

Специфическая иммуноглобулинотерапия уrogenитального хламидиоза — новые «старые» возможности

В.В. Спиридоненко

Луганский государственный медицинский университет

Было проведено исследование и лечение 62 мужчин репродуктивного возраста, имеющих уrogenитальный хламидиоз (УГХ), верифицированный цитологическим методом и с помощью полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа. Пациенты, получавшие комплексную терапию с включением Иммуноглобулина человека антихламидийного (ПрАТ «Биофарма», Украина), разделялись на группу (n=32) получавших препарат по классической схеме и группу (n=9) получавших препарат по ускоренной схеме (курсовая доза в первые сутки дробно и инстилляции в мочеиспускательный канал). 23 пациента получали меглумина акридоната в комплексном лечении УГХ, а 5 здоровых лиц составили контрольную группу. При анализе в сроки 7, 30 и 90 сут от начала лечения было выявлено отсутствие рецидивов у пациентов, получавших специфическую иммуноглобулинотерапию и рецидив в 8,7% случаях применения меглумина акридоната. По окончании лечения был сделан вывод о преимуществах иммуноглобулинотерапии при УГХ, позволяющей проводить более эффективную элиминацию хламидий в мочеполовом тракте мужчин.

Ключевые слова: уrogenитальный хламидиоз, Иммуноглобулин человека антихламидийный, иммуноглобулинотерапия, полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ.

Уrogenитальный хламидиоз (УГХ) считается одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Так, в США ежегодно регистрируется, по разным данным, от 3 до 5 млн новых случаев хламидиоза, а в Европе — до 10 млн случаев [7, 13]. Частота встречаемости УГХ в мужской популяции, по данным ВОЗ, отмечена у 10–20% военнослужащих, у 20–60% лиц с уретритом, у 40–80% лиц с эпидидимитом [9]. Существуют доказательства того, что в популяции бесплодных мужчин в 64% причиной инфертильности является УГХ [4]. В то же время результаты мировых зарубежных исследований не внесли ясности в роль УГХ в бесплодном браке, поскольку в данном контексте мужчина был представлен как носитель хламидийной инфекции [13]. Проблемы иммунологических аспектов УГХ обусловлены отсутствием доказанного влияния антихламидийных антител на физико-химические показатели спермы [10, 11]. По данным множества научных работ наиболее достоверным маркером наличия воспалительного процесса хламидийной этиологии в мужских половых путях является выявление специфического секреторного иммуноглобулина (Ig) в семенной плазме [1, 8, 9]. В некоторых работах отмечена роль хламидий в местной иммунной реакции с участием Ig A (повышение содержания в слизи шейки матки возникает на фоне высокого содержания там хламидийных тел) [6].

Реалии наших дней требуют постоянного обновления знаний врача о фармацевтическом рынке и новых техноло-

гиях лечения урологических заболеваний. Диагностика хронических специфических заболеваний мочеполового тракта была и остается сложной задачей. В настоящее время она основывается на комплексном анализе материала из половых путей и плазмы крови. Выявление TORCH-инфекций цитологическими методами малоэффективно, поэтому в практику широко внедрены скрининг-тесты (полимеразная цепная реакция — ПЦР; иммуноферментный анализ — ИФА). Специалисту, не имеющему большого опыта в интерпретации ПЦР, часто сложно оценить реальные данные.

Так, анализ материала из половых путей в момент специфической антибактериальной терапии или сразу после ее проведения может дать ложноположительный результат (как и неправильный забор анализа). Проводимый после получения положительного ПЦР-теста ИФА, также не всегда подтверждает (или, наоборот, отвергает) наличие инфекции.

Учитывая безусловную значимость ПЦР и ИФА при ИППП, они не являются «золотым стандартом» диагностики, в то время как более чувствительные методы часто недоступны из-за высокой стоимости (посев на монослой эпителия и выделение чистой культуры).

В настоящее время накоплен большой опыт эффективной и рациональной иммунокоррекции большого количества инфекций, в том числе и TORCH-ряда. Большой спрос на иммунокорректоры и массовость их назначения при хронических воспалительных заболеваниях мужского мочеполового тракта TORCH-гене́за без показаний не способствуют решению проблемы в целом. Стандарт терапии TORCH-инфекций мочеполового тракта оправдывает себя, но на практике не все имеющиеся в арсенале уролога «иммунокорректоры» можно с уверенностью использовать при хламидийной инфекции.

