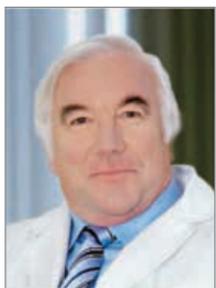


Актуальные вопросы диагностики и лечения урогенитальных инфекций

По данным Всемирной организации здравоохранения, инфекции, обусловленные облигатными внутриклеточными уропатогенами – хламидиями, микоплазмами и уреоплазмами, – относятся к наиболее распространенным инфекциям, передающимся половым путем (ИППП). Особенности клинического течения (скудная симптоматика или ее полное отсутствие как у мужчин, так и у женщин) и трудности лабораторной диагностики приводят к тому, что инфицированные лица обращаются к специалистам несвоевременно и не получают необходимого лечения. Кроме того, во многих случаях терапия назначается без учета последних данных об антибиотикочувствительности патогенов, что снижает шансы на излечение и способствует селекции резистентных штаммов. Рассказать о современных подходах и тенденциях в диагностике и лечении распространенных урогенитальных инфекций мы попросили доктора медицинских наук, профессора Игоря Ивановича Горпинченко.

? Какие методы диагностики и контроля терапии урогенитального хламидиоза рекомендуются современными руководствами?



– Прежде всего, следует отметить, что в лабораторной диагностике инфекционных заболеваний сегодня используются три основные группы методов: бактериологические, серологические и молекулярно-биологические.

К биологическим методам относятся микроскопия биоматериала и культуральный метод. Серологические методы предполагают определение антител в плазме крови. Молекулярно-биологические методы направлены на определение нуклеиновых кислот (РНК и ДНК) возбудителей в биоматериале; к ним относится метод амплификации нуклеиновых кислот (МАНК): полимеразная цепная реакция (ПЦР) и реакция транскрипционной амплификации РНК (метод NASBA).

Хламидийная инфекция – это ИППП, возбудителем которой является *Chlamydia trachomatis*. Согласно рекомендациям Гильдии специалистов по инфекциям, передающимся половым путем (IUSTI, 2015), показаниями к обследованию на наличие хламидий являются: симптомы уретрита у мужчин; выделения из шейки матки или влагалища при наличии риска ИППП; острый эпидидимоорхит у мужчин в возрасте до 40 лет с риском ИППП; острая тазовая боль или воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ); проктит или проктоколит в соответствии с риском ИППП; гнойный конъюнктивит у новорожденного или взрослого; атипичная пневмония у новорожденного; обнаружение любой другой ИППП; наличие ИППП у полового партнера; прерывание беременности; любое внутриматочное вмешательство или манипуляция. При этом скрининговое исследование следует проводить лицам из группы риска (возраст <25 лет, новый сексуальный контакт в течение последнего года, наличие более 1 полового партнера на протяжении последнего года).

Единственными методами, рекомендованными для диагностики хламидийной инфекции, являются молекулярно-биологические исследования, а именно МАНК (ПЦР и метод NASBA). Именно они обладают самой высокой чувствительностью и специфичностью и фигурируют в качестве методов выбора в рекомендациях IUSTI (2015).

Бактериологические методы характеризуются низкими чувствительностью и специфичностью. Кроме того,

культуральный метод предполагает выращивание хламидий в культуре клеток (например, фибробластов, культуре МакКоя), что является дорогостоящей и трудоемкой методикой. Поэтому данные методы в рутинной клинической практике применять не рекомендуется, в том числе для диагностики бесплодия.

В настоящее время не известен промежуток времени, в течение которого сохраняются антихламидийные антитела в плазме крови. На этом основании, а также с учетом высокой вероятности ложноположительного результата (наличие антител в крови при отсутствии возбудителя в организме) применение серологических методов в диагностике хламидийной инфекции также не рекомендуется.

Согласно рекомендациям IUSTI 2015 материалом для лабораторных исследований является первая порция свободно выпущенной мочи для мужчин и влагалищное отделяемое или соскоб для женщин. В российских рекомендациях 2015 г. фигурируют и другие возможные материалы для лабораторных исследований: у женщин – соскоб из уретры и цервикального канала, первая порция свободно выпущенной мочи; у мужчин – отделяемое или соскоб из уретры, при наличии показаний – секрет предстательной железы; у детей и у женщин, не имевших в анамнезе половых контактов с пенетрацией, – отделяемое уретры, задней ямки преддверия влагалища, при осмотре с использованием детских гинекологических зеркал – отделяемое цервикального канала.

