



Дискуссионные вопросы терапии урогенитальных инфекций

В последнее десятилетие отмечается рост патологии урогенитального тракта. В связи с этим в рамках XV Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов (24 июня 2015 г., Москва) ведущие российские специалисты в области дерматовенерологии обсудили актуальные вопросы диагностики и терапии урогенитальных инфекций, инфекций, передаваемых половым путем, и грибковой инфекции, вызываемой дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Была подчеркнута важность использования препаратов, бактериальная резистентность к которым развивается реже.



Д.м.н.
М.Р. Рахматулина

В начале выступления Маргарита Рафиковна РАХМАТУЛИНА, д.м.н., заместитель директора по научно-клинической работе Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии, напомнила аудитории, что резистентность микроорганизмов – это полная или частичная их

Современные представления о резистентности возбудителей урогенитальных инфекций к антимикробным препаратам

невосприимчивость к антибактериальным препаратам.

По данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваемости, дополнительный ущерб вследствие антибиотикорезистентности составляет около 1,5 млрд евро в год, а в странах Европейского союза, Норвегии и Исландии ежегодно около 25 тыс. человек умирает от инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями.

Наиболее актуальна данная проблема в отношении возбудителя гонококковой инфекции – *Neisseria gonorrhoeae*. Появление и распространение резистентных штаммов микроорганизмов не позволяют добиться их эрадикации и способствуют длительному течению заболевания и развитию его осложненных форм.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения при назначении антибактериальных препаратов следует учитывать региональную картину резистентности. Препараты, предназначенные для терапии гонококковой инфекции, должны быть активны в отношении как минимум 95% штаммов, выделяемых в регионе заражения. В группах с высоким риском распространения гонококковой инфекции эффективность антибактериальной терапии должна приближаться к 100%¹. Именно поэтому во многих странах существуют свои национальные (региональные) программы по мониторингу резистентности *N. gonorrhoeae*. В России таковой является RU-GASP (Russian Gonococcal Antimicrobial Susceptibility

¹ World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: WHO, 2012. P. 1–36 // who.int/reproductivehealth/publications/rts/9789241503501.



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

Programme). RU-GASP реализуется с 2002 г. Государственным научным центром дерматовенерологии и косметологии. Согласно полученным данным, в последние годы в России наблюдается повышение устойчивости микроорганизма к пенициллинам, тетрациклинам, фторхинолонам, азитромицину, в меньшей степени – к спектиномицину. Среди выделенных не выявлено штаммов *N. gonorrhoeae*, нечувствительных к препаратам группы цефалоспоринов: цефтриаксону и цефиксиму. Уровень чувствительности как в целом по России, так и в отдельных федеральных округах составил 100% (рис. 1)². Таким образом, препаратами выбора для лечения гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта, гонококкового фарингита и гонококковой инфекции аноректальной области являются цефтриаксон в дозе 500 мг внутримышечно однократно или цефиксим в дозе 400 мг перорально однократно, альтернативным препаратом – спектиномицин в дозе 2 г внутримышечно однократно. Лечение осложненных форм гонококковой инфекции осуществляется цефтриаксоном в дозе 1 г внутримышечно или внутривенно каждые 24 часа в течение 14 дней, или цефотаксимом в дозе 1 г внутривенно каждые 8 часов в течение 14 дней, или спектиномицином в дозе 2 г внутримышечно каждые 12 часов. Через 24–48 часов после начала парентеральной антибактериальной терапии при условии исчезновения клинических симптомов возможно ее продолжение цефиксимом

в дозе 400 мг два раза в сутки перорально. Общая продолжительность лечения – 14 дней³. Одним из наиболее распространенных заболеваний мочеполового тракта является уrogenитальный трихомониаз, возбудитель – трихомонады. Для его лечения используют препараты группы нитроимидазолов. На сегодняшний день в России зарегистрирован ряд препаратов этой группы: орнидазол, метронидазол, тинидазол, секнидазол, ниморазол и др. В клинической практике наиболее широко применяются первые три. Однако как многие бактерии в результате адаптационных реакций стали вырабатывать пенициллиназу, что сделало их нечувствительными к пенициллинам, так и некоторые штаммы уrogenитальных трихомонад в последнее десятилетие стали менее чувствительными к метронидазолу. Несмотря на возможную кросс-резистентность к нитроимидазолам и известную трихомонацидную эффективность, например, фуразолидона, нитрофуранов или

По данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваемости, дополнительный ущерб вследствие антибиотикорезистентности составляет около 1,5 млрд евро в год, а в странах Европейского союза, Норвегии и Исландии ежегодно около 25 тыс. человек умирает от инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями

паромомицина, решить проблему резистентности к метронидазолу можно путем назначения других препаратов этой группы⁴. Для лечения неосложненных форм заболевания рекомендуется применять внутрь метронидазол в дозе 500 мг два раза в сутки в течение семи дней, или орнидазол в дозе 500 мг два раза в сутки в течение пяти дней, или тинидазол в дозе 500 мг два раза в сутки в течение пяти дней. Лечение осложненного рецидивирующего уrogenиталь-

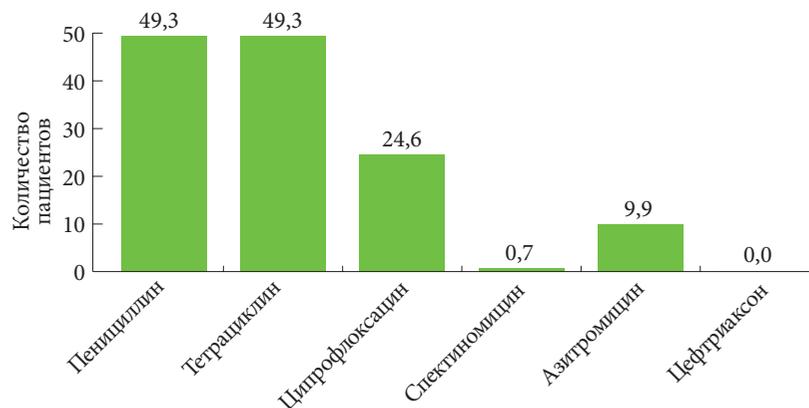


Рис. 1. Количество пациентов в Российской Федерации в 2013 г., у которых наблюдалась резистентность штаммов *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам

² Рахматулина М.Р., Барышков К.В., Абудуев Н.К. Особенности клинических проявлений гонококковой инфекции и тактика терапии заболевания с учетом антибиотикочувствительности *N. gonorrhoeae* в Архангельской области // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 6. С. 100–106.

³ Рахматулина М.Р., Соколовский Е.В., Фриго Н.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных гонококковой инфекцией. М., 2013 // 193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001371449S/HTML/#1.

⁴ Cudmore S.L., Delgaty K.L., Hayward-McClelland S.F. et al. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* // Clin. Microbiol. Rev. 2004. Vol. 17. № 4. P. 783–793.



ного трихомониаза и трихомониаза других локализаций осуществляется метронидазолом в дозе 500 мг три раза в сутки в течение семи дней или в дозе 2 г один раз в сутки в течение пяти дней, или орнидазолом в дозе 500 мг два раза в сутки в течение десяти дней. Урогенитальный хламидиоз также широко распространенная инфекция, которая передается половым путем. Повышению выявляемости заболевания в различных странах мира во многом способствовало внедрение скрининга урогенитальной хламидийной инфекции и использование чувствительных методов диагностики, таких как амплификация нуклеиновых кислот. Современные схемы лечения предполагают применение одного из антибактериальных препаратов следующих фармакологических групп: тетрациклинов (доксициклина), макролидов (азитромицина, джозамицина)

или фторхинолонов (офлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина и др.). В настоящее время существует ряд методик определения чувствительности хламидий к антибиотикам. Они различаются по виду используемых культур клеток, срокам инфицирования культуры клеток и внесения антибиотиков в питательную среду, процедурам оценки жизнеспособности хламидий после воздействия на них антимикробных препаратов. Так, в условиях *in vitro* зарегистрирована резистентность *Chlamydia trachomatis* к рифампицину и фторхинолонам. Резистентность к последним может быть обусловлена заменой отдельных нуклеотидов в генах *gyrA* и *parC*. Макролидные и тетрациклиновые антибиотики обладают высокой активностью против хламидий как в условиях *in vitro*, так и в условиях *in vivo*, и истинная резистентность к этим груп-

пам препаратов у патогенных для человека хламидий практически не встречается^{5,6}. При лечении неосложненных форм хламидийной инфекции препаратами выбора считаются доксициклина моногидрат в дозе 100 мг два раза в сутки в течение семи дней, джозамицин в дозе 500 мг три раза в сутки в течение семи дней и азитромицин в дозе 1 г однократно. В качестве альтернативы применяется офлоксацин в дозе 400 мг два раза в сутки в течение семи дней. Лечение хламидийной инфекции верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза проводится доксициклина моногидратом или джозамицином в вышеупомянутых дозах. Длительность курса терапии зависит от степени клинических проявлений воспалительного процесса, результатов лабораторных и инструментальных исследований. Она варьирует от 14 до 21 дня.



