

Подходы к лечению урогенитальных инфекций, вызванных атипичными микроорганизмами: рекомендации российских экспертов

В силу высокой распространенности, бессимптомного течения, затрудняющего диагностику и своевременное назначение терапии, а также склонности к рецидивированию на современном этапе проблема инфекций, передающихся половым путем (ИППП), и урогенитальных инфекций классифицируется как крайне актуальная с медицинской и социальной точки зрения, ухудшающая репродуктивное здоровье нации в целом.

В 2012 г. были представлены клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов по ведению больных ИППП и урогенитальными инфекциями (А.А. Кубанова и соавт.), освещающие важные аспекты диагностики, лечения и контроля его эффективности.

В данной публикации кратко изложены основные положения согласительного документа касательно диагностических принципов и терапевтических стратегий ведения контингента больных урогенитальной патологией, обусловленной атипичными микроорганизмами.

Хламидийная инфекция

Возбудителем хламидийной инфекции — ХИ (шифр нозологии по МКБ-10 A 56) является *Chlamydia trachomatis*. Как подчеркивают эксперты, распространенность ХИ зависит от возраста (максимальный уровень отмечается в популяции пациентов до 25 лет) и значительно превышает показатель, указанный в статистических отчетах.

Выделяют ХИ нижних отделов мочеполового тракта (хламидийный цервицит, цистит, уретрит, вульвовагинит; A 56.0); ХИ органов малого таза и других органов мочевыделительной системы (A 56.1; хламидийный эпидидимит — N 51.1, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин — N 74.4, орхит — N 51.1); ХИ аноректальной области (A 56.3); хламидийный фарингит (A 56.4); ХИ, передающиеся половым путем, другой локализации (A 56.8); хламидийный конъюнктивит (A 74.0).

Верификация диагноза ХИ основывается на результатах лабораторных исследований:

- молекулярно-биологических методов (выявление специфических фрагментов ДНК и/или РНК *S. trachomatis*; чувствительность метода составляет 98-100%, специфичность — 100%);
- выделения *S. trachomatis* в культуре клеток (не рекомендуется использовать в рутинных исследованиях и с целью диагностики причин бесплодия).

Методы прямой иммунофлуоресценции (ПИФ), иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления антител к *S. trachomatis*, микроскопический и морфологический методы недопустимы, также нецелесообразны провокационные техники.

Терапия ХИ прежде всего сосредоточена на эрадикации возбудителя, достижении клинического улучшения, профилактике осложнений и дальнейшего распространения инфекции. Следует акцентировать внимание пациентов на том, что успех возможен исключительно при условии лечения обоих партнеров.

Схема терапии ХИ нижних отделов мочеполового тракта, аноректальной области, хламидийного фарингита, хламидийного конъюнктивита:

- препараты выбора (один на выбор):
— доксициклина моногидрат 100 мг внутрь 2 раза в сутки курсом 7 дней;
— джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки курсом 7 дней;
— азитромицин 1,0 г внутрь однократно;
- альтернативные средства: левофлоксацин 500 мг внутрь 1 раз в сутки курсом 7 дней или офлоксацин 400 мг внутрь 2 раза в сутки курсом 7 дней.

При лечении ХИ верхних отделов мочеполового тракта, органов малого таза и других органов мочевыделительной системы используются аналогичные схемы терапии (как в отношении препаратов выбора,

так и альтернативных) с увеличением длительности курса лечения в каждом из случаев до 14-21 дня; однократный прием азитромицина не показан.

В клинических ситуациях, требующих особого подхода клинициста (беременность, детский возраст), ряд преимуществ продемонстрировал препарат джозамицин. Педиатрическим пациентам с массой тела менее 45 кг препарат назначают в дозе 50 мг/кг массы тела 3 раза в сутки курсом 7 дней. У беременных используется 3-кратный прием джозамицина 500 мг в течение 7 дней.

Помимо клинической динамики, по завершении лечения необходимо оценить эрадикацию *S. trachomatis* (культуральным методом и методом амплификации РНК — через 14 дней; методом амплификации ДНК (полимеразной цепной реакции (ПЦР), в том числе в режиме реального времени) — не ранее чем через месяц); в случае отрицательного результата дальнейшее наблюдение не требуется.

