

Циклоферон в комплексном лечении больных урогенитальными инфекциями

Дюдюн А. Д., Полион Н. Н., Колева Н. Н., Литвин М. С.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

ЦИКЛОФЕРОН У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА УРОГЕНІТАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ

Дюдюн А. Д., Поліон Н. М., Колева Н. М., Літвін М. С.

Розглянуто питання застосування імуномодулятора Циклоферону в комплексному лікуванні хворих з урогенітальними інфекціями. Показано, що комплексна терапія урогенітальних інфекцій з включенням Циклоферону дозволила досягти високої терапевтичної ефективності і повної мікробіологічної санації у 97,4 % спостережуваних хворих.

CYCLOFERON IN TREATMENT OF PATIENTS WITH UROGENITAL INFECTIONS

Dyudyun A. D., Polion N. M., Koleva N. M., Litvin M. S.

The question of using immunomodulator Cycloferon in treatment of patients with urogenital infections has been handled. It has been shown that complex therapy of urogenital infections by Cycloferon allows achieving high therapeutic efficiency and total microbial sanitation at 97.4 % of the patients having been kept under observation.

Проблема высокой заболеваемости инфекциями, которые преимущественно передаются половым путем (ИППП), продолжает оставаться актуальной. За последние 40 лет наши представления о ИППП претерпели существенные изменения. Несмотря на то, что во всем мире отмечается стойкая тенденция к снижению частоты встречаемости ИППП в целом, по ряду урогенитальных инфекций (УГИ) ситуация продолжает оставаться прежней. Заболеваемость ИППП в Украине продолжает оставаться на высоком уровне.[1, 3, 4, 8]

В структуре ИППП всё большее значение приобретают хламидийная и микоплазменная инфекция [6-8]. По информации ВОЗ, а также данным многочисленных исследователей, *Chlamydia trachomatis* относится к наиболее распространенным возбудителям воспалительных заболеваний мочеполовой системы как у детей, так и у взрослых, и составляет в среднем 70 % от всех заболеваний, вызванных ИППП [4, 5, 9-11, 13, 15]. Ежегодно в мире регистрируется около 90 млн., а на европейском континенте – до 10 млн новых случаев хламидийной инфекции. Частота встречаемости больных хламидиозом в среднем колеблется от 100 до 260 на 100 тыс. населения, преимущественно – у лиц репродуктивного возраста. Постоянно определяется высокий процент инфицированных хламидийной инфекцией среди беременных женщин [2, 7, 9, 14]. Не-

смотря на наметившуюся в Украине тенденцию к снижению некоторых ИППП, доля хламидиоза и микоплазмоза в структуре инфекционной патологии человека неуклонно растет. Хламидийно-микоплазменное поражение половой сферы существенно влияет на уровень репродуктивного здоровья и воспроизводство населения страны.

Среди причин высокой заболеваемости урогенитальным хламидиозом (УГХ) и микоплазмозом в настоящее время следует указать на биологические особенности возбудителя и социально-экономические факторы (Молочков В. А., 2004). К первым можно отнести увеличение частоты выявления персистентных форм возбудителей, устойчивых к антибактериальной терапии. Социальными факторами являются демографические факторы:

- рост численности одиноких лиц;
- повышение частоты бракоразводных процессов;
- увеличение городского населения;
- развитие туризма;
- безработица, материальная необеспеченность;
- поведенческие факторы риска:
 - 1) ранний возраст и частая смена половых партнеров;
 - 2) коммерциализация сексуальных отношений;
 - 3) промискуитет;
 - 4) наркомания, алкоголизм;

5) низкий уровень информированности об ИППП и средств, предупреждающих возникновение инфицированности.