Исторически наиболее «старыми» иммунными средствами являются препараты иммуноглобулинов (ИГ), полученных из донорской крови человека. Определенное предубеждение к широкому применению данной группы препаратов не имеет никакого на то основания, поскольку многолетними наблюдениями в обширных исследованиях доказана полная безопасность ИГ.

Литературные данные, посвященные антибактериальной терапии TORCH-инфекций в целом и хламидиоза в частности, свидетельствуют о тенденции к снижению чувствительности патогенной флоры к используемым антибиотикам (особенно это касается простейших) и необходимости их продолжительных курсов. Повторный курс иммунонотерапии нередко вызывает побочные эффекты, при этом большинство специалистов не проводят иммунологического мониторинга, назначая иммунокорректоры вслепую. Стоит согласиться с мнением некоторых коллег, что результаты иммунограммы в большинстве ситуаций предсказуемы, а их нарушения не всегда являются основанием для начала терапии.

Использование иммунотерапии как метода пассивной иммунизации пациента не является новым, а проведение данного вида терапии в случаях возникновения острой инфекции позволяет в краткие сроки качественно улучшить показатели иммунитета, особенно если проводимая терапия складывается из введения специфического ИГ. Известно, что нормальный человеческий донорский ИГ используют давно и успешно в терапии ряда угрожающих жизни состояний. Небольшое количество печатных работ по данной проблеме не сужает, а, наоборот, расширяет проблему рациональной терапии хламидийной инфекции.

Отечественными учеными описаны разные аспекты лечебных эффектов специфических ИГ. Доказано, что ИГ способны ингибировать пролиферацию В-лимфоцитов и дифференциацию трансформированных В-лимфоцитов, практически не оказывая влияния на созревшие В-клетки, и таким образом на антителогенез. При введении ИГ парентерально происходит активация клеток-киллеров и продукция тромбоцитов в костном мозге, усиливается фагоцитарная активность лейкоцитов, активизируется система комплемента по классическому образцу и реакция антителозависимой цитотоксичности [2].

Исходя из описанного выше, все же стоит отметить, что иммуноглобулинотерапия не теряет своей привлекательности в плане терапии. Ее уникальность состоит в том, что, имея донорские ИГ, полученные из антител, специфических к данной инфекции, можно быстро патогенетически влиять на микробный возбудитель, не теряя времени на развитие эффектов от активной иммунизации. Известно, что, гипериммунизируя донора, можно получить специфические антитела к практически любому микроорганизму.

Кроме известных эффектов, заманчивым при терапии ИГ ТОРСН-инфекций является их эффективность при полирезистентности выявленной флоры к антибиотикам, наличие негативной реакции пациента к назначению последних, в ситуациях с высоким риском осложнений от антибиотикотерапии и т.п. [5]. Отечественная наука в данном вопросе имеет приоритетные позиции, учитывая крупные научные школы, разрабатывающие и внедряющие данный вид терапии [3].

Цель исследования: изучить эффективность терапии специфическим антихламидийным человеческим иммуноглобулином у лиц мужского пола, имеющих УГХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 39 мужчин репродуктивного возраста (средний $28,7 \pm 3,0$ года) с верифицированной УГХ на фоне хронического уретропростатита (ХУП) в условиях амбулаторного приема областной поликлиники.

Материалом для исследования были клетки цилиндрического эпителия мочеиспускательного канала, полученные методом соскоба (цитология и ПЦР) и сыворотка крови. Всем пациентам проводили мониторинг цитологических данных из мочеиспускательного канала и секрета предстательной железы на фоне провокации пирогеналом по классическим схемам. Схема обследования состояла из следующих пунктов:

1. Регистрация изменений генитального статуса (выделение, баланопостит, эпидидимит и т.п.).
2. Цитологическая диагностика – соскоб из мочеиспускательного канала, сок предстательной железы до- и после проведения провокационной пробы с пирогеналом.
3. Детекция ДНК хламидий методом ПЦР.