Следует отметить, что ХИ во время беременности представляет чрезвычайную опасность: повышается вероятность преждевременного ее прерывания, инфекционных осложнений у новорожденных с низкой массой тела, внутриутробной задержки развития плода и пр. (А.А. Хрянин, О.В. Решетникова, 2008).

В этой популяции пациенток особую значимость имеют макролиды (джозамицин, азитромицин, спирамицин). В работе П.В. Буданова (2007) изучалась результативность применения джозамицина (Вильпрафена) 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней в лечении 72 беременных с ХИ, микоплазменной, уреоплазменной и смешанной инфекцией, у которых предшествующая терапия иными макролидами была неэффективна либо досрочно завершена. Эффективность терапии оценивали на основании данных ПЦР через 4 нед после курса антибиотика и результатов культурального исследования. Использование Вильпрафена обеспечивало микробиологическую излеченность у 97,22% пациенток. Легкие побочные эффекты зарегистрированы всего у 3 участниц. Частота перинатальных осложнений после применения Вильпрафена снизилась в 2,4 раза.

Микробиологическая эффективность 2-кратного приема Вильпрафена в дозе 500 мг 10-дневным курсом составила 96-98% (А.М. Савичева и соавт., 2004).

Джозамицин имеет хороший профиль безопасности. Согласно данным Т. Оsono (1979) побочные реакции на фоне лечения джозамицином 27 тыс. больных регистрировались всего в 4,9% случаев и были представлены симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (снижением аппетита, тошнотой,

диареей и др.) у 4,3% пациентов; кожной сыпью, зудом — у 0,37% больных; неврологическими нарушениями (головной болью, головокружением) — у 0,04% участников; другими нарушениями — в 0,2% случаев.

Заболевания, спровоцированные *Mycoplasma genitalium*

Частым возбудителем урогенитальных инфекций (уретрита, цервицита и др.) является *Mycoplasma genitalium* (обнаруживается в 11,5-41,7% случаев при негонококковых уретритах, в 7-10% случаев — при ВЗОМТ у женщин). Обусловленные *M. genitalium* заболевания классифицируются в МКБ-10 следующим образом: уретрит (N 34), цервицит (N 72), вагинит (N 76). Диагноз подтверждается результатами молекулярно-биологических методов исследования (ПЦР, ПЦР в режиме реального времени), свидетельствующими о выявлении специфических фрагментов ДНК и/или РНК *M. genitalium*. Методы ПИФ, ИФА для выявления антител к *M. genitalium*, культуральный метод недопустимы, также нецелесообразны провокационные техники. Для оценки выраженности лейкоцитарной реакции и состояния микробиоценоза уретры, влагалища, цервикального канала проводится микроскопическое исследование клинического материала.

Задачи терапии заболеваний, вызванных *M. genitalium*, сопоставимы с таковыми при лечении ХИ.

Препаратами выбора определены джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки или доксициклина моногидрат 100 мг внутрь 2 раза в сутки курсом 10 дней, как альтернативные используются левофлоксацин 500 мг внутрь 1 раз в сутки или офлоксацин 400 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней.

При лечении беременных и детей предпочтение следует отдавать джозамицину: 500 мг внутрь 3 раза в сутки курсом 10 дней в первом случае и 50 мг/кг массы тела (если она менее 45 кг) 3 раза в сутки курсом 10 дней.

Принципы контроля эрадикации возбудителя не отличаются от таковых при лечении ХИ.

В работе А.Е. Гушина и соавт. (2009) изучалась клиническая и бактериологическая эффективность джозамицина в отношении *M. genitalium* у 48 пациентов с негонококковыми уретритами; зарегистрирована эрадикация возбудителя почти в 96% случаев (для сравнения: по данным ряда источников (Gambini, 2000; Bradshaw, 2006; Bjornelius, 2008; Stamm, 2007; Bradshaw, 2008; Jernberg, 2008; Mena, 2009; Schwebke, 2011; Hagiwara, 2011; Twin, 2013;

Bissessor, 2013), эффективность различных режимов приема азитромицина была ниже и варьировала в диапазоне 54-87%).