Кроме того, УГХ имеет тенденцию к длительному торпидному и малосимптомному течению патологического процесса. Имеются исследования о связи бессимптомного течения УГХ и микоплазмоза с нарушением репродуктивной функции. На долю мужского бесплодия приходится около 45 % нарушений репродуктивной функции, с тенденцией к его увеличению. Более чем в 50 % случаев у бесплодных мужчин с наличием ИППП выявляется *C. trachomatis* (Калиниченко С. Ю. и др., 2000). Так, у больных с маркерами *C. trachomatis* при отсутствии клинических симптомов и субъективных ощущений нарушения показателей спермограммы встречались в 5 раз чаще. В настоящее время установлено, что *C. trachomatis* способна вызывать нарушения сперматогенеза (Аладышева В. В., Потеекаев Н. Н., 2002; Mazzoli S. et al., 2000).

Воспалительный процесс, обусловленный *C. trachomatis*, вызывает изменение pH эякулята со сдвигом в щелочную сторону, что приводит к нарушению подвижности сперматозоидов вплоть до тотальной некроспермии (Калиниченко С. Ю. и др., 2000). Одна из вероятных причин мужского бесплодия при УГХ заключается также в появлении антиспермальных антител, которые вызывают агглютинацию сперматозоидов, нарушение подвижности и очень часто – цитотоксическое уничтожение (Калмыкова Т. Д., Мухамедеев Р. Х., 2000).

Известно, что УГХ является одной из основных причин развития вторичного бесплодия у женщин и мужчин. УГХ нередко сопровождается осложнениями, которые приводят к утрате трудоспособности, бесплодию или внутриутробному инфицированию, обуславливая при этом патологию плода и новорожденного [16, 17]. У больных хламидийным уретритом отмечаются осложнения со стороны мочеполовых органов и экстрагенитальные поражения. Персистенция хламидий и микоплазм в урогенитальных органах, прежде всего в придатках половых желез, служит причиной рецидивов болезни, приводящих к длительной утрате трудоспособности, а иногда и к инвалидизации [5].

Из урогенитальных осложнений у мужчин наблюдаются:

- простатиты;
- эпидидимиты;
- орхоэпидидимиты;

- циститы;
- проктиты;
- стриктуры уретры.

Все воспалительные процессы, в том числе вызванные *C. trachomatis* и микоплазмами, могут привести к облитерирующим повреждениям в семенных протоках (Eggert-Kruse W. et al., 2000). При исследовании спермограммы у 95 % больных УГХ выявили астенотератозооспермию, причем патологические формы сперматозоидов составляли более 80 %. В результате длительно протекающего воспалительного процесса в половых органах, заболевание нередко сопровождается половыми расстройствами (у мужчин – в 31 % случаев), наиболее часто:

- преждевременной эякуляцией;
- ослаблением эрекции;
- невротическими расстройствами.

Сочетание *C. trachomatis* с другими ИППП приводит к более частым сексуальным нарушениям у мужчин, чем при моноинфекции (Молочков В. А., 2004; Мавров Г. И., 1995; Ю. Калиниченко и соавт., 2000).

Такие УГИ, как *C. trachomatis* и микоплазмоз, в организме человека могут стимулировать развитие аутоиммунной патологии (Васильев М. М., Николаева Н. В., 2003). Белок теплового шока с молекулярной массой 60 кД (*hsp60*), содержащийся в клеточной стенке *C. trachomatis*, приводит к антигенной перегрузке организма. Данный белок играет важную роль в иммунопатогенезе хламидийной инфекции и поддерживает уровень постоянной воспалительной реакции (Lin J. S. et al., 1992).

Проблема лечения УГХ и микоплазмоза обусловлена не только неуклонным ростом инфекции, но и высоким процентом рецидивов заболевания после проведенной полноценной антибиотикотерапии, которая соответствует существующим инструкциям и схемам лечения [1, 14]. По данным различных исследований, частота рецидивов УГХ после антибиотикотерапии составляет от 2 до 50 % [1, 3, 7]. Многие аспекты взаимодействия микроорганизмов и антибиотиков *in vivo* и *in vitro* остаются недостаточно выясненными [12]. Трудности возникают при лечении практически всех форм УГИ. Неэффективность терапии может быть обусловлена особенностями патогенеза УГИ, в первую очередь [13, 16, 17]:

- компонентами аутоиммунным механизмом заболевания;
- недостаточным проникновением антибак-

териальных препаратов в ткань, вовлеченную в патологический процесс;

- проблемой взаимоотношения между антибиотиками и микроорганизмами;
- антибактериальной устойчивостью и формированием резистентных клинических штаммов микроорганизмов.