Очень интересным представляется исследование Е.В. Шипицыной и соавт., опубликованное в 2004 г. В нем изучались микробиологические аспекты и клиническое значение определения чувствительности хламидий к антибактериальным препаратам *in vitro* и соотношение показателей эффективности в клинической практике. Было показано отсутствие связи между эффективностью антихламидийной терапии и гетеротипической резистентностью хламидий. Девять человек из 25 принимали препарат, к которому хламидии, выделенные до лечения, были устойчивы *in vitro*. Ни у одного из этих пациентов хламидии в культуре клеток после лечения не выделялись. Напротив, в единственном случае выделения хламидий в культуре клеток после лечения клинический изолят, полученный до лечения, был чувствительным к препарату, который использовался для антихламидийной терапии. Таким образом, тестирование чувствительности хламидий к антибиотикам при выборе препарата для лечения хламидийной инфекции представляется нецелесообразным.

Требования к результатам лечения хламидийной инфекции включают эрадикацию *C. trachomatis* и клиническое

выздоровление. Установление излеченности осуществляется с помощью культурального метода (не ранее чем через 14 дней после окончания лечения) и метода амплификации ДНК возбудителя (не ранее чем через месяц после окончания лечения). При отрицательных результатах исследования пациенты не подлежат дальнейшему наблюдению. При отсутствии эффекта от лечения необходимо исключить реинфекцию и назначить препарат другой фармакологической группы.

? Каким пациентам показано обследование на *M. genitalium*?

– *Mycoplasma genitalium* – патогенный микроорганизм, способный вызывать уретрит у лиц обоих полов, цервицит и ВЗОМТ у женщин.

M. genitalium имеет самую маленькую величину генома (600 т.п.н.) из всех микоплазм и других самореплицирующихся микроорганизмов, что обуславливает значительные сложности в его изучении, связанные с трудностью культивирования (рост на питательных средах составляет от 1 до 5 мес). Высокая избирательность и требовательность *M. genitalium* в отношении питательных сред объясняется малым количеством генов, принимающих участие в ферментном распаде питательных веществ, необходимых для репликации микроорганизма.

Как и в случае хламидийной инфекции, единственными методами, рекомендованными для диагностики инфицирования *M. genitalium*, являются молекулярно-биологические исследования – МАНК: ПЦР и метод NASBA. Микроскопия биоматериала, культуральный и серологический методы по вышеуказанным причинам не являются рекомендованными для применения в рутинной клинической практике.

Показаниями к обследованию на *M. genitalium* являются (IUSTI, 2015): симптомы уретрита и мужчин; выделения из шейки матки или влагалища при наличии риска ИППП; посткоитальное или межменструальное кровотечение; острая тазовая боль или воспалительные заболевания органов малого таза; острый эпидидимоорхит у мужчин в возрасте до 50 лет; контакты с лицами, инфицированными *M. genitalium*; гомосексуальные контакты; любое внутриматочное вмешательство или манипуляция. Скрининговое обследование следует проводить лицам из группы риска (возраст <40 лет, наличие более 5 половых партнеров на протяжении жизни, ранее не обследованные пациенты).

Материалом для лабораторных исследований у мужчин и женщин является первая порция свободно выпущенной мочи. Также материалом могут служить: у женщин – соскоб из уретры и цервикального канала; у мужчин – отделяемое

или соскоб из уретры; у детей и у женщин, не имевших в анамнезе половых контактов с пенетрацией, – отделяемое уретры, задней ямки преддверия влагалища, при осмотре с использованием детских гинекологических зеркал – отделяемое цервикального канала.

Для получения достоверных результатов лабораторных исследований необходимо соблюдение ряда требований, к которым относятся:

- сроки получения клинического материала с учетом применения антибактериальных препаратов: для идентификации с помощью культурального метода и/или метода амплификации РНК (NASBA) – не ранее чем через 14 дней после окончания приема препаратов, на основании МАНК (ПЦР, ПЦР в режиме реального времени) – не ранее чем через месяц после окончания приема препаратов;
- получение клинического материала из уретры не ранее чем через 3 ч после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений – через 15–20 мин после мочеиспускания;
- получение клинического материала из цервикального канала и влагалища вне менструации;
- соблюдение условий доставки образцов в лабораторию.

? Как осуществляются диагностика и контроль терапии инфекций *M. hominis* и *U. urealyticum*?

– *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* – условно-патогенные микроорганизмы, проявление патогенных свойств которых происходит при определенных условиях. Уреоплазмы способны вызывать уретрит у мужчин (*U. urealyticum*) и цервицит, цистит, ВЗОМТ, а также осложнения течения беременности, послеродовые и послеабортные осложнения у женщин.