Бактериологическая эффективность однократного приема азитромицина в дозе 1 г наблюдалась всего в 66,7% случаев (Schwebke et al., 2011). В работах Jernberg и соавт. (2008) эрадикации *M. genitalium* удалось достичь у 79% больных при однократном приеме азитромицина в дозе 1 г; у 74% при использовании схемы 1 г азитромицина в 1-й день и 1 г — через 5-7 дней; у 78% при приеме 0,5 г в 1-й день с переходом на 0,25 г курсом 2-5 дней.

Согласно информации, содержащейся в инструкции к применению оригинального азитромицина, утвержденным показанием к его назначению является только неосложненная урогенитальная инфекция, обусловленная *S. trachomatis*.

Урогенитальные заболевания, вызванные условно-патогенными микроорганизмами *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*

Уреаплазмы (*U. urealyticum*) способны обусловить развитие уретрита, простатита у мужчин. Предполагают, что данные микроорганизмы также играют роль в возникновении цервицита, цистита, ВЗОМТ, осложнений течения беременности, нарушений после родов и выполнения аборт у женщин. Для реализации патогенного действия необходимы высокий уровень бактериальной обсемененности ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) и иммуносупрессия.

Частота обнаружения *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*, по данным ряда авторов, существенно варьирует (10-80%); кроме того, уреаплазмы и *M. hominis* могут выявляться и у здоровых людей (5-20%).

Информативны следующие лабораторные исследования: молекулярно-биологические методы, направленные на выявление специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*; культуральное исследование с выделением и идентификацией указанных микроорганизмов; изучение клинического материала из уретры, влагалища и цервикального канала с помощью микроскопии. Использование методов ПИФ, ИФА для выявления антител к *Ureaplasma spp.* и *M. hominis* недопустимо.

Цели терапии — клиническое выздоровление, нормализация показателей лабораторных исследований, профилактика осложнений.

Схемы терапии:

- препараты выбора: доксициклина моногидрат 100 мг внутрь 2 раза в сутки курсом 10 дней или джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки курсом 10 дней;
- альтернативные средства: левофлоксацин 500 мг внутрь 1 раз в сутки курсом 7 дней или офлоксацин 400 мг внутрь 2 раза в сутки курсом 7 дней.

Беременным назначается джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки курсом 10 дней, детям весом до 45 кг — 50 мг/кг массы тела 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Продолжение на стр. 30.

Подходы к лечению урогенитальных инфекций, вызванных атипичными микроорганизмами: рекомендации российских экспертов

Продолжение. Начало на стр. 29.

Особенностью данной клинической ситуации является отсутствие потребности в эрадикации возбудителей — для констатации результативности лечения достаточно установления положительной клинической и лабораторной динамики (данных микроскопии, культурального метода и метода амплификации РНК через 14 дней после лечения, амплификации ДНК не ранее чем через 1 мес).

! Возбудители урогенитальных инфекций высокочувствительны к действию джозамицина: минимальная подавляющая концентрация препарата для *C. trachomatis* составляет 0,04 (Н. Zhu et al., 2010), *M. genitalium* — 0,03 (С.М. Bebear et al., 2000), *M. hominis* — 0,25 (С.М. Bebear et al., 2000), *U. urealyticum* — 0,12 (С.М. Bebear et al., 2000); аналогичные показатели для азитромицина: >0,12; 0,03; >64 и 0,25 (J.G. Lefevre et al., 1993; С.М. Bebear et al., 2000).

В работе, выполненной на базе ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН (А.М. Савичева, 2009), оценивали чувствительность штаммов *M. hominis* и *U. urealyticum* к антибактериальным препаратам (доксициклину, джозамицину, офлоксацину, эритромицину, тетрациклину, ципрофлоксацину, азитромицину, кларитромицину). Было установлено, что наиболее проблемны в этом отношении эритромицин, ципрофлоксацин и азитромицин (чувствительны к ним 0; 11,1 и 16,7% патогенов соответственно). Напротив, максимально чувствительны (в 100% случаев) возбудители к влиянию доксициклина и джозамицина, на фоне использования тетрациклина данный показатель также достаточно высок и составляет 97,2%.

