



Новые европейские руководства по хламидийной и микоплазменной инфекциям

17 декабря 2015 г. в Киеве состоялась конференция, посвященная проблемам современной гинекологии и дерматовенерологии, в частности инфекциям, передающимся половым путем (ИППП). Благодаря формату телемоста в ней приняли участие более 1800 врачей из 20 городов Украины, а также эксперт из г. Москвы (РФ). Спонсором данного мероприятия выступила хорошо известная в Украине и Европе фармацевтическая компания Astellas Pharma Europe B.V. Участники мероприятия ознакомились с последними наработками в области диагностики и лечения урогенитальных инфекций, а также в содружестве с известными экспертами подробно рассмотрели современные рекомендации европейских профильных обществ. В частности, последние Европейские руководства по хламидийной и микоплазменной инфекциям представил президент Гильдии специалистов по ИППП – Российского отделения Международного союза по борьбе с ИППП (ЮСТИ РУ), доктор медицинских наук, профессор Михаил Александрович Гомберг.



— Частота зарегистрированных случаев возникновения хламидийной инфекции в 26 странах Европейского союза и Европейской экономической зоны в 2012 г. достигла 184 случая на 100 тыс. населения (всего 385 307 случаев). Для сравнения: официальная статистика по заболеваемости хламидийной инфекцией в Украине в 2014 г. составила 65, а в РФ — 46 случаев на 100 тыс. населения. Это с большой вероятностью свидетельствует о недостаточной и несвоевременной диагностике данной инфекции, что сопряжено с ростом числа ее осложнений.

В среднем риск передачи хламидийной инфекции при однократном вагинальном контакте составляет 10%, а при контактах между двумя партнерами в течение 6 мес возрастает до 55% (Althaus C.L. et al., 2012). Таким образом, вероятность инфицирования при половом контакте с партнером-носителем *C. trachomatis* очень высока. В связи с этим чрезвычайно важно своевременно выявлять наличие *C. trachomatis* и проводить соответствующее лечение половых партнеров инфицированных пациентов.

Наиболее важным в плане несвоевременного обнаружения инфекции является тот факт, что более чем у 50% инфицированных мужчин и у 70-95% женщин хламидийная инфекция протекает бессимптомно. Как правило, клиническая картина урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин характеризуется наличием уретрита, дизурии, выделений из уретры и боли в области мошонки. Наиболее распространенными осложнениями при этом являются реактивный артрит, приобретенный половым путем (Sexually Acquired Reactive Arthritis – SARA, <1%), а также эпидидимит и эпидидимоорхит.

У женщин с хламидийной инфекцией клиническая картина отличается разнообразной симптоматикой. Наряду с такими проявлениями, как слизисто-гнойный цервицит с контактной кровоточивостью или без таковой, легкая ранимость слизистой оболочки шейки матки и ее отечность, у пациенток отмечаются эндоцервикальные эрозии, уретрит и дизурия, а также посткоитальные и межменструальные кровянистые выделения из влагалища и недифференцируемая боль внизу живота.

Урогенитальная хламидийная инфекция у женщин чревата такими серьезными осложнениями, как воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), в частности эндометрит, сальпингит, параметрит, оофорит, тубоовариальный абсцесс и/или пельвиоперитонит, а также хроническая тазовая боль, трубное бесплодие, внематочная беременность, SARA (<1%), синдром Фитц-Хью – Куртиса (перигепатит). Хламидийная инфекция — одна из основных причин развития вторичного бесплодия у женщин.

При наступлении беременности хламидийная инфекция представляет опасность не только для организма женщины, но и для плода. В последних Европейских руководствах по ведению больных с инфекциями, вызванными *C. trachomatis* (2015 European guideline on the management of *C. trachomatis* infections, Lanjouw E. et al.), приведены данные, подтверждающие вертикальную передачу этого патогенного микроорганизма. Так, при вагинальных родах от матерей инфицируются около 50% новорожденных. Кроме того, существует вероятность передачи инфекции плоду при кесаревом сечении, что свидетельствует о возможности трансплацентарного проникновения возбудителя. Доказано, что такие осложнения, как неблагоприятные исходы беременности (преждевременные роды, преждевременный разрыв околоплодных оболочек, низкая масса тела плода при рождении), ассоциированы с хламидийной инфекцией. После родов у новорожденных может развиваться хламидийный конъюнктивит, при отсутствии лечения переходящий в хроническую персистирующую форму, а также хламидийная пневмония.