4. ИФА – определение специфических антител (Ig M, A, G) в сыворотке крови.

Терапию хламидийного уретропростатита проводили согласно стандарту МЗ Украины. Больные были разделены на 3 клинические группы, в которых проводили комплексное лечение с включением специфической (Иммуноглобулин человека антихламидийный производства ПрАТ «Биофарма», Украина) и неспецифической (иммуномодулятор) иммунокоррекции по разным схемам. В 1-й группе (n=32) ИГ вводили внутримышечно по стандартной схеме 1 раз в 3 дня по 1,5 мл № 7. Во 2-й группе (n=7) Иммуноглобулин человека антихламидийный вводили по методике Института иммунологии и алергологии НМУ им. А.А. Богомольца – внутримышечное введение полной курсовой дозы за 1 сут в два подхода с интервалом между инъекциями 6 ч. Также пациентам этой группы проводили местную терапию – введение 1 ампулы (1,5 мл) препарата эндоуретрально через день № 4–5. В 3-ю группу (n=23) входили пациенты, получавшие стандартную терапию с включением неспецифического иммуномодулятора (меглумина акридонатацетат), контрольную (4-я группа) составляли здоровые лица мужского пола (n=5). Цитологический контроль проводили через 7, 45 и 90 сут от начала лечения. ПЦР-тесты проводили через 1,5 мес от начала лечения, ИФА – через 1,5 мес и через 3 мес от начала лечения.

Для ПЦР-диагностики УГХ использовали тест-системы «Амплиценс» («ДНК-технология», Россия), для ИФА – систему «СВJ» производства США. Цитологические исследования проводили на микроскопе Olimpus BX 41-ESD (Япония) Обработку результатов исследований проводили с использованием общепринятых методов на компьютере Samsung SM 753df с пакетом „QPRO” и статистическим пакетом “Stargraf”. Показатели рассчитывали по общепринятым методикам с компьютерной обработкой данных и определением коэффициента достоверности (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность комплексного лечения хламидийной инфекции в мужском мочеполовом тракте оценивали через 7, 45 и 90 дней от начала лечения по определенным критериям:

- отсутствие клиники уретрита;
- нормализация цитологической картины мазка из мочеиспускательного канала;
- отсутствие «+» результата ПЦР из мочеиспускательного канала;
- динамика уменьшения уровня хламидийного Ig G (на фоне отсутствия Ig A) в плазме;
- отсутствие рецидива заболевания в период наблюдения на фоне контрольных тестов после пирогеналовой провокации.

Следует отметить, что подробно описанная в научной литературе проблема УГХ касается не только уролога, но и других специалистов.

Большую проблему в данной ситуации составляет правильный забор материала – получение цилиндрического эпителия на глубине около 5 см. В другом материале достоверные признаки хламидийной инфекции обнаружить крайне сложно и в этом случае цитология выделений из мочеиспускательного канала, секрета предстательной железы, спермы будет малоинформативной.

Вторым этапом диагностики УГХ является проведение ПЦР-тестов из мочеиспускательного канала, подразумевающих выделение фрагмента хламидийной РНК в представленном материале. Здесь также работает правило – наибольшая информация из цилиндрического эпителия мочеиспускательного канала. Неправильным сбором материала для ПЦР обусловлены ложноотрицательные результаты диагностики хламидиоза. Также известным является факт, что результаты ПЦР-контроля из мочеиспускательного канала на фоне лечения или спустя 4–6 нед после него будут ложноположительными (т.е терапия УГХ была успешной, но фрагменты разрушенного ядерного материала продолжают детектироваться до определенного срока). С этой целью ПЦР-контроль проводят не ранее 1–1,5 мес после окончания лечения.

Третьей составляющей диагностики УГХ является ИФА. Известно, что при остром впервые возникшем процессе на протяжении 1-го месяца отмечается высокий уровень Ig M и нарастающий уровень Ig A. Титр Ig G при этом отсутствует или низкий. В дальнейшем уровни Ig M в плазме снижаются до нормы, Ig A уменьшаются, а уровень Ig G резко возрастает. Течение нелеченного УГХ характеризуется периодическими (или постоянным) повышениями уровня Ig A и стабильно высоким Ig G. После успешного лечения Ig G в плазме снижается, однако может оставаться повышенным длительное время так называемые иммунологические шрамы, что отражает наличие определенных иммунологических резервов организма данного индивида.