Логично, что высокая чувствительность микроорганизмов к действию того или иного антибиотика ассоциируется с эффективностью лечения. Результативность терапии инфекций, обусловленных *M. hominis* и *U. urealyticum*, с использованием джозамицина изучалась в различных работах. В испытании под руководством А.Л. Тищенко (2001) терапия Вильпрафеном позволила достичь эрадикации *C. trachomatis* и *U. urealyticum* у пациентов с уретритами смешанной хламидийно-микоплазменной этиологии в 97,1 и 94,3% случаев соответственно. А.Э. Карамова и соавт. (2002) оценили действенность Вильпрафена у больных с инфекцией *M. hominis* и *U. urealyticum*; у всех пациентов наступило клиническое и этиологическое излечение.

! В анализе итальянских ученых за 2004–2011 гг., охватившем почти 10 тыс. больных, сравнивали чувствительность *M. hominis* и *U. urealyticum* к доксициклину, джозамицину, офлоксацину, эритромицину, тетрациклину, ципрофлоксацину, азитромицину, кларитромицину и пристиамицину. Максимально активным в отношении микоплазм оказался доксициклин, тогда как фторхинолоны были недостаточно действенными. Среди макролидов минимальный уровень устойчивости (7–8%) *U. urealyticum* продемонстрировала к джозамицину и кларитромицину; к азитромицину были резистентны ≥45% штаммов данного

микроорганизма. Джозамицин также активен в отношении *M. hominis* и рекомендуется к использованию при смешанных инфекциях, в том числе у беременных и детей с первых дней жизни (M.A. De Francesco et al., 2012).

Подходы к лечению урогенитальных инфекций в Республике Беларусь

Значительный опыт лечения урогенитальных инфекций с применением джозамицина накоплен белорусскими клиницистами. Заведующий кафедрой дерматовенерологии Белорусской медицинской академии последипломного образования (г. Минск), профессор О.В. Панкратов в рамках научно-практической конференции «Репродуктивное здоров'я: актуальні питання сьогодення» (25–27 сентября, г. Киев) отметил, что в Республике Беларусь (РБ) основным методом диагностики ХИ признан метод амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР); невалидированные методики, направленные на выявление антител к хламидиям, не используются.

В лечении ХИ в РБ широко применяются доксициклин и азитромицин, как альтернативная терапия — джозамицин (500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней). Доказаны преимущества данного представителя класса макролидов при лечении ИППП во время беременности: результативность лечения урогенитального хламидиоза джозамицином оценивается высокими цифрами и, по данным ряда авторов, достигает 100%.

Выступающий подчеркнул, что при выявлении *Ureaplasma* spp. и *M. hominis* следует уделять внимание оценке количества указанных микроорганизмов (в РБ показателями к антибиотикотерапии считаются наличие симптомов воспаления, предстоящие инвазивные манипуляции на органах урогенитального тракта, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и осложнения беременности, сочетающиеся с клинически значимым повышением количества *Ureaplasma* spp. и *M. hominis*).

О.В. Панкратов также констатировал, что относительно состояний, обусловленных *M. genitalium*, нет официально утвержденных рекомендаций; доступные на сегодня работы демонстрируют противоречивые результаты, в частности касательно эффективности терапии азитромицином. В РБ с целью лечения инфекции *M. genitalium* широко применяются доксициклин и азитромицин, в качестве альтернативы — джозамицин; в РБ джозамицин считается препаратом выбора в лечении микоплазменной инфекции у беременных.

Джозамицин (Вильпрафен) характеризуется высокой эффективностью в качестве средства терапии урогенитальных инфекций смешанной этиологии, благоприятным профилем безопасности, в том числе при использовании в группах риска (у беременных, детей), минимальным риском лекарственных взаимодействий, кроме того, препарат не обладает тератогенным эффектом. Важным преимуществом данного 16-членного макролида является высокая чувствительность к нему основных возбудителей урогенитальных инфекций (МПК препарата для основных патогенов ниже таковых препаратов-аналогов).