Показанием к обследованию на *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis* является наличие клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса в области урогенитального тракта и репродуктивной системы, дисбиотических нарушений вагинальной микрофлоры при отсутствии патогенных возбудителей.

При отсутствии клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса обследованию подлежат:

- доноры спермы;
- пациенты с диагнозом «бесплодие»;
- пациенты, имеющие в анамнезе невынашивание беременности и перинатальные потери.

В диагностике инфекций, обусловленных *M. hominis* и *U. urealyticum*, рекомендуется использовать молекулярно-биологические методы. В отличие от методов диагностики предыдущих инфекций в данном случае также возможно применение культурального метода. Однако следует отметить, что целесообразность культурального исследования с выделением и идентификацией *M. hominis* и *U. urealyticum* в настоящее время не доказана. Традиционная диагностика, основанная на культивировании микроорганизмов (уреоплазм, микоплазм) на чашках с агаровой средой и с последующей микроскопической идентификацией колоний, в широкой практике не рекомендуется.

Серологические методы в диагностике данных инфекций применять не рекомендуется из-за низких чувствительности и специфичности.

Критерием эффективности лечения является разрешение клинических и лабораторных признаков воспаления. При этом эрадикация *M. hominis* и/или *Ureaplasma spp.* не является требованием к результатам лечения.

Для контроля излеченности используются бактериоскопия мазка, культуральный метод и МАНК. Метод амплификации РНК допустимо применять через 2 нед, а метод амплификации ДНК – не ранее чем через 1 мес после окончания лечения. При отрицательных результатах обследования пациенты не подлежат дальнейшему наблюдению. При отсутствии эффекта от лечения необходимо дополнительное обследование на наличие других возбудителей инфекционного процесса, назначение антибактериального препарата другой фармакологической группы и увеличение длительности терапии до 14 дней.

Какие тенденции в антибиотикотерапии инфекций мочевых путей (ИМП) Вы могли бы отметить?

– В лечении ИМП можно выделить основной тренд – рост резистентности кишечной палочки к фторхинолонам. Кроме того, при назначении фторхинолонов следует иметь в виду, что они противопоказаны детям до 18 лет, беременным и женщинам в период лактации. Профиль побочных эффектов фторхинолонов включает такие тяжелые осложнения, как разрыв сухожилий и развитие жизнеугрожающих аритмий.

Рост резистентности к фторхинолонам является глобальной проблемой. В исследовании за 2014 г. было продемонстрировано, что в странах с умеренным потреблением фторхинолонов отмечался стабильный тренд резистентности к ним кишечной палочки. Но при этом в странах, в которых наблюдалось увеличение частоты применения фторхинолонов, отмечался неукоснительный рост резистентности к этим препаратам.

Важными являются результаты исследования ARESC, проведенного в 2003–2006 гг. Было показано более неблагоприятное состояние резистентности *E. coli* к фторхинолонам в Восточной Европе по сравнению с Западной Европой. В частности, уровень резистентности к фторхинолонам составил почти 13%. Согласно существующему правилу применения антибиотиков в качестве эмпирической терапии нецелесообразно при резистентности возбудителей >10–20% штаммов микробной популяции.

Примерно такие же данные, как в исследовании ARESC, получены в исследовании ДАРМИС, проведенном в 2010–2011 гг. в 26 центрах 18 городов России. В этом исследовании у пациентов с неосложненными ИМП зарегистрированы высокие показатели резистентности кишечной палочки, превышающие 10% порог, к фторхинолонам (ципрофлоксацину и левофлоксацину – 11%), аминопенициллинам (ампициллину – 38%, амоксициллину/клавуланату – 36%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (22%). При этом отмечен низкий уровень резистентности к цефалоспорино III поколения цефиксиму (5,5%).

Чувствительность кишечной палочки к фосфомицину *in vitro* достигает 98%, однако его клиническая эффективность составляет 70%, что является низким показателем. Кроме того, к фосфомицину резистентны 22% штаммов *E. coli*,

продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Фосфомицин, как и норфлоксацин и нитрофураны, не создает достаточных концентраций в паренхиме почек, поэтому не может применяться для лечения острого пиелонефрита. В последние годы отмечается рост резистентности к фосфомицину *E. coli*, в особенности среди БЛРС-продуцирующих штаммов.

В ноябре 2015 г. на сайте Центров по контролю за профилактикой заболеваний США (CDC) была опубликована важная статья, описывающая случаи резистентности кишечной палочки к фосфомицину. Отмечено, что появление фосфомицинрезистентных штаммов имеет большое клиническое значение в США и других странах, так как перед

назначением фосфомицина не проводится рутинное бактериологическое исследование, предполагающее определение чувствительности *E. coli*.

