

Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии

В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, г. Москва

Эффективная фармакотерапия. 35/2014

В статье представлен современный взгляд на проблему заболеваний органов малого таза хламидийной этиологии у женщин. Хламидиоз является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Особенности течения заболеваний, ассоциированных с *Chlamydia trachomatis*, обуславливают внимание специалистов к проблеме осложнений и последствий данной инфекции. Отмечено, что внедрение скрининговых программ и высокочувствительных современных методов диагностики позволяет назначить своевременное и адекватное лечение и тем самым избежать негативного влияния на репродуктивное здоровье женщин, развития гинекологической и экстрагенитальной патологии и формирования различных клинических синдромов, в частности синдрома хронической тазовой боли и вегетативной дисфункции.

Ключевые слова: *Chlamydia trachomatis*, хламидийная инфекция, скрининг, профилактика и лечение хламидиоза, антибактериальная терапия.

Эпидемиология

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире до 100 млн человек заболевают урогенитальным хламидиозом. Распространенность хламидиоза различается в зависимости от территории. В 1990-х годах среди беременных в Европе частота заболеваемости составила от 2,7% в Италии до 8,0% в Исландии. В Южной Америке, по данным исследований, хламидиозом страдают 1,9% подростков в Чили и 2,1% беременных в Бразилии. В Азии у беременных уровень заболеваемости гораздо выше: до 17% в Индии и 26% в сельских районах Папуа–Новой Гвинеи. В Африке распространенность хламидиоза варьирует от 6% в Танзании до 13% в Кабо-Верде [1]. По данным Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения (2012 г.) в России за период с 2000 по 2011 г. зарегистрировано более 90 случаев урогенитального хламидиоза на 100 тыс. населения, что составляет около 20% в структуре всех инфекций, передаваемых половым путем.

Патогенез

Хламидии представляют собой грамотрицательные облигатные внутриклеточные микроорганизмы, относящиеся к порядку *Chlamydiales*, семейству *Chlamydiaceae*, роду *Chlamydia*. Всего *Chlamydia trachomatis* имеет 18 сероваров, инфицирование которыми приводит к различным заболеваниям: серовары А, В, Ва, С – возбудители трахомы; D-K – урогенитального хламидиоза; L1, L2, L3 – венерической лимфогранулемы [2].

Развитие и течение хламидийной инфекции обусловлены состоянием организма, его иммунной системы, системы гомеостаза, а также свойствами возбудителя, который способен к длительной персистенции в организме хозяина.

Патофизиологические механизмы развития хламидийной инфекции на сегодняшний день изучены недостаточно. *Chlamydia* поражает клетки цилиндрического эпителия, причем девушки-подростки подвержены особому

рisku инфицирования из-за присутствия переходной зоны между цилиндрическим и многослойным плоским эпителием на влажной части шейки матки. Хламидии имеют уникальный двухфазный жизненный цикл, который адаптируется как к внутриклеточной, так и к внеклеточной среде. Формы существования хламидий включают в себя так называемые элементарные и ретикулярные (инициальные) тельца. Элементарные тельца – метаболически неактивные инфекционные частицы, функционально схожие со структурами типа спор [3]. Оказавшись внутри восприимчивой клетки-хозяина, элементарные тельца претерпевают ряд изменений: в них увеличивается количество рибосом и полирибосом, четко обнаруживается бактериальный нуклеоид, они увеличиваются в размере, появляются формы бинарного деления. Элементарные тельца, проходя стадию промежуточных телец через шесть – восемь часов после инфицирования клетки-хозяина, реорганизуются в метаболически активные неинфекционные внутриклеточные формы – ретикулярные тельца, обеспечивающие репродукцию микроба. Они делятся бинарно внутри образующейся эндосомы, которая представляет собой микроколонию и выявляется при использовании метода прямой иммунофлюоресценции как хламидийное включение. После периода роста и деления ретикулярные тельца подвергаются обратной трансформации через стадию промежуточных в элементарные тельца. Цикл развития считается завершенным после выхода из клетки инфекционных элементарных телец в результате лизиса клетки-хозяина, что позволяет элементарным тельцам вступать в новый жизненный цикл, распространяя инфекцию в еще не инфицированные клетки. При высвобождении хламидий из инфицированной клетки через узкий ободок цитоплазмы клетка может сохранять жизнеспособность. Этим можно объяснить бессимптомный характер течения инфекции [4]. Хламидии поглощаются моноцитами и распространяются в организме. Моноциты мигрируют в различные ткани (суставы, сосуды, область сердца) и становятся тканевыми макрофагами. Тканевые макрофаги могут сохранять жизнеспособность в течение нескольких месяцев, обеспечивая при этом мощную антигенную стимуляцию иммунной системы, приводящую к образованию фиброзных гранул в здоровой ткани. Хламидии или их фрагменты вызывают образование специфических антител независимо от того, определяется ли хламидийный антиген в воротах инфекции. Таким образом, *Chlamydia trachomatis* обладает способностью к персистенции, что подразумевает длительное существование хламидий без выраженного роста и размножения в состоянии равновесия с клеткой-хозяином. Доказано, что у хламидий в стадии персистенции наблюдается изменение в синтезе ключевых хламидийных антигенов: отмечается уменьшение продукции всех основных структурных компонентов, придающих особую прочность клеточной стенке [4]. На этом фоне идет непрерывный синтез белка теплового шока, который запускает вторичный иммунный ответ, что является важным моментом в иммунопатогенезе персистирующей инфекции и поддержания постоянной воспалительной реакции. Для лучшего понима-

