошла у 7 (25%) пациенток, уменьшились проявления болевого синдрома у 10 (36%) пациенток, исчезали патологические выделения из половых путей (кровянистые выделения, бели) у 10 (36%) пациенток. У всех пациенток 2-й группы уменьшение лейкоцитоза и СОЭ отмечено к 5–7-м суткам, гинекологическое исследование подтвердило положитель-

ную динамику лишь к 5–7-м суткам. Улучшение ультразвуковой картины отмечено на 5-е сутки у 9 (32%) пациенток.

В результате проведенного лечения в 1-й группе элиминации *S. trachomatis* удалось достичь у 100% пациенток, *U. urealyticum* – у 91,5%. Полное клиническое выздоровление после проведенного лечения в 1-й группе было отмечено у 29 (97%) из 30 больных (рис. 6).

Во 2-й группе клинко-лабораторное выздоровление зарегистрировано у 18 (64%) больных, у 5 (18%) наступило лишь улучшение состояния (см. рис. 6).

Таким образом, лучшая динамика клинко-лабораторных показателей наблюдалась в группе больных, пролеченных комплексно – антибактериальный препарат в сочетании с иммуноотропным лечением Полиоксидонием.

Исследование эффективности Полиоксидония в лечении ХЦ, ассоциированных с ИППП

Проведено клинко-лабораторное обследование и лечение 85 женщин в возрасте от 20 лет до 61 года с рецидивирующим ХЦ, ассоциированным с патогенной и/или условно-патогенной урогенитальной инфекцией [48].

Все пациентки получали комплексную терапию, включавшую этиотропный антибактериальный препарат (доксциклина моногидрат по 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, при непереносимости – джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней), иммуноотропное лечение (суппозитории с Полиоксидонием по 12 мг/сут интравагинально на ночь в течение первых 3 дней, затем через день – всего 20 дней), инстилляций лекарственных растворов в мочевого пузыря и физиотерапевтическое лечение (комбинированную внутривульварную и накожную лазеротерапию).

При исследовании материала из цервикального канала методом ПЦР патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в виде моноинфекции наблюдались у 31 (36,5%) больной, при этом наиболее часто встречались *U. urealyticum* и *M. hominis* – в 16,5 и 7,1% случаев соответственно. У 54 (63,5%) женщин обнаружены ассоциации микроорганизмов, у большинства *U. urealyticum* + *M. hominis* + *S. trachomatis* – в 42,3% случаев.

Результаты исследования иммунного статуса показали, что у обследованных пациенток с ХЦ по сравнению с женщинами контрольной группы отмечалось снижение уровня CD3+ Т-лимфоцитов на 30,4% ($p<0,05$), CD19+ В-лимфоцитов – на 19,8% ($p<0,05$), нарушение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов в виде снижения CD4+Т-лимфоцитов – на 49,4%

($p<0,05$) и увеличение уровня CD8+ Т-лимфоцитов – на 23,1% ($p<0,05$). Анализ гуморальных факторов иммунной защиты выявил снижение уровня IgM на 56,8% ($p<0,05$), повышение содержания IgG и IgA – в 1,5 и в 2 раза соответственно ($p<0,05$) по сравнению с этими показателями в контрольной группе, а уровень циркулирующих иммунных комплексов на 35,9% ($p<0,05$) превышал показатель контрольной группы. Фагоцитарная активность нейтрофилов оказалась сниженной, что проявлялось в статистически значимом снижении уровня как спонтанного (на 35,3%), так и индуцированного (на 17,9%) теста с нитросиним тетразолием ($p<0,05$).

В результате проведенной терапии исчезновения более различной локализации удалось добиться у 81 (95,5%) пациентки, дизурические расстройства купировались у 73 (85,9%) боль-

ных, а нормализация частоты мочеиспусканий произошла у 78 (91,8%) женщин (рис. 7).