Согласно результатам исследования ДАРМИС у взрослых пациентов с неосложненными ИМП частота БЛРС-продуцирующих штаммов кишечной палочки составляет 2%. В то же время у больных с осложненными ИМП частота таких штаммов достигает 14%. Соответственно, исходя из данных исследования ДАРМИС, можно говорить о том, что у этих пациентов целесообразно применение цефалоспоринов III поколения, в том числе цефиксима. В нашей практике мы используем оригинальный цефиксим – препарат Супракс Солютаб.

Актуальность в лечении инфекций, передающихся половым путем (в том числе хламидиоза, уреаплазмоза, урогенитального микоплазмоза), сохраняет представитель группы макролидов джозамицин, представленный препаратами Вильпрафен и Вильпрафен Солютаб. Лекарственная форма Солютаб обеспечивает стабильное всасывание действующего вещества и универсальность приема (таблетку можно глотать целиком, разделять на части и измельчать, быстро диспергировать в воде и принимать в виде суспензии), способствует соблюдению пациентами врачебных рекомендаций, а значит, повышает эффективность и безопасность лечения.

Подготовил Александр Грек



Инъекционная эффективность в таблетках¹

при инфекциях
половой системы²



astellas

Вильпрафен®
джозамицин

**Вильпрафен® – макролид,
активный в отношении
96–98% штаммов «атипичных»
возбудителей ИППП⁴⁻⁶**



1. С.В. Яковлев, Е.В. Догань. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014г., стр. 4-6.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен РС.РС. UA/4350/01/01 от 27.11.2013г.

3. По данным Аудита врачебных назначений RxTest за период с января 2012г. по декабрь 2014 г. в назначении пероральных форм антибактериальных средств системного применения J01 лидерует компания Astellas, как в абсолютном числе назначений так и в долевом. ООО «Центр медико-фармацевтической информации и мониторинга».

4. Krause R., et al. Clinical Microbiology and Infection. Accepted for publication (doi: 10.1111/1469-0691.12009.03155.x).

5. Messano GA et al. Ig Sanita Pubbl. 2011; Nov-Dec; 67 (6): 697–706.

6. Юрьев С.Ю. и соавт., Гинекология 2009; 11(4): 20–3.

Инструкция (информация для специалистов) для медицинского застосування препарату Вильпрафен® (Vilprafen®)

Склад: 1 таблетка містить джозамицину 500 мг. **Лікарська форма:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання:** Інфекційні захворювання, спричинені чутливими до джозамицину мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів, стоматологічні інфекції, інфекції шкірного покриву та м'яких тканин, інфекції сечостатевої системи. Вильпрафен® також рекомендований для застосування пацієнтам з алергічними реакціями на пеніцилін. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до антибіотиків групи макролідів, а також до компонентів препарату; вкриті порушення функції печінки і нирок; вживання інших антибіотиків. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована доза **для дорослих** становить 1–2 г (2–4 таблетки) за 2–3 прийоми. У тяжких випадках дозу можна збільшити до 3 г і більше. Рекомендована доза **для дітей віком від 5 років** становить 50 мг/кг маси тіла на день, розділена на кілька прийомів. Для досягнення чіткого дозування застосовують інші лікарські форми препарату. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини. Препарат застосовують між прийомами їжі. Залежної тривалість лікування визначає лікар. Відповідно до рекомендації ВОЗ щодо застосування антибіотиків, тривалість лікування стрептококових інфекцій становить не менше 10 днів. **Побічні реакції:** З боку шлунково-кишкового тракту: дискомфорт у шлунку, нудота, дискомфорт у животі, блювота, діарея, стоматит, запор, втрата апетиту, псевдомембранозний коліт. З боку ринкової системи: ангіоневротичний набряк. Рідко та анафілактичні реакції. З боку шкіри та підшкірної тканини: кропив'янка, бульозний дерматит, нудиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроз, пурпура, набряк обличчя. З боку гепатобілярної системи: порушення функції печінки, яке зазвичай виявляється, але не обмежується, холестазиєю; реакції з помірним ушкодженням печінки; жовтяниця.

ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. Миколи Пимоненка, 13, корп. 7В, офіс 7В/41
Тел. +38 044 490-68-25

Інформація для спеціалістів здравоохранення, розповсюджувана на спеціалізованих заходах

ІМЕЮТЬСЯ ПРОТИВОПОКАЗАННЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕННЯМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ІНСТРУКЦІЄЮ ПО МЕДИЦИНСЬКОМУ ПРИМЕНЕННЮ