ния этих клеточно-опосредованных иммунных реакций необходимо проведение дальнейших исследований [5]. Взаимодействие хламидий-инфицированных клеток с системой цитокинов также играет важную роль в патогенезе инфекций, вызванных представителями *Chlamydiales* [6–9]. Хламидии стимулируют синтез цитокинов эпителиальными клетками организма и взаимодействия с иммунной системой [10]. Инфекция клеточных линий эпителия шейки матки и толстой кишки индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов: интерлейкина-8, ростозависимого онкогена альфа, фактора, стимулирующего образование колоний гранулоцитами и макрофагами, интерлейкина-6 [11]. При хламидийной инфекции цитокиновый ответ эпителия имеет отсроченный (через 20–24 ч после инфицирования) и более продолжительный (длится в течение всего жизненного цикла хламидий) характер [12]. При инфицировании хламидиями эпителиальные клетки канала шейки матки высвобождают интерлейкин 1-альфа после лизиса инфицированных клеток, что усиливает воспалительный ответ путем стимулирования продукции дополнительных цитокинов соседними неинфицированными клетками. Таким образом, местный иммунитет слизистых оболочек играет ключевую роль в ответе хозяина на хламидийную инфекцию [11, 12].

Риск инфицирования

К факторам риска инфицирования *Chlamydia trachomatis* относятся молодой возраст, промискуитет, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) в анамнезе, пренебрежение барьерными методами контрацепции, наличие других инфекций, передаваемых половым путем, сочетание различных факторов [13, 15]. Пациенты с инфекциями, передаваемыми половым путем, находятся в группе повышенного риска по заражению еще одной инфекцией. Наиболее распространенным является сочетание хламидиоза и гонореи (у 40% женщин и 20% мужчин) [3].

В марте 2013 г. были опубликованы результаты португальского исследования, в котором была показана связь между хламидийной инфекцией и вирусом папилломы человека. Авторы выдвинули предположение, что наряду с вирусом папилломы человека в процессе развития рака шейки матки участвует и *Chlamydia trachomatis*. В исследовании оценивали корреляцию обнаружения вируса папилломы человека и хламидийной инфекции у молодых женщин. Образцы были получены путем самостоятельного сбора проб у молодых женщин (n=432, средний возраст 18,0±2,46 года) среди студенческого сообщества и проверены на наличие ДНК вируса папилломы человека и *Chlamydia trachomatis* с помощью метода полимеразной цепной реакции. При наличии *Chlamydia trachomatis* выявлен повышенный риск обнаружения вируса папилломы человека (отношение шансов (ОШ) 2,4, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03-6,27, p<0,037). Самый высокий уровень инфицирования вирусом папилломы человека и *Chlamydia trachomatis* наблюдался в среднем в возрасте 20,6 года. Все случаи инфекции были обнаружены у пациенток, у которых при обследовании установлено отсутствие ранее симптомов заболеваний, передающихся половым путем. Результаты исследования показали причинно-следственную связь между вирусом папилломы человека и хламидийной инфекцией среди молодых женщин. Следовательно, хламидийная инфекция может быть predisposing фактором для последующего заражения вирусом папилломы человека и, наоборот, из-за схожих путей передачи инфекции. Тем не менее, роль *Chlamydia trachomatis* в сложном процессе канцерогенеза шейки матки остается не совсем ясной [15].