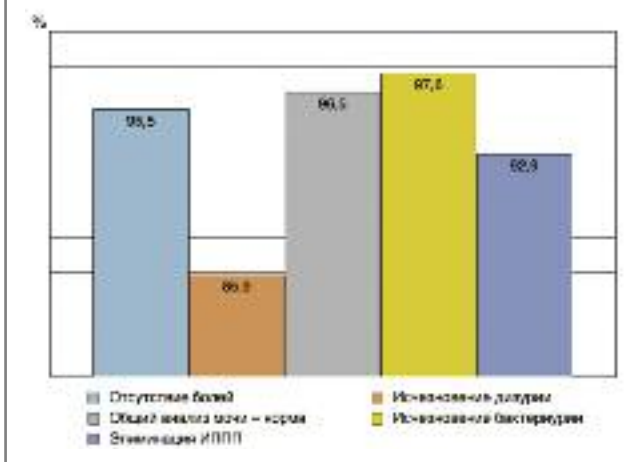
После лечения у 82 (96,5%) больных произошла нормализация показателей общего анализа мочи и только у 3 (3,5%) пациенток сохранялась лейкоцитурия, элиминация бактериальных возбудителей регистрировалась у 97,6% пациенток и лишь у 2 (2,4%) женщин сохранялся избыточный рост микрофлоры (см. рис. 7).

После проведения комплексного лечения по данным ПЦР-диагностики элиминации ИППП удалось добиться у 79 (92,9%) пациенток (см. рис. 7).

Исследование эффективности Полиоксидония в лечении ХЦ, не связанных с ИППП

В исследование были включены 76 женщин в возрасте от 18 до 45 лет с хроническими неосложненными

Рис. 7. Клинико-лабораторные результаты лечения больных рецидивирующим ХЦ, ассоциированным с ИППП.



инфекциями нижних мочевых путей [44]. Критериями включения были наличие ХЦ, вызванного условно-патогенной бактериальной микрофлорой; отсутствие ИППП на момент включения в исследование; отсутствие сопутствующих заболеваний, способных оказать влияние на течение инфекций мочевых путей; детородный возраст. Женщины были разделены на 2 равные группы по 38 человек: в 1-й группе больные получали в комплексной терапии наряду с антибактериальной терапией иммуномодулятор Полиоксидоний®, во 2-й группе иммуностропного лечения не было. Полиоксидоний® назначали внутримышечно по 6 мг, 5 инъекций через день, далее – 2 раза в неделю, курс – 10 инъекций.

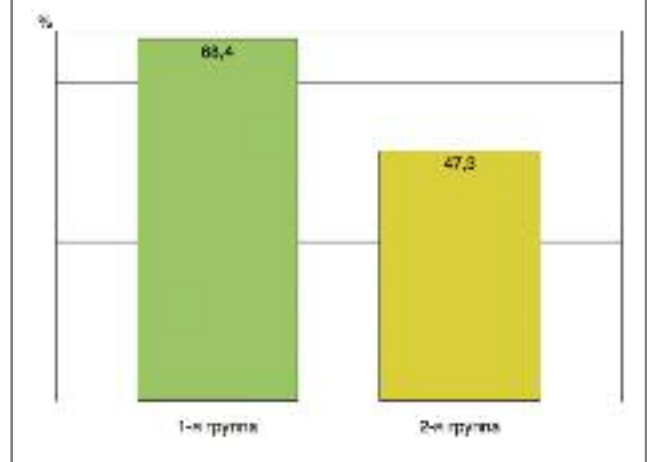
При бактериологическом исследовании мочи чаще всего (в 69,7% случаев) высевалась *E. coli*, в 19,7% случаев возбудителя выявить не удалось.

При иммунологических исследованиях у пациенток был выявлен ряд иммунологических нарушений. Снижение индекса фагоцитоза обнаружено у 52% больных, а его среднее значение приближалось к нижней границе нормы. Наблюдалось нарушение соотношения между фенотипами в популяции NK-клеток. Количество NK-клеток с низкой и высокой цитолитической активностью (CD16+56-NK и CD16-56+NK) оказалось значительно выше верхней границы нормы у 63% больных, в то время как число NK-клеток с умеренной цитолитической активностью (CD16+56+NK), которые в норме составляют большую часть естественных киллеров, было снижено у 64% больных.

При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов выявлено снижение количества активированных CD4+HLA-DR+ Т-лимфоцитов у 58% обследованных женщин, при этом число CD4+25+ Т-клеток было повышено у 73% пациенток, а CD8+CD25+ Т-клеток – у 52%. Дифференцировка CD8+ Т-клеток была замедленной: на фоне повышения количества «наивных» CD8+45RA+ Т-клеток у 50% больных, количество CD8+28- Т-клеток, «старейших» после реакции на антиген, было снижено у 48%.