Кроме высокой распространенности урогенитальной хламидийной инфекции, нельзя забывать о рисках аноректального и орофарингеального инфицирования. Всегда следует учитывать тот факт, что и аноректальная, и орофарингеальная инфекции, как правило, протекают бессимптомно и только в некоторых случаях инфицирования прямой кишки могут отмечаться патологические выделения, дискомфорт и развитие проктоколита. Распространенность аноректальной хламидийной инфекции у мужчин, практикующих секс с мужчинами (МПСМ), составляет 3-10,5%, у женщин — 8,4% (при этом, кроме аноректальной, у 94,5% из них имеется также и урогенитальная инфекция). Орофарингеальная форма инфекции, вызванной *C. trachomatis*, обнаруживается не так часто (у МПСМ — в 0,5-2,3% случаев).

Согласно последнему европейскому руководству (Lanjouw E. et al., 2015), показаниями к обследованию на хламидии являются:

- симптомы уретрита у мужчин;
- выделения из шейки матки или влагалища при наличии риска ИППП;
- острый эпидидимоорхит у мужчин в возрасте <40 лет с риском ИППП;
- острая тазовая боль и/или ВЗОМТ;
- проктит или проктоколит в соответствии с риском ИППП;
- гнойный конъюнктивит у новорожденного или у взрослого;
- атипичная пневмония у новорожденного;
- обнаружение любой другой ИППП;
- наличие ИППП у полового партнера;
- прерывание беременности;
- любое внутриматочное вмешательство или манипуляция.

При этом скрининговым исследованиям подлежат лица, имеющие факторы риска (возраст <25 лет (для женщин), новый сексуальный контакт или наличие ≥1 полового партнера в течение последнего года).

Лабораторную диагностику хламидийной инфекции рекомендуется проводить с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), более высокая информативность которых в сравнении с таковой других стратегий доказана во многих исследованиях. Только в случаях, когда выполнение МАНК невозможно, следует прибегнуть к другим методам диагностики, таким как культуральный, иммуноферментный анализ или метод прямой иммунофлуоресценции.

Лабораторная диагностика хламидийной инфекции с применением МАНК должна проводиться в соответствии с международными стандартами и определять все известные штаммы *C. trachomatis*. Ранняя диагностика хламидийной инфекции при использовании МАНК позволяет обнаружить наличие *C. trachomatis* уже через 1-3 дня после инфицирования. При риске инфицирования исследование следует повторить через 2 нед. В случае инвазивной хламидийной инфекции, при пневмонии новорожденных, восходящей инфекции или при определении причин бесплодия можно прибегнуть к проведению серологического исследования. Однако серологическое исследование не рекомендуется в качестве скрининга хламидийной инфекции или для диагностики острой неосложненной аногенитальной инфекции. Проведение ежегодного скрининга на наличие *C. trachomatis* показано всем сексуально активным женщинам в возрасте <25 лет, в том числе беременным. В случае необходимости повторного обследования (женщинам в возрасте <25 лет с ранее диагностированной хламидийной инфекцией) скрининговое исследование стоит выполнять через 3-6 мес.

Что касается лечения хламидийной инфекции, то, согласно последним европейским рекомендациям (Lanjouw E. et al., 2015), оптимальными схемами являются следующие.

Рекомендуемые курсы лечения неосложненной хламидийной урогенитальной инфекции:

первая линия терапии:

- доксициклин по 100 мг 2 р/сут в течение 7 дней (противопоказан при беременности);
- азитромицин 1 г перорально однократно;

альтернативная терапия:

- джозамицин 750 мг 2 р/сут в течение 7 дней (с учетом наличия разных лекарственных форм джозамицина схема может быть адаптирована: 500 мг 3 р/сут или 1000 мг 2 р/сут);
- другие макролиды в рекомендуемых дозах.