Клиническая картина и осложнения

Инкубационный период хламидийной инфекции составляет 1–3 нед. Клиническое течение заболевания имеет ряд особенностей. Около 50% случаев хламидийной инфекции у мужчин и 80% случаев у женщин протекает бессимптомно. В случае манифестных форм к наиболее частым и ранним проявлениям относят патологию шейки матки и уретриты, а также развитие разнообразных осложнений, приводящих к гинекологической и экстрагенитальной патологии и формированию различных клинических синдромов [16]. У женщин патологические изменения эпителия шейки матки при урогенитальном хламидиозе наблюдаются в 83,6% случаев. В структуре патологии шейки матки преобладают эндо- и эктоцервициты (30,3%), лейкоплакия (24,6%). При цитологическом исследовании определяются поражения как легкой, так и тяжелой степени: LSIL – 17%, HSIL – 4% [17]. Хламидии выявляют у 47% женщин с эктопией шейки матки, 8% женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, 18% с раком шейки матки [18]. Для хламидийного эндометрита характерно хроническое бессимптомное течение, сочетающееся с сальпингофоритом, последующим формированием пельвиоперитонита (10%) и спаечного процесса в малом тазу [19]. Поражение эпителия маточных труб *Chlamydia trachomatis* приводит к нарушению микроциркуляции и эндотелиальному барьеру, потере клетками ворсинок, гипоксии, отеку тканей, усилению коллагенообразования и пролиферации фибробластов с образованием рубцовой ткани [20]. Ввиду образования рубцов и спаек в маточных трубах, перитубарной области, поражения эндо- и миометрия хламидийная инфекция может стать причиной синдрома хронической абдоминальной и тазовой боли у женщин (18,5%) [21]. Хламидийная инфекция в 20% случаев приводит к развитию ВЗОМТ, в 3% – к внематочной беременности, в 4% – к хронической тазовой боли, бесплодие развивается в 3% случаев, а осложнения беременности – в 2% [22–24]. Среди женщин с ВЗОМТ в 5–10% случаев развивается перигепатит (синдром Фитц-Хью-Куртиса) [3].

Вероятность развития трубного бесплодия при хламидиозе очень высока. После одного эпизода ВЗОМТ риск трубного бесплодия составляет 10%. Каждый последующий эпизод ВЗОМТ увеличивает этот риск до 20–40% [22]. Второе по частоте (после трубного бесплодия) осложнение этой инфекции – внематочная беременность. Перенесенная хламидийная инфекция в два-три раза повышает риск возникновения внематочной беременности, а по данным шведских ученых, в 14 раз [24, 25]. Анализ литературы за период с 2002 по 2012 г. показал, что данные о влиянии хламидийной инфекции на течение и исход беременности противоречивы. По одним данным, хламидиоз оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности [26]. Наиболее частыми осложнениями являются самопроизвольные выкидыши (13–85%), преждевременные роды (16%), несвоевременное излитие околоплодных вод (32%), хориоамнионит (0,2%), повышение частоты гнойно-септических осложнений в послеродовой период. Хламидиоз может приводить к внутриутробному инфицированию плода, инфицированию новорожденного, что является причиной повышения ante-, intra-, постнатальной младенческой смертности. По другим данным, связь хламидийной инфекции с неблагоприятными исходами беременности не доказана, кроме риска развития хламидийной инфекции у новорожденного (конъюнктивит, пневмония) [27].