Эффективность лечения оценивали по основным клиническим и лабораторным показателям. В группе больных, получавших иммунотерапию, клиническое улучшение было отмечено у большего числа пациенток. После лечения жалобы полностью отсутствовали у 73% больных 1-й группы и лишь у 63% больных 2-й группы. Повторное контрольное обследование, проведенное через 2–3 мес, показало, что применение Полиоксидония позволило добиться ремиссии у большего числа больных. Если во 2-й группе, не получавшей иммуностропного лечения, состояние ремиссии сохранялось у 47,3% больных, то при ис-

Рис. 8. Показатели ремиссии у пациенток с рецидивирующим ХЦ, не связанным с ИППП, после проведенного лечения.



пользовании Полиоксидония эта цифра возрастала до 68,4% (рис. 8). По данным микробиологического исследования мочи, применение иммуномодулятора в комплексной терапии повышало ее эффективность на 18,4%, по данным микроскопического исследования мочи – на 26,3%. Кроме того, иммуностропное лечение позволило снизить частоту повторного появления пиурии на 31,5%.

Обсуждение и заключение

Имуностропная терапия подразумевает лечение, направленное на усиление ослабленной иммунной защиты, исправление дисбаланса иммунных реакций, а также ослабление патологически активных иммунных процессов.

В представленных работах обсуждается лечение пациенток с рецидивирующими воспалительными заболеваниями урогенитального тракта. У большинства из них имелись признаки недостаточности иммунитета, полная или частичная нормализация которых с помощью иммуностропной терапии Полиоксидонием приводила в итоге к излечению от инфекций и ассоциированных с ними заболеваний.

При хронических воспалительных процессах, обусловленных персистирующей или латентной инфекцией, без активного иммуностропного воздействия трудно добиться удовлетворительных результатов лечения. Сам факт хронизации инфекции свидетельствует о двух составляющих, характеризующих патогенетический механизм рецидивирующего течения:

- 1) несостоятельность иммунной защиты, которая оказывается неспособной извлечь организм от возбудителя;
- 2) неэффективность этиотропной терапии.

Именно по этой причине комбинированное лечение рецидивирующей инфекции иногда начинают с курса иммунотерапии. Особенно показательным в этом отношении лечение персистирующих форм урогенитальной хламидийной инфекции, при которой в организме преобладают атипичные, устойчивые к антибактериальной терапии формы хламидийных включений [52]. Первые инъекции Полиоксидония не только активируют иммунную систему на борьбу с инфекцией, но и опосредованно могут способствовать переходу атипичных форм хламидийных включений в обычные. Присоединение антибиотика после 4-й инъекции эффективно завершает курс лечения, приводящий к прекращению персистенции и рецидивов у большинства пролеченных пациенток.

Выполненные исследования показали, что в результате проведенного иммуностропного лечения Полиоксидонием в большинстве случаев происходит полное выздоровление при патогенном возбудителе (хламидии), либо прекращение рецидивов при условно-патогенной инфекции. Таким

образом, целью иммунотерапии при рецидивирующих инфекциях урогенитального тракта является значительное уменьшение проявлений болезни или полное выздоровление, а также прекращение обострений при рецидивирующем течении болезни. Ответом на применение иммунотропного лечения является ускоренное клиническое выздоровление, более эффективная элиминация возбудителя и предотвращение рецидивов инфекции. Пролонгированный ответ иммунной системы на введение иммуномодулятора необходимо учитывать при составлении протоколов лечения.