Существуют иммунофлюоресцентные методы индикации хламидий и посев на монослой эпителия (клетки МакКой), последний является «золотым стандартом» в диагностике хламидиоза.

Провокационные тесты (пирогенал и т.п.) проводят по классическим схемам с целью обострения воспалительной реакции в хронических очагах инфекции и более полной идентификации микробного возбудителя. Существует мнение, что роль данного обострения (и таким образом повышение качества лечения) выполняет иммунокоррекция неспецифическими иммунными средствами.

Классические схемы терапии УГХ с применением неспецифических иммунокорректоров рекомендованы МЗ Украины и с успехом применяются на практике. Стоит отметить, что за словом «неспецифические иммунокорректоры» находится достаточно разнородная по клинико-фарма-

кологическим эффектам группа разных химических и биологических субстанций. Таким образом, прогнозировать развитие иммунокорригирующего эффекта в комплексном лечении УГХ не всегда легко, а иногда невозможно. Проведение иммунограммы также имеет свои нюансы (трудоемкость, дороговизна, трудности интерпретации результата практическими врачами и т.п.).

С другой стороны, уникальные эффекты иммуноглобулинотерапии (ИГТ) с позиций биологической адаптации доказаны, хотя и не получили большого распространения.

Основными эффектами ИГТ (как вида пассивной иммунизации) как средства влияющего не только на специфический, а и на неспецифический пул антител являются:

- прямой противомикробное действие;
- нейтрализация патогенов через различные биологические механизмы;
- участие в фагоцитозе чужеродных агентов;
- реализация антителозависимой реакции цитотоксичности (к чужеродным агентам);
- активация систем клеточной защиты (система комплемента, осмотический лизис).

Цитограммы, полученные из мочеиспускательного канала, содержали внутриклеточные хламидийные включения и носили воспалительный характер. ПЦР-тесты у 99,5% пациентов из 1, 2-й и 3-й групп идентифицировали хламидийную РНК. Результаты ИФА пулов хламидийных ИГ в первых трех группах до лечения представлены на рис. 1. Классическую высокую содержания специфических Ig A и повышения Ig G в плазме характеризовали иммунный ответ при остром инфекционно-воспалительном процессе, при сравнении с контролем.

Контрольные цитограммы после 7 дней терапии в основных группах свидетельствовали об уменьшении выраженности воспалительной реакции, уменьшении общего количества хламидийных внутриклеточных включений. Наилучший результат оказался во 2-й группе, где проводили эндоуретральные инстилляции. Достоверно худшим был результат у лиц из 3-й группы, где цитограмма воспаления в этом сроке полностью ликвидирована не была. Такое наглядное свидетельство эффективности специфической местной терапии находило свое подтверждение в результатах ПЦР-диагностики из материала мочеиспускательного канала. Так, при контроле в сроке спустя 1,5 мес от начала лечения у лиц 1-й группы положительный тест