Рекомендуемые курсы лечения неосложненной урогенитальной инфекции у беременных и кормящих матерей:

- азитромицин 1 г однократно (терапия выбора);
- амоксициллин 500 мг 3 р/сут в течение 7 дней (альтернативная терапия);
- джозамицин 750 мг 2 р/сут в течение 7 дней (с учетом наличия разных лекарственных форм джозамицина схема может быть адаптирована: 500 мг 3 р/сут).

Таким образом, в соответствии с данными рекомендациями наиболее рациональная схема лечения должна включать азитромицин, доксициклин или джозамицин. В метаанализе, проведенном F.Y. Kong и соавт. (2014), в котором сравнивалась эффективность азитромицина (1 г однократно) и доксициклина (100 мг 2 р/сут в течение 7 дней), было показано статистически значимое преимущество доксициклина. Стоит отметить, что применение именно доксициклина моногидрата (Юнидокс Солютаб®), а не гидрохлорида, переносится пациентами значительно лучше. Кроме того, при выборе препарата нужно учитывать и тот факт, что в последние годы участились случаи неэффективности терапии хламидийной инфекции азитромицином в дозе 1 г однократно (Handsfel H.H., 2011).

Особое внимание при лечении хламидийной инфекции стоит уделить джозамицину, который разрешен к применению у беременных и кормящих матерей. При этом в вышеуказанных рекомендациях приведена возможность назначения джозамицина в той форме (**Вильпрафен®** в таблетках по 500 и 1000 мг), в которой он доступен в странах СНГ.

Что касается **микоплазменной инфекции**, на сегодня известно более 100 видов микоплазм, многие из которых способны колонизировать слизистую оболочку мочеполовых путей (*M. genitalium*, *M. hominis*, *M. penetrans*, *U. urealyticum*, *U. parvum* и др.). Существует множество достоверных данных, свидетельствующих об ассоциации различных видов микоплазм с патологическими состояниями в урологии и гинекологии. В нескольких исследованиях была отмечена ассоциация *U. urealyticum* с хроническим простатитом, а *M. hominis* – с раком предстательной железы (Раковская И.В. и соавт., 2011; Radonic A. et al., 2009). В исследовании М.А. Patel и соавт. (2010) была доказана роль микоплазм и уреоплазм в развитии инфекций нижних отделов половых путей у женщин. Кроме того, существуют данные о возможной связи микоплазменной инфекции с плацентарной недостаточностью (Бондаренко К.Р. и соавт., 2013). В другом исследовании в 20% случаев преждевременных родов (на 23-32-й неделях беременности) у новорожденных обнаружили бактериемию, вызванную генитальными микоплазмами (Romero R. et al., 2008).

Распространенность микоплазменной инфекции была изучена М.А. De Francesco и соавт. (2012). По результатам лабораторного анализа генитальных мазков, взятых у 9956 пациентов в течение 7-летнего периода, генитальные микоплазмы были выявлены у 1856 (18,6%). Из них у 1652 (89%) пациентов обнаружена *U. urealyticum*, у 21 (1,1%) – *M. hominis* и у 183 (9,8%) – обе инфекции. В этом же исследовании была доказана роль *M. hominis* и *U. urealyticum* в развитии патологий урогенитального тракта у женщин (уретрит, цервицит, цистит, бактериальный вагиноз).

Стоит учитывать, что микоплазмы могут быть этиологическим фактором при послеродовых инфекциях у матерей и новорожденных.

С учетом общеизвестных сведений о микоплазмах возникает вполне рациональный вопрос, не имеющий однозначного ответа: следует ли лечить пациентов с генитальными микоплазмами? Чтобы найти на него ответ, необходимо рассмотреть наиболее распространенные аргументы, приводимые в дискуссиях по этой теме (таб.).

С целью определить, можно ли считать микоплазмы патогенными микроорганизмами и какие их виды подходят под это описание, необходимо ответить на два ключевых вопроса: что такое патогенная бактерия и что отличает нормальную флору от патогенной? К патогенным относятся бактерии, которые при колонизации способны вызывать заболевания у здоровых индивидов, в то время как нормальная флора – нет. Как нормальным, так и патогенным микроорганизмам свойственно прикрепляться к клетке-хозяину, колонизировать и размножаться на поверхности кожи / слизистой оболочке, передаваться от человека к человеку. В то же время только патогенные микроорганизмы продуцируют токсины, которые повреждают клетки организма-хозяина, проникают в более глубокие ткани и способны выживать при воздействии факторов неспецифической защиты организма-хозяина.