Коррекция иммунитета должна быть не только адекватной по своей продолжительности и периодичности, но и по своей направленности на те или иные звенья иммунной системы. Исследования показали, что у пациентов с рецидивирующей хламидийной инфекцией наблюдалась недостаточность клеточного и гуморального иммунитета [49]. У больных рецидивирующим уретропростатитом обнаружены низкие показатели активности цитолитических Т-лимфоцитов, снижение содержания перфорина в НК-клетках, числа НК-клеток с умеренной цитолитической активностью, фагоцитарного индекса, показателей спонтанной хемилюминесценции фагоцитов [44]. У пациентов с ХЦ, ассоциированными с урогенитальными инфекциями, наблюдалось угнетение клеточного звена иммунитета, нарушение субпопуляционного состава Т-клеток, дисбаланс иммуноглобулинов и подавление фагоцитарной активности [48]. Изучение концентрации IgA в цервикальном секрете женщин с урогенитальными инфекциями показало достоверное понижение его уровня во всех группах до начала лечения, что может свидетельствовать об истощении ресурсов антимикробной защиты [45]. Во всех случаях было проведено эффективное иммунотропное лечение, основанное на полученных в ходе исследований данных о состоянии иммунной системы больных и механизме действия иммуномодулятора Полиоксидоний®.

Проводя иммунокоррекцию при лечении рецидивирующих урогенитальных инфекций, принципиально важно нацелить действия иммуномодулятора на те механизмы иммунной системы, которые эффективны в защите от данной инфекции. При этом необходимо помнить, что точный эффект недостижим, поэтому следует стремиться к достижению преимущественного эффекта в отношении сочетания избранных типов клеток и функций. Так, например, восстановление секреции дефенсинов в результате применения Полиоксидония позволяет предполагать дальнейшее снижение числа оппортунистических микроорганизмов, а повышение уровня sIgA в репродуктивном тракте женщин с воспалительными заболеваниями может свидетельствовать о нормализации в системе гуморального иммунитета урогенитального тракта [45].

Таким образом, добавление иммуномодулятора (препарат Полиоксидоний®) в схемы лечения или его моноприменение позволяет существенно повысить результаты лечения и воздействовать на прекращение рецидивов. Полученные данные подтверждают целесообразность применения Полиоксидония при хронических бактериальных инфекциях урогенитального тракта. Комплексный подход, включающий иммунотропную терапию, позволяет наиболее полно охватить все звенья патогенеза указанных заболеваний, что и отражается в итоге на успешном исходе лечения данной категории пациентов.