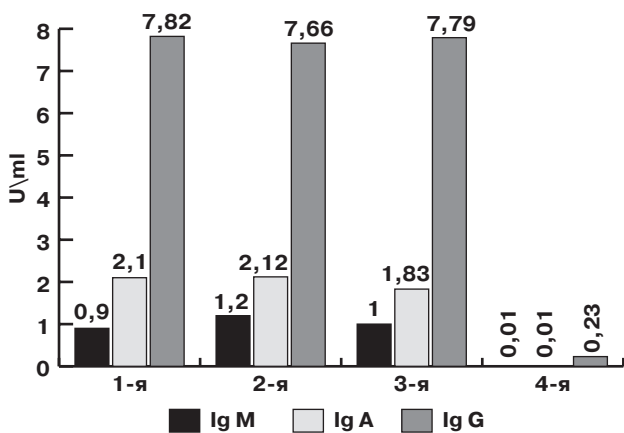


Рис. 1. Уровни хламидийных ИГ в группах до лечения

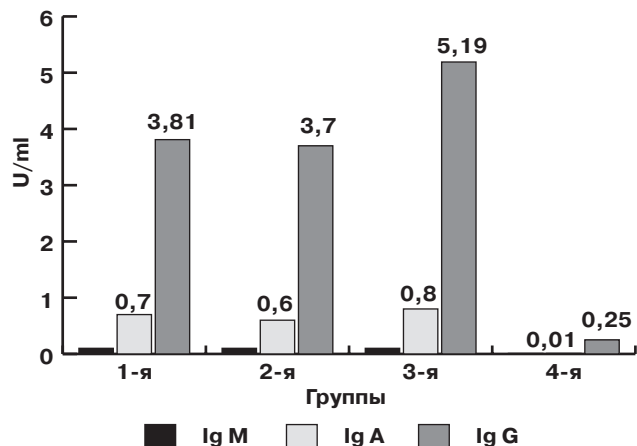


Рис. 2. Уровни хламидийных ИГ в группах после лечения (90-е сутки)

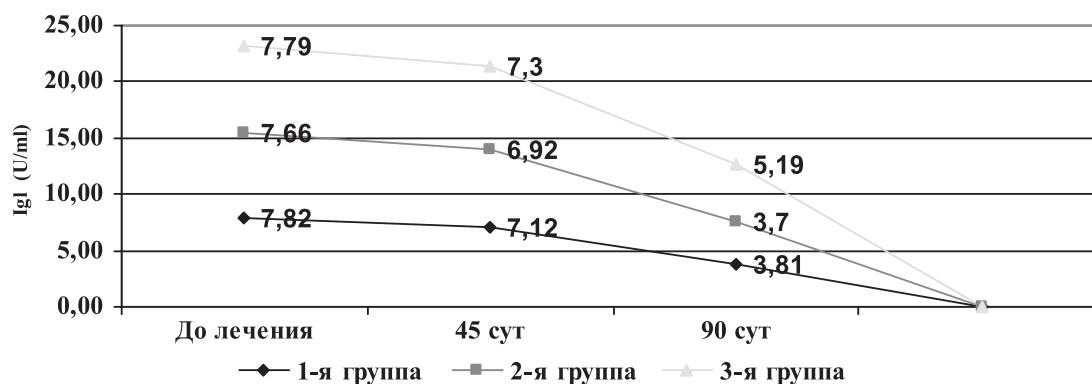


Рис. 3. Динамика снижения хламидийного Ig G в исследовании

был получен в двух случаях (6,25%), а у лиц 2-й группы – ПЦР-признаки хламидий обнаружены не были. В 3-й группе ПЦР-тест на хламидии был положительным у 4 (17,4%). Таким образом, применение специфической ИГТ оказалось практически в 3 раза эффективнее неспецифического иммуномодулятора. Необходимо отметить, что проведение ПЦР в ряде случаев (особенно в ранний период после лечения) может дать ложноположительный результат, поэтому все лица с положительными тестами были повторно обследованы спустя еще 1,0–1,5 мес. Результатом явилось отсутствие хламидий в ПЦР-тестах в 2 случаях из 1-й группы и одного случая из 3-й группы. Рецидив заболевания был выявлен ПЦР-методом в 3-й группе в 2 (8,7%) случаях, хотя антибиотикотерапия была идентична таковой в 1-й группе. Это свидетельствует о возможной неэффективности неспецифических иммуномодуляторов в некоторых случаях при более достоверном эффекте специфической ИГТ при УГХ.

Как видно из рис. 2, эффективность терапии в основных группах была достаточно высокой. В группах с применением ИГТ отмечено достоверное снижение уровней секреторного Ig A в плазме, что свидетельствует о возможной элиминации возбудителя, и повышение напряженности гуморального звена иммунитета. Во 2-й группе (лица получали курсовую дозу в первые сутки) результаты были несколько лучше, с перспективой дальнейшего использования. У лиц 3-й группы определяли наиболее слабую тенденцию к снижению Ig A, при сравнении с двумя первыми группами ($p < 0,05$), хотя результат иммунотерапии был очевидным. Нами была отмечена хорошая переносимость высоких доз ИГ (за период наблюдения не было ни одного клинически значимого осложнения) с отсутствием побочных эффектов.