Течение УГИ сопровождается крайне низким защитным действием противомикробных антител и неэффективным ответом клеточного иммунитета [3]. При УГИ в организме развивается смешанный инфекционный иммунитет [11]. На фоне хламидиоза – как в виде моноинфекции, так и в ассоциации с другими возбудителями ИППП, у пациентов нередко развивается вторичный иммунодефицит. Патологические изменения иммунной системы макроорганизма являются одной из вероятных причин, приводящих к хронизации воспалительного процесса и обуславливающих неэффективность терапии антибактериальными препаратами. Но даже если инфекции возникают на фоне неизменной иммунологической реактивности, рано или поздно они приводят к развитию иммунодефицитных состояний, которые служат патогенетическим фактором, утяжеляющим течение основного заболевания [13].

Несмотря на многочисленность работ в этой области, до сих пор отсутствует понимание специфики взаимодействия возбудителей с организмом человека и, в первую очередь, с его иммунной системой. Особенности жизненного цикла и низкая иммуногенность УГИ, сложные ассоциации микроорганизмов, наблюдаемые у большинства больных, часто затрудняют интерпретацию полученных результатов. Результаты иммунологических исследований, полученные при обследовании больных УГИ, носят разнозначный характер [12]. Вопросы лекарственной помощи больным с различными инфекциями, протекающими на фоне вторичного иммунодефицита, остаются предметом дискуссий [1]. Большинство исследователей указывают, что выявляемые иммунологические нарушения, в том числе у больных УГХ и микоплазмозом, требуют индивидуальной иммунокоррекции соответствующими группами фармакологических препаратов на основании иммунологического и клинического обследования [15, 16].

Установлена важная роль изменений иммунной системы в патогенезе микоплазменной и хламидийной инфекции (Аскарлова Г. К. и др., 2007; *Bucek R. et al.*, 2007; Узбекова Л. М. и др.,

2007; Абидов А. И. и др., 2009). Возбудители вызывают выраженные нарушения в механизмах местной резистентности и кооперации иммунокомпетентных клеток, результатом чего является образование в слизистой уrogenитального тракта очагов поражения преимущественно лимфоидно-гистиоцитарного характера, спаечных процессов в фаллопиевых трубах, простате, органах малого таза, доступ к которым антибактериальных препаратов ограничен (Хрянин А. А. и др., 2001; Бурцев О. А и др., 2008; Спиридонов В. Е. и др., 2008).

Выявленные сдвиги в системе общего и местного иммунитета у больных с УГИ послужили основанием для широкого применения неспецифических иммуномодуляторов при лечении данной категории больных.

На неэффективность антибиотикотерапии у больных хроническим УГИ при наличии иммунологических нарушений указывает ряд авторов, которые рекомендуют, дополнительно к этиотропным препаратам, назначать иммуноактивные препараты. Использование в комплексе лечебных мероприятий иммуномодуляторов позволило несколько повысить эффективность терапии УГХ и микоплазменной инфекции (Макарова О. В. и др., 2007; Рыбалкин С. Б. и др., 2000; Касимцева С. А. и др., 2006).

Исходя из вышеизложенного, актуальными клиническими исследованиями являются совершенствование лечения больных с уrogenитальной микоплазменной и хламидийной инфекциями.

Целью нашего клинического наблюдения было изучение эффективности и переносимости Циклоферона в комплексном лечении больных уrogenитальным хламидиозом и микоплазмозом.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 117 больных УГИ в возрасте от 18 до 59 лет (женщин – 34, мужчин – 83), из них:

- с УГХ – 35 (29,9 %) больных;
- с УГХ в сочетании с микоплазмозом – 82 (70,1 %) больных.

Диагноз УТ устанавливался на основании:

- жалоб, предъявляемых больными;
- анамнестических данных;
- клинических проявлений;
- дополнительных методов исследования, которые включали:

- 1) бактериоскопические;
- 2) бактериологические;
- 3) иммунологические;

- 4) молекулярно-биологические;
- 5) ультразвуковые методы исследования.