В данном контексте среди всех микоплазм особого внимания заслуживает *M. genitalium* – одна из самых маленьких по размеру бактерий на свете, имеющая

наименьший из известных геномов. Патогенность *M. genitalium* определяется наличием двух факторов: терминальной органеллы с адгезинами (гликопротеины, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы) и продуктов жизнедеятельности (H_2O_2 , O^-). Передача *M. genitalium* осуществляется в основном при контакте слизистых оболочек гениталий, что подтверждается обнаружением идентичных типов ДНК у половых партнеров (Hjorth et al., 2006). *M. genitalium* обнаруживают на слизистой оболочке в области ануса (Soni et al., 2010; Lillis et al., 2011). При орогенитальных контактах передача менее вероятна в силу редкого персистирования *M. genitalium* в орофарингеальной области. Систематические исследования по вертикальной передаче не проводились, тем не менее *M. genitalium* обнаруживали в дыхательных путях новорожденных (Luki et al., 1998).

Цервикальная или уретральная инфекции, вызванные *M. genitalium*, как правило, характеризуются бессимптомным течением (40-75%). При симптомном течении отмечаются наличие выделений из влагалища (<50%), дизурия (30%) и редко межменструальные кровотечения. Аноректальная и орофарингеальная инфекции протекают бессимптомно (Falk et al., 2005; Anagnius et al., 2005). Основными осложнениями инфицирования *M. genitalium* у женщин являются SARA, ВЗОМТ (эндометрит, сальпингит), преждевременные роды и самопроизвольный аборт (Lis R. et al., 2015).

Для определения роли *M. genitalium* при поражении репродуктивной системы у женщин было проанализировано множество англоязычных публикаций в различных медицинских базах (PubMed, Embase, Biosis, Cochrane Library). В результате была показана достоверная ассоциация *M. genitalium* с риском цервицита, ВЗОМТ, преждевременных родов, самопроизвольного прерывания беременности. Кроме того, у женщин с микоплазменной инфекцией также был отмечен повышенный риск бесплодия (Lis R. et al., 2015).

Согласно данным, приведенным в обзоре S.A. Weinstein и соавт. (2011), *M. genitalium* передается половым путем и часто обнаруживается у женщин с воспалительными заболеваниями мочеполовых путей. Кроме того, она является важным фактором при развитии цервицита, а также ВЗОМТ и осложнений беременности. В группах риска обследование на *M. genitalium* следует проводить даже при отсутствии симптоматики. При этом наиболее чувствительным (>95%) и специфическим методом диагностики для выявления *M. genitalium* является МАНК (Weinstein S.A. et al., 2011).

Согласно недавно опубликованному на официальном сайте Международного союза по борьбе с ИППП (IUSTI) первому в истории медицины руководству по ведению пациентов с микоплазменными инфекциями (European guideline on *M. genitalium* infections, Jensen J.S. et al., 2015), для выявления *M. genitalium* следует применять только МАНК (Jensen J.S. et al., 1996; Hamasuna et al., 2007; Taylor-Robinson et al., 2011).

Культуральные методы лабораторной диагностики характеризуются определенными сложностями в проведении (для высеваания *M. genitalium* требуется около 50 дней), а специфические и чувствительные серологические методы вовсе отсутствуют. Таким образом, обнаружение с помощью МАНК специфических нуклеиновых кислот *M. genitalium* в клинических образцах является прямым показанием к назначению лечения. Кроме того, терапию следует проводить с учетом эпидемиологического подхода и без лабораторного подтверждения также и лицам, имевшим недавний половой контакт с партнером, у которого подтверждена инфекция *M. genitalium* (перед началом лечения следует взять

материал для исследования с помощью МАНК, но не дожидаться его результата).

Для наиболее эффективного лечения инфекции, вызванной *M. genitalium*, европейское руководство рекомендует применять следующие схемы (Jensen J.S. et al., 2015):

при отсутствии устойчивости к макролидам:

- азитромицин 500 мг в 1-й день, 250 мг – во 2-5-й день;
- джозамицин 500 мг 3 р/сут в течение 10 дней;

при устойчивости к макролидам:

- моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут в течение 7-10 дней;

при персистировании *M. genitalium* после применения макролидов и моксифлоксацина:

- пристинамицин 1 г 4 р/сут в течение 10 дней.