Литература/References

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Организация оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в РФ. Динамика заболеваемости ИППП, болезнями кожи и подкожной клетчатки. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2016; 3: 12–28. / Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E., Bogdanova E.V. Organizatsiia okazaniia meditsinskoi pomoshchi po profilu «dermatovenerologiiia» v RF. Dinamika zaboлеваemosti IPPP, bolezniami kozi i podkozhnoi kletchatki. *Vestn. dermatologii i venerologii*. 2016; 3: 12–28. [in Russian]
2. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE et al. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. EAU, 2008.
3. Sexually Transmitted Diseases Guidelines 2015. CDC, Atlanta, 2015.
4. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Программа антибактериальной терапии острого цистита и пиелонефрита у взрослых. *Инфекции и антимикробная терапия*. 1999; 2: 81–7. / Lopatkin N.A., Derevianko I.I. Programma antibakterial'noi terapii ostrogo tsistita i pielonefrita u vzroslykh. *Infektsii i antimikrobnaiia terapiia*. 1999; 2: 81–7. [in Russian]
5. Naber KG. Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections. *Adv Clin Exp Med* 1998; 7: 41–6.
6. Григорян В.А., Султанова Е.А., Шпотъ Е.В., Алленов С.Н. Возможности иммуномодулирующей терапии в лечении урологических больных. *Рацион. фармакотерапия в урологии*. Под ред. Н.А.Лопаткина, Т.С.Перепановой. М.: Литтерра, 2006. / Grigorian V.A., Sultanova E.A., Shpot' E.V., Allenov S.N. Vozmozhnosti immunomoduliruiushchei terapii v lechenii urologicheskikh bol'nykh. *Ratsion. farmakoterapiia v urologii*. Pod red. N.A.Lopatkina, T.S.Perepanovoi. M.: Litterra, 2006. [in Russian]
7. Соловьев А.М., Перламутров Ю.Н., Корсунская И.М. Принципы фармакотерапии рецидивирующих инфекций урогенитального тракта. *Вестн. последиплом. мед. образования*. 2013; 4: 17–21. / Solov'ev A.M., Perlamutrov Yu.N., Korsunskaiia I.M. Printsipy farmakoterapii retsidiviruiushchikh infektsii urogenital'nogo trakta. *Vestn. poslediplom. med. obrazovaniia*. 2013; 4: 17–21. [in Russian]
8. Султанова Е.А., Григорян В.А., Атауллаханов Р.И. и др. Современный подход к лечению хронических воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы. В кн.: *Материалы юбил. науч.-практич. конф., посв. 100-летию клиники им. А.В.Вишневого*. Казань, 2000; с. 223–4. / Sultanova E.A., Grigorian V.A., Ataullakhanov R.I. i dr. Sovremennyyi podkhod k lecheniiu khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevani-i organov mocheполоvoi sistemy. V kn.: *Materialy iubil. nauch.-praktich. konf., posv. 100-letiu kliniki im. A.V.Vishnevskogo*. Kazan', 2000; s. 223–4. [in Russian]
9. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодефициты: диагностика и иммунотерапия. *Лечащий врач*. 1999; 2–3: 63–9. / Khaitov R.M., Pinegin B.V. Immunodefitsity: diagnostika i immunoterapiia. *Lechashchii vrach*. 1999; 2–3: 63–9. [in Russian]
10. Абудуев Н.К. Влияние урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекций на репродуктивную функцию мужчин. *Автореф. дис. ... д-ра мед. наук*. М., 2000. / Abuduev N.K. Vlianie urogenital'noi khlamidiinoi i mikoplazmennoi infektsii na reproduktivnuu funktsiiu muzhchin. *Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk*. M., 2000. [in Russian]
11. Потекаев Н.Н., Белоусова Т.А., Горячкина М.В., Савенков В.В. Современные подходы к рациональному выбору этиотропной терапии урогенитальных инфекций у женщин. *Consilium medicum*. 2010; 4: 39–43. / Potekaev N.N., Belousova T.A., Gorichkina M.V., Savenkov V.V. Sovremennye podkhody k ratsional'nomu vyboru etiotropnoi terapii urogenital'nykh infektsii u zhenshchin. *Consilium medicum*. 2010; 4: 39–43. [in Russian]
12. Smis I. Epidemiology of Chlamydia trachomatis. *Internatiol handbook of Chlamydia ed. T.R.Moss*. UK, 2008; p. 1–11.
13. Tebb KP et al. Screening sexually active adolescents for Chlamydia trachomatis: What about the boys? *Am J Public Health* 2005; 95: 1806–10.
14. Frye JC, Wallace L, Scott Chavez R, David AL. Screening and Treatment Guidelines for Chlamydia trachomatis in Incarcerated Adolescents. *Rev J Correctional Health Care* 2008; 14: 89.
15. Перламутров Ю.Н., Соловьев А.М., Гомберг М.А. Рецидивирующая урогенитальная хламидийная инфекция. В кн.: *Иммунотерапия*. Под ред. Р.М.Хайтова, Р.И.Атауллаханова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. / Perlamutrov Ju.N., Solov'ev A.M., Gomborg M.A. Retcidiviruiushchaia urogenital'naia khlamidiinaia infektsiia. V kn.: *Immunoterapiia*. Pod red. R.M.Khaitova, R.I.Ataullakhanova. M.: GEOTAR-Media, 2011. [in Russian]
16. Elias M et al. The presence of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in the cervical canal of uterus. *Ginekol Pol* 2005; 76 (1): 28–32.
17. Russell MW et al. Tolerance and protection against infection in the genital tract. *Immunol Invest* 2010; 39 (4–5): 500–25.
18. Clifford V et al. Ureaplasma: pathogen or passenger in neonatal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29 (1): 60–4.
19. Taylor-Robinson D et al. Further observations on the murine model of Mycoplasma hominis infection. *J Med Microbiol* 2010; 59 (8): 970–5.
20. Рахматулина М.Р., Плахова К.И., Игонина О.Н. Генетические варианты *U. parvum* и их роль в развитии воспалительных заболеваний мочеполовой системы. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2014; 3: 79–84. / Rakhmatulina M.R., Plakhova K.I., Igonina O.N. Geneticheskie varianty *U. parvum* i ikh rol' v razviii vospalitel'nykh zabolevanii mocheполоvoi sistemy. *Vestn. dermatologii i venerologii*. 2014; 3: 79–84. [in Russian]
21. Шаталова А.Ю. Лечение вульвовагинитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. *Современные представления и оценка эффективности*. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2011; 4: 46–52. / Shatalova A.Yu. Lechenie vul'vovaginitov, vyzvannykh uslovno-patogennymi mikroorganizmami. *Sovremennye predstavleniia i otsenka effektivnosti*. *Vestn. dermatologii i venerologii*. 2011; 4: 46–52. [in Russian]
22. Летяева О.И. Клинико-иммунологические, микробиологические особенности течения и терапии урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста. *Автореф. дис. ... д-ра мед. наук*. М., 2014. / Letiaeva O.I. Kliniko-immunologicheskie, mikrobiologicheskie osobennosti tcheniia i terapii urogenital'nykh mikst-infektsii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk*. M., 2014. [in Russian]