Всем наблюдаемым больным до и после лечения проводились общеклинические исследования.

С помощью моноклональных антител в методике непрямой иммуофлюоресценции определяли количество *T*-лимфоцитов и их субпопуляций (*CD3+*, *CD4+*, *CD8+* лимфоциты).

Комплексное лечение больных УГХ и микоплазмозом включало применение этиотропных антибактериальных препаратов, гепатопротекторов и местной терапия, адекватное топическому диагнозу.

С целью повешения эффективности комплексного лечения больных УГИ был назначен Циклоферон – один из наиболее хорошо изученных индукторов эндогенного интерферона (ИНФ). Стимуляция синтеза в организме собственных (эндогенных) интерферонов лишена недостатков, присущих введению экзогенного интерферона. ИНФ представляют собой весьма разнообразное по составу семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений. В отличие от наиболее широко используемых рекомбинантных индукторов интерферона, ИНФ не обладают выраженной антигенностью. Синтез эндогенного интерферона сбалансирован и контролируется организмом, что предотвращает побочные эффекты, которые часто возникает при передозировках рекомбинантных индукторов интерферона. Даже однократное введение индукторов приводит к длительной продукции интерферона в терапевтических дозах, тогда как для достижения подобных концентраций при использовании экзогенных индукторов интерферона требуется многократное введение значительных доз, так как срок сохранности и действия этих препаратов невелик.

Наблюдаемым нами больным назначали 12,5-процентный водный раствор Циклоферон по 2,0 мл внутримышечно один раз в день на 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 и 19-е сутки.

Циклоферон – низкомолекулярный синтетический ИНФ, один из наиболее хорошо изученных препаратов этой группы. Циклоферон является водорастворимым синтетическим аналогом природного алкалоида из культуры *Citrus grandis*. Будучи солью акридонуксусной кислоты и *N*-метилглюкамина, Циклоферон представляет собой порошок светло-желтого цвета, слегка опалесцирует в растворе.

Циклоферон относится к иммуномодулирующим и противовирусным средствам. Препарат

представляет собой высокомолекулярный индуктор образования эндогенного интерферона. Эффективность препарата обусловлена широким спектром биологической активности:

- противовоспалительной;
- антипролиферативной;
- противовирусной;
- иммуномодулирующей;
- противоопухолевой.

Циклоферон при введении в организм потенцирует образование и содержание в тканях и органах высоких титров β - и α -интерферонов. Особо высокое содержание интерферонов определяется в тканях и органах, содержащих большое количество лимфоидных элементов: печень, селезенка, легкие, слизистая оболочка кишечника. Так же Циклоферон:

- активизирует стволовые клетки костного мозга, вызывая интенсивное образование гранулоцитов;
- нормализует соотношение *T*-хелперов и *T*-супрессоров, способствует активизации *NK*- и *T*-лимфоцитов;
- при иммунодефицитных состояниях различного генеза, вызывает коррекцию иммунного статуса больного;
- способен проникать через гематоэнцефалический барьер;
- вызывает клиническое улучшение при вирусных инфекционных заболеваниях:

- 1) герпес;
- 2) грипп;
- 3) клещевой энцефалит;
- 4) гепатит;
- 5) цитомегаловирусная инфекция;
- 6) инфицирование ВИЧ;
- 7) папилломатозная инфекция;
- 8) энтеровирусная инфекция;

- благодаря активизации иммунной системы, оказывает противохламидийное и противомикробное действие;

- препятствует образованию в организме опухолевых процессов вследствие антималястического и противоканцерогенного действия;

- подавляет аутоиммунные реакции организма, что проявляется снижением выраженности болевого синдрома и воспаления при системных заболеваниях соединительной ткани;

- при местном применении – вызывает улучшение баланса местного и общего иммунитета;

- обладает антипролиферативным и противовоспалительным действием.