Основной проблемой в терапии микоплазменной инфекции является выраженная способность *M. genitalium* к развитию устойчивости ко всем ранее эффективным антибиотикам (тетрациклином, макролидам, фторхинолонам). В последнее время отмечается низкая эффективность доксициклина (микробиологическое излечение лишь в 30-40% случаев). За период с 2007 по 2011 год эффективность приема азитромицина в дозе 1 г однократно снизилась с 85 до 40%, что связывают с развитием устойчивости из-за широкого распространения однократного назначения (Bjornelius et al., 2008; Geshik et al., 2012; Manhart et al., 2013). Кроме того, существуют данные об увеличении устойчивости и к моксифлоксацину (Terada et al., 2012; Couldwell et al., 2013; Gundevia et al., 2015; Bissessor et al., 2015).

Для оценки эффективности джозамицина (**Вильпрафен®**) при урогенитальной инфекции (у мужчин – неспецифический гонококковый уретрит; у женщин – цервицит), вызванной *M. genitalium*, в 7 городах РФ было проведено открытое многоцентровое несравнительное исследование (Бурцев О.А. и соавт., 2008). Всем пациентам назначали джозамицин (**Вильпрафен®**) в дозе 500 мг 3 р/сут в течение 10 дней. Оценку микробиологической эффективности проводили при помощи метода полимеразной цепной реакции в реальном времени (qRT-PCR) на 1, 3-й и 8-й день после начала терапии.

Согласно результатам исследования, клиническое излечение отмечалось в 46 (95,8%) случаях, микробиологическое (отсутствие нуклеиновых кислот *M. genitalium* в соскобах и моче) – также в 46 (95,8%) случаях. Рецидив инфекции *M. genitalium* был зарегистрирован только в 3 случаях.

Таким образом, очевидно, что в своей клинической практике врач-гинеколог должен руководствоваться наиболее современными рекомендациями по диагностике и лечению хламидийной и микоплазменной урогенитальной инфекции. В последних европейских руководствах по ведению пациентов с этими инфекциями четко указано, что наиболее информативным методом определения распространенных возбудителей урогенитальных инфекций (*C. trachomatis*, *M. genitalium*) является МАНК (Lanjouw E. et al., 2015; Jensen J.S. et al., 2015). При назначении лечения особое внимание стоит обратить на наиболее эффективные в отношении микоплазм и хламидий препараты, в первую очередь на джозамицин, эффективность которого подтверждена рядом международных исследований.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины представлен высококачественный оригинальный препарат джозамицина – Вильпрафен® (Astellas Pharma Europe B.V.), форма выпуска которого (покрытые пленочной оболочкой таблетки 500 мг) позволяет подобрать наиболее оптимальную для запланированной тактики лечения дозу. Вильпрафен® способен создавать высокие концентрации в органах и тканях, в том числе миндалинах, а также характеризуется высокой степенью проникновения внутрь клеток, что особенно важно при орофарингеальном инфицировании *C. trachomatis*. Кроме того, Вильпрафен® обладает хорошим профилем безопасности, в частности за счет низкого риска нежелательных гастроинтестинальных реакций (практически отсутствует мотилиноподобное действие). Еще одна немаловажная положительная особенность препарата Вильпрафен® – низкая частота лекарственных взаимодействий в результате менее выраженной способности к ингибированию микросомальных ферментов печени.

Подготовил **Антон Вовчек**

Таблица. Следует ли лечить пациентов с генитальными микоплазмами?	
Аргументы в пользу лечения	Аргументы против лечения
Микоплазмы являются возбудителями негонорейного уретрита, цистита, хориоамнионита	Трудно доказать этиологическую роль
Могут быть причиной бесплодия, самопроизвольного прерывания беременности, перинатальной заболеваемости и смертности	Клинические проявления могут отсутствовать
Обнаруживаются у половых партнеров	Могут не выявляться у половых партнеров
Обнаруживаются у женщин с высокой сексуальной активностью	Обнаруживаются у девственниц