23. Караулов А.В и др. Применение Полиоксидония в составе комплексной терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта. Consilium medicum. Женское здоровье (Прил.). 2009; 11 (6): 28. / Karaulov A.V i dr. Primenenie Polioksidonii v sostave kompleksnoi terapii vospalitel'nykh zabolevaniy urogenital'nogo trakta. Consilium medicum. Zhenskoe zdorov'e (Pril.). 2009; 11 (6): 28. [in Russian]
24. Царькова М.А. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. Consilium medicum. Женское здоровье (Прил.). 2011; 13 (6): 49–54. / Tsar'kova M.A. Primenenie immunomodulatorov v kompleksnoi terapii vospalitel'nykh zabolevaniy organov malogo taza. Consilium medicum. Zhenskoe zdorov'e (Pril.). 2011; 13 (6): 49–54. [in Russian]
25. Летяева О.И., Гизингер О.А. Иммуномодулирующая терапия как способ коррекции иммуномикробиологических нарушений урогенитального тракта при хламидийной инфекции, осложненной бактериальным вагинозом. Гинекология. 2011; 13 (1): 16–21. / Letyaeva O.I., Gizinger O.A. Immunomodulation therapy as one of the approaches to correction of immuno-microbiological urogenital impairments in patients with chlamydial infection, complicated by bacterial vaginosis. Gynecology. 2011; 13 (1): 16–21. [in Russian]
26. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе. Рос. физиол. журн. 2005; 91 (8): 927–41. / Sepiashvili R.I., Balmasova I.P. Estestvennye killery i biogennye aminy: parakrinnaia regulatsiia v immunoii sisteme. Ros. fiziol. zhurn. 2005; 91 (8): 927–41 [in Russian]
27. Сизякина Л.П., Алубаева Н.Г. Место иммунокорректирующей терапии в лечении хронического рецидивирующего эндометрита. Лечащий врач. 2010; 11: 1–3. / Siziakina L.P., Alubaeva N.G. Mesto immunokorregiruiushchei terapii v lechenii khronicheskogo retsidiviruiushchego endometrita. Lechashchii vrach. 2010; 11: 1–3. [in Russian]
28. Стрельцова О.С., Крупин В.Н. Хронический цистит: новое в диагностике и лечении. Лечащий врач. 2008; 7: 18–24. / Strel'tsova O.S., Krupin V.N. Khronicheskii tsistit: novoe v diagnostike i lechenii. Lechashchii vrach. 2008; 7: 18–24. [in Russian]
29. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Лечение и профилактика хронического рецидивирующего цистита у женщин. Consilium medicum. 2004; 7 (6): 31–5. / Loran O.B., Siniakova L.A., Kosova I.V. Lechenie i profilaktika khronicheskogo retsidiviruiushchego tsistita u zhenshchin. Consilium medicum. 2004; 7 (6): 31–5. [in Russian]
30. Minardi D, d'Anzeo G, Cantoro D. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. Intern J General Med 2011; 4: 333–4.
31. Hooton TM, Besser B, Foxman TM, Hooton R. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: A proposed approach to empirical therapy. CID 2004; 39: 75–80.
32. Кунгуров Н.В., Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н. Микоплазменные инфекции урогенитального тракта. Курган: Зауралье, 2010. / Kungurov N.V., Evstigneeva N.P., Kuznetsova Ju.N. Mikoplazmennye infektsii urogenital'nogo trakta. Kurgan: Zaural'e, 2010. [in Russian]
33. Летяева О.И., Гизингер О.А., Зиганшина Т.А. и др. Возможность использования иммунокорректирующей терапии при лечении воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с микоплазмами, у женщин репродуктивного возраста. Вестн. дерматологии и венерологии. 2011; 2: 86–93. / Letyaeva O.I., Gizinger O.A., Ziganshina T.A. i dr. Vozmozhnost' ispol'zovaniia immunokorregiruiushchei terapii pri lechenii vospalitel'nykh zabolevaniy urogenital'nogo trakta, assotsiirovannykh s mikoplazmami, u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Vestn. dermatologii i venerologii. 2011; 2: 86–93. [in Russian]
34. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Роль урогенитальных инфекций в этиологии цистита и необструктивного пиелонефрита у женщин. Ч. 2. Урология. 2005; 3: 3–66. / Loran O.B., Siniakova L.A., Kosova I.V. Rol' urogenital'nykh infektsii v etiologii tsistita i neobstruktivnogo pielonefrita u zhenshchin. Ch. 2. Urologiia. 2005; 3: 3–66. [in Russian]
35. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II. Урология. 2004; 2: 13–7. / Rafal'skii V.V., Strachunskii L.S., Krechikova O.I. Rezistentnost' vozbuditelei ambulatornykh infektsii mochevyvodiashchikh putei po dannym mnogotsentrovnykh mikrobiologicheskikh issledovaniy UTIAR-I i UTIAR-II. Urologiia. 2004; 2: 13–7. [in Russian]
36. Potts JM, Ward AM, Rackley RR. Association of chronic urinary symptoms in women and Ureaplasma urealyticum. Urology 2000; 55 (4): 486–9.
37. Gonzalez-Pedraza A, Ortiz C, Mota R. Role of bactria associated with sexually transmitted infections in the etiology of lower urinary tract infection in primary care. Enferm Infect Microbiol Clin 2003; 21 (2): 89–92.
38. Иванова А.С., Дасаева А.Д., Демина Ю.М. и др. Доклиническое изучение полимерного иммуномодулятора МБ-100. В кн.: Тез. докл. I Всесоюзного иммунологического съезда. М., 1989; с. 313. / Ivanova A.S., Dasaeva A.D., Demina Ju.M. i dr. Doklinicheskoe izuchenie polimernogo immunomodulirovatora MB-100. V kn.: Tez. dokl. I Vsesoiuznogo immunologicheskogo s'ezda. M., 1989; s. 313. [in Russian]
39. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. Создание и фармакологические свойства нового иммуномодулятора полиоксидоний. В кн.: Сб. тез. III Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 1996; с. 39. / Nekrasov A.V., Puchkova N.G., Ivanova A.S. Sozdanie i farmakologicheskie svoystva novogo immunomodulirovatora polioksidonii. V kn.: Sb. tez. III Ros. nats. kongr. «Chelovek i lekarstvo». M., 1996; s. 39. [in Russian]
40. Атауллаханов Р.И. Принципы иммунокоррекции. В кн.: Иммуноterapia. Под ред. Р.М.Хайтова, Р.И. Атауллаханова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. / Ataulakhanov R.I. Printsipy immunokorreksii. V kn.: Immunoterapiia. Pod red. R.M.Khaitova, R.I. Ataulakhanova. M.: GEOTAR-Media, 2011. [in Russian]
41. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодефициты: диагностика и иммуноterapia. Лечащий врач. 1999; 2–3: 63–9. / Khaïtov R.M., Pinegin B.V. Immunodefitsity: diagnostika i immunoterapiia. Lechashchii vrach. 1999; 2–3: 63–9. [in Russian]
42. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение. Иммунология. 1999; 1: 14–7. / Khaïtov R.M., Pinegin B.V. Vtorichnye immunodefitsity: klinika, diagnostika, lechenie. Immunologiya. 1999; 1: 14–7. [in Russian]
43. Гомберг М.А., Еремина О.Ф., Соловьев А.М. Иммунологические подходы к лечению больших персистирующим урогенитальным хламидиозом. Заболев., передаваемые половым путем. 1996; 4: 32–7. / Gomborg M.A., Eremina O.F., Solov'ev A.M. Immunologicheskie podkhody k lecheniiu bol'nykh persistiruiushchim urogenital'nyum khlamidiozom. Zabol'ev., peredavaemye polovym putem. 1996; 4: 32–7. [in Russian]