После внутреннего введения Циклоферона

в максимально допустимой дозировке, активное вещество обнаруживается в плазме с максимальной концентрацией через 2-3 часа. В дальнейшем концентрация препарата уменьшается через 8 часов. Спустя сутки после приема, Циклоферон можно обнаружить в организме в следовых концентрациях. Период полувыведения Циклоферона составляет 4-5 часов. При назначении Циклоферона в рекомендуемых дозировках кумуляции активного вещества не наблюдается.

Установлено, что введение Циклоферона приводит к повышению биосинтеза высокоавидных и функционально полноценных антител, что способствует более эффективной противобактериальной и противовирусной терапии. Циклоферон повышает функциональную активность нейтрофилов, увеличивает их провоспалительный потенциал и возможность к высокой генерации активных форм кислорода, что, в свою очередь, повышает бактерицидные свойства крови (Долгушин И. И., Зиганшин О. Р., 2004).

На фоне применения Циклоферона наблюдались положительные изменения в содержании субпопуляций *T*-лимфоцитов:

- повышение *CD3+*, *CD4+*, *CD16+* и иммунорегуляторного индекса;
- снижение *CD8+*- и *CD 72+*-лимфоцитов.

Использование Циклоферона приводит к повышению уровня *IgA* и к нормализации содержания *IgM* и *IgG*. Циклоферон вызывает образование провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что позволяет рассматривать его как биорегулятор цитокиновой сети. Препарат сочетает высокую биологическую активность с отсутствием мутагенного, канцерогенного и эмбриотоксического действия на организм человека. Применение Циклоферона в лечебно рекомендованных дозировках крайне редко вызывает побочные эффекты. Циклоферон выводится из организма в неизменном виде почками в течение 24 часов. При введении Циклоферона в средней терапевтической дозе было установлено, что у большинства больных лечебный эффект продолжается в течение 3-4 недель (Малашенкова И. К. и др., 2004).

Циклоферон хорошо сочетается в комплексном лечении с антибиотиками и другими тради-

ционными терапевтическими средствами (Кубанова А. А., Кисина В. И., 2005). Существенным достоинством акридонуксусной кислоты является отсутствие метаболического расщепления в печени и кумулирования в организме (Романцов М. Г., Коваленко А. Л., 2002).

Циклоферон проявляет широкий спектр антивирусной, антипротозойной, антибактериальной и противохламидийной активности, оказывает мягкое иммуностимулирующее действие.

Результаты и их обсуждение. Клинические проявления хламидийной и хламидийно-микоплазменной инфекций у наблюдаемых нами больных носили асимптомный или малосимптомный характер. Наиболее частыми жалобами у наблюдаемых больных были:

- чувство дискомфорта в области мочеполювых органов (у 57,1 % – при монохламидийной инфекции и у 12,2 % – при сочетании хламидийной инфекции с микоплазменной инфекцией);
- жжение в мочеиспускательном канале (у 34,1 % – при монохламидийной инфекции и у 63,4 % – при сочетании хламидийной инфекции с микоплазменной инфекцией);
- резь в мочеиспускательном канале (у 5,7 % – при монохламидийной инфекции и у 24,4 % – при сочетании хламидийной инфекции с микоплазменной инфекцией).

При обследовании были выявлены выделения из уретры у 41 больного, которые носили слизистый характер [у пяти (14,3 %) больных – при монохламидийной инфекции и у 36 (43,9%) – при сочетании хламидийной и микоплазменной инфекций]; при этом у 8,6 % больных с монохламидиозом и у 24,4 % – с микст-хламидийной инфекцией количество выделений оценивалось, как скудное. Несколько реже пальпировались увеличенные паховые лимфатические узлы (у 8,6% – при монохламидийной инфекции и у 12,2 % – при сочетании хламидийной инфекции с микоплазменной инфекцией).

Изучение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови больных УГИ позволило установить повышение уровня ЦИК в сыворотке крови в сравнении с группой здоровых лиц (Табл. 1).