Опасность для плода представляет инфицирование во время родов (до 40%). У 35–50% новорожденных, матери которых заражены *Chlamydia trachomatis*, развивается хламидийный конъюнктивит (в пять раз чаще гонококкового), у 11–20% – пневмония. Основными формами проявления хламидийной инфекции у новорожденных являются

ТОРСН - ИНФЕКЦИИ И ЗППП

Исследования	Доксициклин, число событий/всего	Азитромицин, число событий/всего	ОШ, рассчитанное по методу Peto, 95% ДИ	Удельный вес, %	ОШ, рассчитанное по методу Peto, 95% ДИ
Martin, 1992	29/29	34/34			Не достоверно
Nilsen, 1992	34/34	35/35			Не достоверно
Lauharanta, 1993	26/26	24/26	←	26,09	0,13 (0,01–2,14)
Liester, 1995	12/12	13/16	←	36,20	0,15 (0,01–1,63)
Stamm, 1995	23/23	27/30	←	37,71	0,16 (0,02–1,63)
Всего событий/всего (95% ДИ)	124/124	131/141	◆	100	0,15 (0,04–0,06)
Тест на гетерогенность: $\text{Chi}^2 = 0,01$, $\text{df} = 2$ ($p = 0,99$), $F = 0\%$					
Тест на общий эффект: $Z = 2,62$ ($p = 0,009$)					

В пользу доксициклина 0,01 0,1 1 10 100 В пользу азитромицина

Микробиологическая эффективность по показателю эрадикации *Chlamydia trachomatis* на четвертой неделе терапии

конъюнктивит, пневмония, энцефалопатия, генерализованная форма с поражением легких, сердца, печени, пищеварительного тракта [28]. Во многих развитых странах мира (Германии, Швеции, США, Италии и др.) при организации мероприятий, направленных на снижение репродуктивных осложнений, основной акцент сделан на скрининге групп с наибольшим риском инфицирования хламидиями, который существенно снижает вероятность развития осложнений [23]. Скрининг проводится в популяции молодых людей в возрасте 15–25 лет, так как их поведение и физиологические особенности способствуют высокой восприимчивости к хламидийной инфекции [13, 14]. Кроме того, скрининг показан всем пациенткам с клинической симптоматикой хламидиоза, женщинам, партнерам которых был установлен диагноз «хламидиоз», при смене полового партнера без использования методов барьерной контрацепции, беременным и всем пациенткам перед хирургическими вмешательствами и экстракорпоральным оплодотворением.

Диагностика

В Австралии был проведен систематический обзор различных скрининговых стратегий на дому, направленных на выявление хламидиоза и гонореи. Во всех программах пациентам по почте высылали набор для самостоятельного забора проб. В зависимости от конкретной программы приглашение на прием или высылали сразу вместе с набором, или после того, как пациент отправил пробу, или не высылали вовсе. В обзор были также включены и другие многокомпонентные скрининговые стратегии. Этот систематический обзор показал, что самостоятельный сбор образцов является приемлемым методом скрининга на хламидиоз и гонорею. Таким образом, оценка экономической эффективности крупномасштабных программ скрининга на дому является оправданной в реальной ситуации. Наборы и стратегии сбора образцов, их потенциальное влияние на результаты должны быть тщательно продуманы. Авторы настоятельно рекомендуют проведение пилотной программы в одном регионе для оценки целесообразности скрининговой программы, прежде чем приступать к масштабному внедрению. Текущую оценку результатов и последующее изменение стратегии следует рассматривать в целях повышения эффективности программ скрининга [29].

Несмотря на серьезность проблемы, в России скрининг на наличие хламидийной инфекции не проводится даже у беременных.

Для диагностики хламидийной инфекции рекомендовано использовать только методы амплификации нуклеиновых кислот с праймерами ко всем известным генетическим вариантам *Chlamydia trachomatis*. В качестве образцов для исследования на *Chlamydia trachomatis* предпочтительным матери-

алом у мужчин является первая порция мочи, у женщин – мазок из влагалища. Исследование спермы не рекомендуется. Серологическая диагностика является обоснованной только при подозрении на тяжелые инфекции, вызываемые *Chlamydia trachomatis* (венерическая лимфогранулема, пневмония новорожденных), когда применение методов амплификации нуклеиновых кислот либо невозможно, либо ненадежно [15]. Одним из самых важных факторов контроля хламидийной инфекции является как можно более раннее обнаружение и лечение инфекции до возникновения осложнений.

Лечение

Лечение урогенитального хламидиоза следует назначать с учетом давности заболевания, клинической картины, локализации поражения, наличия или отсутствия осложнений. Половой партнер подлежит обследованию и лечению даже при отсутствии у него возбудителя [15]. Рекомендуются схемы лечения неосложненной хламидийной инфекции:

- азитромицин 1 г однократно;
- доксициклин 100 мг два раза в сутки в течение семи дней;
- джозамицин 500 мг три раза в сутки в течение семи дней.