44. Шпоть Е.В., Султанова Е.А. Применение иммуномодулятора Полиоксидоний при хронических воспалительных заболеваниях мочеполювых органов. Эффективная фармакоterapia. Урология. 2012; 5: 56–64. / Shpot' E.V., Sultanova E.A. Primenenie immunomodulirovatora Polioksidonii pri khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniakh mocheopolovykh organov. Effektivnaia farmakoterapiia. Urologiia. 2012; 5: 56–64. [in Russian]
45. Летяева О.И., Гизингер О.А. Терапия урогенитальных микстинфекций у женщин репродуктивного возраста: современное состояние проблемы. Гинекология. 2014; 16 (6): 4–8. / Letyaeva O.I., Hisinger O.A. Treatment of urogenital mixed infection in women of reproductive age: current state of problem. Gynecology. 2014; 16 (6): 4–8. [in Russian]
46. Царькова М.А. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. Consilium Medicum. 2011; 13 (6): 49–54. / Tsar'kova M.A. Primenenie immunomodulatorov v kompleksnoi terapii vospalitel'nykh zabolevaniy organov malogo taza. Consilium medicum. 2011; 13 (6): 49–54. [in Russian]
47. Коджаева М.Х., Подзолкова Н.М., Кулаков А.В. и др. Полиоксидоний в комплексной терапии рецидивирующих инфекций урогенитального тракта. Мед. вестник. 2007; 17 (402): 11. / Kodzhaeva M.Kh., Podzolkova N.M., Kulakov A.V. i dr. Polioksidonii v kompleksnoi terapii retsidiviruiushchikh infektsii urogenital'nogo trakta. Med. vestnik. 2007; 17 (402): 11. [in Russian]
48. Кондратьева Ю.С., Неймарк А.И., Желтикова Я.Д. Эффективность комплексной терапии хронических рецидивирующих циститов у женщин, протекающих на фоне урогенитальных инфекций. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2014; 6: 94–9. / Kondrat'eva Yu.S., Neimark A.I., Zhellikova Ia.D. Effektivnost' kompleksnoi terapii khronicheskikh retsidiviruiushchikh tsistitov u zhenshchin, protekaiushchikh na fone urogenital'nykh infektsii. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2014; 6: 94–9. [in Russian]
49. Соловьев А.М., Перламутров Ю.Н., Корсунская И.М. Состояние иммунной системы у больных рецидивирующими урогенитальными инфекциями. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013; 4: 49–56. / Solov'ev A.M., Perlamutrov Yu.N., Korsunskaya I.M. Sostoianie immunoii sistemy u bol'nykh retsidiviruiushchimi urogenital'nyimi infektsiiami. Immunopatologiya, allergologiya, infektolegiya. 2013; 4: 49–56. [in Russian]
50. Хайтов Р.М., Ильина Н.И., Латышева Т.В. и др. Междисциплинарные аспекты применения иммуномодулирующей терапии в клинической практике. В кн.: Иммуноterapia. Под ред. Р.М.Хайтова, Р.И. Атауллаханова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. / Khaïtov R.M., Il'ina N.I., Latysheva T.V. i dr. Mezhdistsiplinarnye aspekty primeneniia immunomodulirovuiushchei terapii v klinicheskoi praktike. V kn.: Immunoterapiia. Pod red. R.M.Khaitova, R.I. Ataulakhanova. M.: GEOTAR-Media, 2011. [in Russian]
51. John EL, Delzell JR, Michael MD. Urinary tract infections during pregnancy. Am Family Phys 2000; 61: 713–21.
52. Соловьев А.М. Лечение больших рецидивирующей урогенитальной хламидийной инфекцией с использованием иммуноотропного препарата «Полиоксидоний» (клинико-лабораторные исследования). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. / Solov'ev A.M. Lechenie bol'nykh retsidiviruiushchei urogenital'noi khlamidiinoi infektsiei s ispol'zovaniem immunotropnogo preparata «Polioksidonii» (kliniko-laboratornye issledovaniia). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2000. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Соловьев Антон Михайлович – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: doctorsolovov@mail.ru