Таблица 1 - Уровень циркулирующих иммунных комплексов в крови больных урогенитальными инфекциями

Показатели	Хламидийная инфекция, <i>n</i> = 35	Хламидийная с микоплазменной, <i>n</i> = 82	Здоровые лица, <i>n</i> = 30	<i>PN</i>
ЦИК	2,8 ± 0,1 < 0,05	2,9 ± 0,1 < 0,01	1,9 ± 0,3	> 0,05

Изучение иммунного статуса больных УГИ выявило снижение количества $CD3+$, $CD4+$ лимфоцитов, снижение индекса $CD4+/CD8+$

лимфоцитов с незначительно большими показателями у больных с микст-инфекции (Табл. 2).

Таблица 2 - Количество T-лимфоцитов и их субпопуляций у больных с хламидийной и хламидийно-микоплазменной инфекцией

Показатели	Размерность	Хламидийная инфекция, $n=35$	Хламидийная с микоплазменной, $n=82$	Здоровые лица $n=30$
Абс. число лимфоцитов	$\times 10^9$ /л	$1,618 \pm 0,035$	$1,587 \pm 0,048$	$1,932 \pm 0,038$
$CD3+$	%	$35,9 \pm 2,12$	$33,1 \pm 1,84$	$43,9 \pm 0,95$
$CD3+$	$\times 10^9$ /л	$0,580 \pm 0,021$	$0,525 \pm 0,036$	$0,841 \pm 0,036$
$CD4+$	%	$21,2 \pm 1,15$	$20,1 \pm 2,61$	$28,8 \pm 1,82$
$CD4+$	$\times 10^9$ /л	$0,344 \pm 0,018$	$0,319 \pm 0,035$	$0,557 \pm 0,069$
$CD8+$	%	$17,2 \pm 1,98$	$21,7 \pm 1,54$	$15,5 \pm 0,61$
$CD8+$	$\times 10^9$ /л	$0,278 \pm 0,042$	$0,344 \pm 0,025$	$0,299 \pm 0,023$
$CD4+/CD8+$	-	$1,23 \pm 0,06$	$0,93 \pm 0,18$	$1,86 \pm 0,08$

ПРИМЕЧАНИЕ: достоверность различий с группой здоровых лиц $p < 0,05$; различия между больными с моно- и микст-инфекцией $PN > 0,05$.

Таким образом, течение урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекций характеризуется снижением количества T-лимфоцитов и их субпопуляций. Сочетание микоплазменной инфекции с хламидийной проявляется более выраженным иммунодефицитным состоянием и увеличением в периферической крови уровня циркулирующих иммунных комплексов.

Иммунодепрессивные состояние у больных УГИ были основанием для назначения в комплексном лечении больных индуктора внутреннего ИТФ.

Все наблюдаемые нами больные с УГИ проводимое комплексное лечение переносили хорошо. Побочных эффектов, требующих отмены препаратов и коррекции лечения, не было.

Ближайшие и отдаленные результаты эффек-

тивности комплексного лечения больных УГХ и микоплазмозом с применением общепринятых этиотропных препаратов, индуктора внутреннего интерферона – Циклоферон показали полное клиничко-микробиологическое излечение у 114 (97,4 %) наблюдаемых больных.

Ближайшие и отдаленные клинические наблюдения показали, что применение Циклоферона в комплексном лечении больных УГИ превышает этиотропную эффективность антибактериальной терапии, что подтверждается полной элиминацией микробного агента и положительной динамикой клинических проявлений инфекционного процесса.

Таким образом, применение в комплексном лечении больных с УГИ Циклоферона позволило добиться высокой терапевтической эффективности и хорошей переносимости.

Выводы

1. Комплексная этиопатогенетическая терапия больных УГИ с включением индуктора внутреннего ИФР – Циклоферона позволило добиться высокой терапевтической эффективности и полной микробиологической санации, к которой удалось достигнуть у 97,4 % наблюдаемых больных.

2. Циклоферон – синтетический индуктор интерферона, относящийся к классу гетероароматических соединений акридионов. Являясь индуктором интерферона и обладая иммуномодулирующими свойствами, Циклоферон

показал высокую эффективность при лечении больных УГИ.

3. Препарат Циклоферон хорошо переносился больными, не вызывал серьезных побочных реакций и изменений лабораторных показателей крови и мочи.