Подготовила **Ольга Радучич**



Гастроэзофагеальная болезнь и беременность: и пути их

В.М. Чернова, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой

Под термином «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ) понимают хроническое рецидивирующее заболевание, причиной развития которого является патологический заброс содержимого желудка в пищевод. Наряду с функциональной диспепсией, дискинезией двенадцатиперстной кишки и желчевыводящих путей, синдромом раздраженного кишечника, эзофагоспазмом ГЭРБ относят к заболеваниям, в основе которых лежит нарушение моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

ГЭРБ относится к заболеваниям желудочно-кишечного тракта, наиболее часто встречающихся у беременных, и представляет серьезную клиническую проблему [1, 2].

Так, в течение всей беременности изжогу и дисфагию испытывают до 50% женщин, а в некоторых группах населения ее частота приближается к 80%. По данным статистики, на протяжении I триместра беременности около 50% женщин испытывают изжогу, 25% пациенток — в течение II триместра и около 10% — в III триместре. Причем различия в частоте встречаемости изжоги среди повторнородящих и первородящих женщин не отмечаются [3].

В механизме развития ГЭРБ у беременных имеют значение многие факторы, включая механические и гормональные, однако основным среди них является снижение тонуса нижнего сфинктера пищевода под влиянием гормонов, прежде всего прогестерона. Это приводит к снижению непосредственно функции антирефлюксного барьера, а именно к снижению давления в нижнем пищеводном сфинктере и увеличению числа эпизодов его спонтанного расслабления.

Современные исследования показали, что в развитии ГЭРБ участвует целый комплекс дополнительных патологических факторов. Это и снижение клиренса пищевода как химического вследствие уменьшения синтеза слизи и бикарбонатов слизи, так и механического — вследствие снижения перистальтической активности и тонуса грудного отдела пищевода. При этом отмечается повышение агрессивных свойств рефлюктата, включающего желудочный сок, желчь, панкреатический сок. Все это наблюдается на фоне снижения резистентности ткани пищевода, что проявляется нарушением ее кровоснабжения, функциональной и структурной целостности [2, 3].

В период беременности у женщины наблюдается повышение расхода энергии и пластических материалов, что, в свою очередь, определяет увеличение потребления пищи и повышение функциональной активности пищеварительной системы. Регуляция количества поступающей пищи осуществляется двумя гипоталамическими центрами (голода и насыщения), но у человека в этом процессе активно принимают участие социальные и культурные факторы.

Субъективные и объективные желудочно-кишечные расстройства (тошнота, гиперсаливация, вкусовые

извращения, запор), отмечающиеся у многих беременных в норме, связаны с изменением секреторных и пищеварительно-двигательных функций и обычно не препятствуют обеспечению адекватного потребностям поступления пищи.

Иногда наблюдают понижение кислотности желудочного сока. Расслабление сфинктера кардии может приводить к появлению сердцебиений и рефлюкс-эзофагита. Результаты исследования желудочной секреции свидетельствуют о снижении кислотности желудочного сока и уменьшении содержания в нем пепсина в I и II триместрах беременности. Моторика желудка снижена, что объясняется понижением тонуса мускулатуры всего пищеварительного канала и изменением положения желудка, который смещается дном матки вверх.

Кроме того, при беременности часто наблюдаются гиперемия и отек десен, что обусловлено биохимическими сдвигами в основном веществе соединительной ткани, связанными с избытком эстрогенов. Также отмечается снижение тонуса желудочно-кишечного тракта вследствие, как отмечено выше, соответствующих гормональных изменений и в результате смещения органов увеличивающейся в размерах маткой.

Желудок из горизонтальной позиции переходит в вертикальное положение, смещается вверх и назад. При этом снижается его тонус, затрудняется продвижение его содержимого дальше в кишечник. Механические факторы ведут к повышению внутрижелудочного давления и смещению угла гастроинтестинального соединения вперед, что увеличивает вероятность обратного заброса содержимого. Вследствие гипотонического воздействия прогестерона на гладкую мускулатуру кишечника у беременных нередко отмечаются запоры. Увеличивается всасывание в кишечнике микроэлементов, воды, питательных веществ.

Клинические симптомы заболевания не отличаются от таковых у небеременных, могут появляться в любом триместре и саморазрешаться в послеродовом периоде. Превалирующими среди них являются изжога и регургитация.

Обострению ГЭРБ могут способствовать потребление жирной или острой пищи, а также шоколада, кофеина, прием пищи перед сном, а в некоторых случаях — применение лекарственных