Данная методика полностью укладывается в общую концепцию быстрого получения нужного иммуностимулирующего эффекта за счет прямой (пассивной) иммунизации большим количеством антител к данному возбудителю, что обеспечивает вышеперечисленные эффекты данного вида терапии.

В 3-й группе пациентов с аналогичной клиникой УГХ проводимая иммунокоррекция была менее эффективной. Прежде всего, это выражалось в более длительно сохраняющемся дискомфорте в половых путях (клиника уретрита). У лиц данной группы также отмечена менее выраженная динамика снижения антихламидийного Ig A в плазме.

Что касается плазменных уровней антихламидийного Ig G у лиц 3-й группы, то к 90-м суткам его показатели были достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$). Сравнительные данные приведены на рис. 3.

Известно, что можно проводить как общую, так и местную ИГТ. Согласно современным тенденциям, местная терапия уретритов лекарственными препаратами практически потеряла свое значение. Выбор препарата для инстилляций в мочеиспускательный канал нужно проводить крайне осторожно и спектр вводимых в настоящее время средств крайне мал. ИГ являются безопасными и эффективными средствами санации местного очага в мочеиспускательном канале и позволяют быстро ликвидировать воспалительный процесс за счет прямого влияния, как на общем иммунном уровне (фагоцитоз, осмотический лизис), так и на местном уровне. В ходе местного применения ИГ нами не было зарегистрировано раздражающего действия на слизистую оболочку мочеиспускательного канала.

При сравнении данных трех групп пациентов оказалось, что эффективное улучшение местной симптоматики отмечалось в 1-й и 2-й группах (в среднем к 5–6-му дню), в то время, как в 3-й группе – к 7–8-му дню. Это расценивалось как эффект местной иммунокоррекции уровней секреторного Ig A, при сравнении с традиционными схемами неспецифической иммунокоррекции, где эффект исчезновения симптомов уретрита был обусловлен лишь антибиотикотерапией.

Рецидивы воспалительного процесса, обусловленные УГХ, были зарегистрированы у 4 мужчин из 3-й группы спустя 3 мес после лечения и проявлялись скудной картиной уретропростатита.

Анализируя эффективность терапии УГХ с включением специфической иммунотерапии, мы отметили несомненную пользу данного вида терапии, имеющего значительно лучшие конечные результаты в отличие от классических стандартов лечения. В группах лиц, получавших специфическую ИГТ, имелось сокращение срока терапии, быстрый эффект лечения, минимизация рецидивов заболевания и хронизации процесса.

ВЫВОДЫ

1. Применение специфического Иммуноглобулина человека антихламидийного, производства ПрАТ «Биофарма» в комплексной терапии сокращает сроки лечения пациентов с УГХ и снижает риск рецидива заболевания.
2. Использование специфического Иммуноглобулина человека антихламидийного в качестве местной терапии (инстилляций в мочеиспускательный канал) улучшает качество лечения и способствует более быстрой реабилитации в случаях урогенитального хламидиоза и его осложнений.

Специфічна імуноглобулінотерапія уrogenітального хламідіозу – нові «старі» можливості

В.В. Спиридоненко

Було проведено дослідження і лікування 62 чоловіків репродуктивного віку, що мали уrogenітальний хламідіоз (УГХ), верифікований цитологічно та за допомогою полімеразної ланцюгової реакції і імуноферментного аналізу. Пацієнтів, що отримували комплексну терапію з включенням Імуноглобуліну людини антихламідійного (ПрАТ «Біофарма» Україна) було поділено на групу (n=32), де особи отримували препарат за класичною схемою, і групу (n=9), де отримували препарат за прискореною схемою (курсова доза в першу добу та інстиляції в сечівник). Інші 23 пацієнти отримували мегдуміну акридоніацетат в комплексному лікуванні УГХ, а 5 здорових осіб склали контрольну групу. Під час аналізу в терміни 7, 30 і 90 діб від початку лікування було виявлено відсутність рецидивів у разі лікування імуноглобулінами та рецидив у 8,7% випадках використання мегдуміну акридоніацетату. Після закінчення лікування було зроблено висновок про переваги імуноглобулінотерапії при УГХ. Так, остання дозволила провести більш ефективну елімінацію хламідій у сечостатевоу тракті чоловіків.