4. Учитывая высокую эффективность и хорошую переносимость Циклоферона в комплексном лечении больных с УГИ, можно рекомендовать его для более широкого применения в комплексном лечении данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башмакова М. А. Хламидиоз. Современные подходы к диагностике и лечению: Пособ. для врачей / М. А. Башмакова, Е. Г. Бочкарев, В. М. Говорун и др. - М., 1999. - 61 с.
2. Галькович К. Р. Иммунодиагностика и иммунотерапия при хронических воспалительных заболеваниях мужской репродуктивной системы: Дис. ... канд. мед. наук. - Пермь, 1997. - 135 с.
3. Гомберг М. А. Иммунотерапия при хроническом персистирующем урогенитальном хламидиозе / М. А. Гомберг, А. М. Соловьев, А. В. Некрасов, А. С. Иванова // ЗППП. - 1997. - № 4. - С. 34-36.
4. Иванов О. Л. К диагностике и терапии негенококковых уретритов авелоксом / О. Л. Иванов, А. А. Халдин, А. А. Фадеев, И. М. Изюмова // Рос. журн. кож. вен. болезней. - 2002. - № 6. - С. 65-67.
5. Кубанова А. А. Стратегия и перспективы развития дерматовенерологической службы в Российской Федерации в 2001-2005 гг. (материалы доклада на VIII съезде дерматовенерологов России) / А. А. Кубанова // Вест. дерматол. венерол. - 2002. - № 1. - С. 4-8.
6. Куляш Г. Ю. Персистирующая урогенитальная хламидийная инфекция: возможности и нерешенные вопросы лабораторной и клинической диагностики / Г. Ю. Куляш // ИППП. - 2003. - № 3. - С. 3-8.
7. Мавров И. И. Половые болезни / И. И. Мавров. - М.: АСТ-ПРЕСС КНИГА, 2002. - 752 с.
8. Мавров Г. И. Половые расстройства у мужчин, больных хроническим урогенитальным хламидиозом и уреаплазмозом / Г. И. Мавров // Журн. дерматовенерологии и косметологии. - 1995. - № 1. - С. 46-48.
9. Манухин И. Б. Урогенитальный хламидиоз (клиника, диагностика, лечение): Учеб. пособ. для врачей / И. Б. Манухин, Т. П. Захарова. - М.: МГМСУ, 2003. - 17 с.
10. Молочков В. А. Азитрал в терапии хронической осложненной урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин / В. А. Молочков, А. В. Молочков // IX Всерос. съезд дерматовенерологов: Тез. науч. работ. - Т. II. - М., 2005. - С. 79-80.
11. Прохоренков В. И. О классификации урогенитального хламидиоза / В. И. Прохоренков, М. В. Шапран // ИППП. - 2002. - № 2. - С. 3-6.
12. Усова С. А. Опыт применения спарфлоксацина в терапии хронической хламидийной инфекции у женщин / С. А. Усова, Т. М. Баранова // 1-й Рос. конгр. дерматовенерологов: Тез. докл. - СПб., 2003. - Т. 2. - С. 137-138.
13. Хорнер П. Дж. Европейское руководство по уретритам / П. Дж. Хорнер // ИППП. - 2003. - № 2. - С. 39-13.
14. Хрянин А. А. К вопросу о лечении хронической урогенитальной хламидийной инфекции / А. А. Хрянин, С. Г. Лыкова // Сиб. журн. дерматол. венерол. - 2001. - № 2. - С. 30-33.
15. Miller W. C. Prevalence of chlamydial and gonococcal infections among young adults in the United States / W. C. Miller, C. A. Ford, M. Morris *et al.* // JAMA. - 2004. - Vol. 291, No 18. - P. 2229-2236.
16. Morrison R. P. Immunity to urine chlamydial genital infection / R. P. Morrison, H. D. Caldwell // Infect. Immunol. - 2002. - Vol. 70. - P. 2741-2751.
17. Zhanel G. G. A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory tract infections / G. G. Zhanel, K. Ennis, L. Vercaigne *et al.* // Drugs. - 2002. - Vol. 62, No 1. - P. 13-59.