Альтернативные лекарственные средства (курс лечения – семь дней):

- левофлоксацин 200 мг два раза в сутки;
- офлоксацин 300 мг два раза в сутки;
- эритромицин 500 мг четыре раза в сутки (основание) или 800 мг два раза в сутки (этилсукцинат);
- курс другого макролида в соответствующей дозе: кларитромицин 250 мг два раза в сутки или 500 мг один раз в сутки; рокситромицин 150 мг два раза в сутки.

Доксициклин и азитромицин являются препаратами первой линии терапии, поскольку мета-анализ исследований показал сходную и достаточно высокую их эффективность при лечении больных с хламидийной инфекцией. Обобщенные результаты этого исследования продемонстрировали высокую эффективность указанных препаратов как у женщин с хламидийной инфекцией, так и у мужчин с негонококковыми уретритами. Было отмечено, что при хламидийной инфекции доксициклин, применяемый по схеме 0,1 г два раза в сутки в течение семи дней, достоверно превосходит азитромицин (1 г однократно). У пациентов, получавших доксициклин, достоверно чаще отмечалась эрадикация *Chlamydia trachomatis* на четвертой неделе терапии по сравнению с пациентами, получающими азитромицин (100% и 92,5% соответственно). ОШ, рассчитанное по методу Peto для этого показателя, составило 0,15 (95% ДИ 0,04–0,69, $p=0,009$) (рисунок) [1].

При выборе препаратов для лечения хламидийной инфекции во время беременности важно учитывать их возмож-

ное побочное действие на развитие плода и исход беременности. Европейские рекомендации по диагностике и лечению инфекций, передаваемых половым путем (IUSTI), препаратами выбора для лечения хламидийной инфекции во время беременности считают:

- азитромицин 1 г однократно;
- джозамицин 500–1000 мг два раза в сутки в течение семи дней или амоксициллин 500 мг четыре раза в сутки в течение семи дней.

Джозамицин включен в Европейские и Российские рекомендации по лечению хламидийной инфекции у беременных [28, 30]. Результаты исследований, выполненных российскими авторами [18, 22], выявили высокую эффективность джозамицина во время беременности (90–100%). Препарат показал себя безопасным у данной группы пациенток, вследствие чего может быть рекомендован для лечения беременных с хламидийной инфекцией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рафальский В.В., Королев С.А. Сравнение эффективности доксицилина и азитромицина при хламидийном уретрите у мужчин: мета-анализ рандомизированных исследований // *Consilium medicum*. 2008. – № 4. – С. 89–93.
2. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: клинические рекомендации. – М.: Деловой экспресс, 2012.
3. Инфекции, передающиеся половым путем. Клинические лекции / под ред. В.Н. Прилепской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
4. Struble K., Jackson R.L., Tolan Jr.R.W. et al. Chlamydial genitourinary infections // www.emedicine.medscape.com/article/214823-overview.
5. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – М.: МЕДпресс-информ, 2007.
6. Srivastava P., Jha R., Bas S. et al. In infertile women, cells from Chlamydia trachomatis infected sites release higher levels of interferon-gamma, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha upon heat-shock-protein stimulation than fertile women // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 20.
7. Возианов А.Ф., Дранник Г.Н., Монтар Т.С. и др. Взаимосвязь активности синтеза цитокинов (гамма-интерферона, интерлейкина-10) и HLA-фенотипа у больных с хроническим мочеполювым хламидиозом // Украинский журнал дерматологов, венерологов, косметологов, 2002. – № 2. – С. 57–60.
8. Возианов А.Ф., Дранник Г.Н., Руденко А.В. и др. Девиация функциональной активности Т-хелперов I и II типов как фактор иммунопатогенеза хронического урогенитального хламидиоза // *Int. J. Immunorehabilitation*, 2000. – № 2. – С. 95–101.
9. Fitzpatrick D.R., Wie J., Webb D. et al. Preferential binding of Chlamydia trachomatis to subsets of human lymphocytes and induction of interleukin-6 and interferon-gamma // *Immunol. Cell Biol.*, 1991. – Vol. 69, Pt. 5. – P. 337–348.
10. Мавров Г.И., Чинов Г.П. Роль цитокина в патогенезе хламидиоза // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии, 2004. – № 1. – С. 53–59.
11. Silva J., Cerqueira F., Ribeiro J. et al. Is Chlamydia trachomatis related to human papillomavirus infection in young women of southern European population? A self-sampling study // *Arch. Gynecol. Obstet.* – Vol. 288, № 3. – P. 627–633.
12. Rasmussen S.J., Eckmann L., Quayle A.J. et al. Secretion of proinflammatory cytokines by epithelial cells in response to Chlamydia infection suggests a central role for epithelial cells in chlamydial pathogenesis // *J. Clin. Invest.* 1997. – Vol. 99, № 1. – P. 77–87.
13. Low N. Publication of report on chlamydia control activities in Europe // *Euro Surveill*, 2008. – Vol. 13, № 28. – P. ii18924.
14. Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stary A. et al. European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections //

ВЫВОДЫ

В настоящее время актуальными проблемами репродуктивного здоровья, связанными с заболеваемостью хламидийной инфекцией, являются:

- изучение эпидемиологических особенностей хламидийной инфекции;
- ретроспективный анализ результатов лечения у пациентов различных групп;
- внедрение диагностических методов амплификации нуклеиновых кислот в повседневную клиническую практику;
- акцент на ранней диагностике и профилактике осложнений;
- разработка алгоритма дифференцированного лечения, протоколов и стандартов, направленных в первую очередь на сохранение репродуктивного здоровья женщины.

www.iusti.org/regions/europe/pdf/2010/Euro_Guideline_Chlamydia_2010.pdf.

15. Workowski K.A., Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 // *MMWR Recomm. Rep.* 2010. – Vol. 59, RR-12. – P. 1–110.
16. Устюжанина Л.А., Прилепская В.Н. Патология шейки матки при хламидийной инфекции. Возможность комплексной терапии // *Акушерство и гинекология*, 2000. – № 5. – С. 53–56.
17. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Урогенитальный хламидиоз. Брошюра практического врача акушера-гинеколога. – М.: Медицина, 2005.
18. Буданов П.В. Актуальные проблемы лечения беременных с рецидивирующей хламидийной инфекцией // *Лечащий врач*, 2007: 78–80.
19. Vaczynska A., Funch P., Fedder J. et al. Morphology of human Fallopian tubes after infection with Mycoplasma genitalium and Mycoplasma hominis in vitro organ culture study // *Hum. Reprod.* 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 968–979.
20. Robinson A.J., Rogstad K. Adolescence: a time of risk taking // *Sex. Transm. Infect.* 2002. – Vol. 78, № 5. – P. 314–315.
21. Bakken I.J., Nordb S.A., Skjeldestad F.E. Chlamydia trachomatis testing patterns and prevalence of genital chlamydial infection among young men and women in central Norway 1990–2003: a population-based registry study // *Sex. Transm. Dis.* 2006. – Vol. 33, № 1. – P. 26–30.
22. Савичева А.М. Вильпрафен (джозамицин) в терапии урогенитальной

хламидийной инфекции // *Вестник дерматологии и венерологии*, 2004; (2): 62–65.

23. Гомберг М.А., Гушин А.И. Хламидийная инфекция в современной гинекологии: основные аспекты профилактики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза // *Гинекология*. – 2012. – № 4. – С. 19–22.
24. Paavonen J., Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction // *Hum. Reprod. Update*. 1999. – Vol. 5, № 5. – P. 433–447.
25. Infertility Prevention Program, USA // www.cdc.gov/std/infertility/ipp-archive.htm.
26. Baud D., Regan L., Greub G. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008. – Vol. 21, № 1. – P. 70–76.
27. Fiest A., Sydler T., Gebbers S.S. et al. No association of Chlamydia with abortion // *J. Soc. Med.* 1999. – Vol. 92, № 5. – P. 237–238.
28. Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stary A. et al. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // *Int. J. STD AIDS*. 2010. – Vol. 21, № 11. – P. 729–737.
29. Ollendorff A.T. Cervicitis // www.emedicine.medscape.com/article/253402-overview#a0101.
30. Lau C.Y., Qureshi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Sex. Transm. Dis.* 2002. – Vol. 29, № 9. – P. 497–502.