Ключові слова: уrogenітальний хламідіоз, Імуноглобулін людини антихламідійний, імуноглобулінотерапія, полімеразна ланцюгова реакція, імуноферментний аналіз.

Specific Immunoglobulin Therapy of Urinogenital Chlamydiosis - New "Old" Opportunities

V.V. Spiridonenko

Sixty-two men of reproductive age with the urinogenital chlamydiosis have received treatment with the help of the verified cytological method, the polymerase chain reaction and enzyme-linked immunoassay. The patients receiving complex therapy by Antichlamydial Human Immunoglobulin (preparation "Biopharm", Ukraine) were subdivided into two groups. The first group (n=32) received the medication according to the classical treatment regimen and the second group (n=9) received the medication according to the speeded treatment regimen (a divided course dose on the first day and instillations in the urethra). 23 patients received Meglumine acridonacetate during complex treatment of Urinogenital Chlamydiosis and 5 patients were included into the control set. During the analysis on the seventh, thirtieth and ninetieth days from the day of therapy beginning there were no backset cases in patients

receiving a specific immunoglobulin therapy and there were 8.7% cases of backsets in patients receiving Meglumine acridonacetate. Upon treatment completion it was concluded that the immunoglobulin therapy at Urinogenital Chlamydiosis allows more effective chlamidia elimination in the male urogenital tract.

Key words: Urinogenital Chlamydiosis, Antichlamydial Human Immunoglobulin, immunoglobulin therapy, polymerase chain reaction, enzyme-linked immunoassay.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гранитов В.М. Хламидиозы. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 192 с.
2. Дранник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дизиц Г.М. Иммунотропные препараты // К.: Здоровье. – 1994. – С. 100–105.
3. Дяченко Н.С., Курищук К.В., Рядская Л.С. Специфические иммуноглобулины как эффективные препараты для лечения вирусных инфекций: современное состояние и насущные проблемы для Украины // Микробиологический журнал. – 2002. – № 1. – С. 3–10.
4. Лобзин Ю.В., Лященко Ю.И., Позняк А.Л. Хламидийные инфекции: Руководство для врачей. – СПб: Фолиант, 2003.
5. Мирошниченко О.Д., Калюжная Л.Д. Антихламидийный иммуноглобулин в комплексном лечении уrogenітального хламидиоза // Здоровье мужчины, № 1 (12). – 2005. – С. 34–37.
6. Погодин О.К. Хламидийная инфекция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. – Учебное пособие. – Петрозаводск. – 1998. – 166 с.
7. Хантер Хансфилд. Заболевания, передающиеся половым путем. – М.: Бином; 2004. – 453 с.
8. Bollmann R, Engel S, Sagert D, Gobel UB Investigations on the detection of Chlamydia trachomatis infections in infertile male outpatients// Andrologia, 1998;30 Suppl. 1:23–7.
9. Henry-Suchet J, Sluzhinska A, Serfaty D Chlamydia trachomatis screening in family planning centers: a review of cost/benefit evaluations in different countries// Eur. J. Contracept Reprod. Health Care 1996 Dec;1(4):301–9.
10. Ochsendorf F.R., Ozdemir K., Rabenau H., Fenner T., Oremek R., Milbradt R., Doerr H.W. Chlamydia trachomatis and male infertility: chlamydia-IgA antibodies in seminal plasma are C. trachomatis specific and associated with an inflammatory response// J Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 1999 Mar; 12 (2):143–52.
11. Tokuda N., Kumazawa J., Naito S., Matsumoto T., Komatsu K. Chlamydia trachomatis infection in male infertility—the clinical usefulness of the detection of antibodies against Chlamydia trachomatis// Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1999. Jun; 90(6): P. 608–13.
12. Witkin S.S., Kneissl D., Bongiovanni A.M. Chlamydia trachomatis infection, immunity and pregnancy outcome // Infect. Diseases Obstet. And Gynecol. – 1997. – 5. – N 2. – P. 128–132.
13. World Health organization Global Programme on AIDS. – 19 p.