Профессор
Е.В. Соколовский

Рациональные подходы к терапии репродуктивно значимых инфекций

верситета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор Евгений Владиславович СОКОЛОВСКИЙ рассказал о современных подходах к диагностике и терапии репродуктивно значимых инфекций. Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и урогенитальными инфекциями, разработанным Российским обществом дерматовенерологов и косметологов (2012), для диагностики хламидиоза предназначены молекулярно-биологические методы исследования,

позволяющие обнаружить специфические фрагменты ДНК и/или РНК *S. trachomatis* (методы амплификации нуклеиновых кислот на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также культуральные методы). Докладчик подчеркнул, что другие методы лабораторных исследований, такие как прямая иммунофлюоресценция (ПИФ), иммуноферментный анализ (ИФА), микроскопический и морфологический методы, нельзя использовать для диагностики хламидийной инфекции. С позиций доказательной медицины применение биологичес-

⁵ Ridgway G.L., Bebear C., Bebear C.M. et al. Antimicrobial susceptibility testing of intracellular and cell-associated pathogens. EUCAST discussion document // Clin. Microbiol. Infect. 2001. Vol. 7. № 12. P. 1–10.

⁶ Suchland R.J., Geisler W.M., Stamm W.E. Methodologies and cell lines used for antimicrobial susceptibility testing of *Chlamydia* spp. // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. Vol. 47. № 2. P. 636–642.

⁷ Кубанова А.А., Кубанов А.А., Рахматулина М.Р. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клинические рекомендации. М.: Деловой Экспресс, 2012.



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

ких, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики хламидийной инфекции также нецелесообразно⁷.

Показанием к лечению является идентификация *C. trachomatis* у пациента либо его полового партнера. Одновременное лечение половых партнеров является обязательным.

После окончания лечения проводятся повторные исследования: через 14 дней – на основании культурального метода исследования и методов амплификации ПНК (NASBA – Nucleic Acids Sequence-Based Amplification) и не ранее чем через месяц – на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР-RT).

Выбор фармакотерапии проводят с учетом анамнестических данных пациента (аллергические реакции, индивидуальная непереносимость препаратов, наличие сопутствующих инфекций). Хламидийная инфекция у беременных повышает угрозу невынашивания, самопроизвольного выкидыша, неразвивающейся беременности, мертворождения, преждевременных родов, несвоевременного излития околоплодных вод, осложнений в родах и послеродовом периоде, а также заражения плода при прохождении через родовые пути. Именно поэтому лечение антибактериальными препаратами таких больных осуществляется на любом сроке беременности.

Терапия хламидийной инфекции у детей с массой тела более 45 кг проводится по тем же схемам, что и у взрослых пациентов. При этом учитываются имеющиеся противопоказания.

Дополнительная терапия (системная энзимотерапия, иммуномодулирующая терапия, местные антисептические препараты) пациентам с хламидийной инфекцией не показана.

Может быть применена одна из следующих схем лечения хламидийной инфекции нижнего отдела мочеполовой системы (нозологическая группа А 56.0), аноректальной области (А 56.3), хламидийного фарингита (А 56.4), хламидийного конъюнктивита (А 74.0):

1) препарат выбора:

✓ доксициклина моногидрат 100 мг внутрь два раза в сутки в течение семи дней;

✓ джозамицин 500 мг внутрь три раза в сутки в течение семи дней;

✓ азитромицин 1 г внутрь однократно;

2) альтернативный препарат – офлоксацин 400 мг внутрь два раза в сутки в течение семи дней. Схема лечения хламидийной инфекции верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других органов (А 56.1 и 56.8):

1) препарат выбора:

✓ доксициклина моногидрат 100 мг внутрь два раза в сутки в течение 14–21 дня;

✓ джозамицин 500 мг внутрь три раза в сутки в течение 14–21 дня;

2) альтернативный препарат – офлоксацин 400 мг внутрь два раза в сутки в течение 14–21 дня. Длительность курса терапии зависит от степени клинических проявлений воспалительных процессов в мочеполовых органах, результатов лабораторных и инструментальных исследований – варьирует от 14 до 21 дня.

Согласно российским и европейским рекомендациям джозамицин (Вильпрафен®) обладает высоким уровнем безопасности и может применяться в период беременности и лактации⁸.

Для лечения беременных препарат принимают в дозе 500 мг три раза в сутки перорально в течение семи дней.

Для лечения хламидиоза у детей с массой тела менее 45 кг джозамицин используют в расчете 50 мг/кг массы тела в три приема в течение семи дней.

Доказано, что джозамицин не влияет на моторику и микрофлору кишечника. Риск лекарственных взаимодействий у этого препарата минимален⁹.

Российскими учеными был проведен метаанализ, результаты которого продемонстрировали, что при хламидийном уретрите у мужчин доксициклин (0,1 г два раза в сутки в течение семи дней) достоверно превосходит азитромицин (1 г однократно) по микробиологической эффективности (отношение шансов 0,15 при 95%-ном доверительном интервале 0,04–0,69, $p=0,009$)¹⁰.

Установлено, что чувствительность *C. trachomatis* к антибиотикам при нормоксии и гипоксии различна. В условиях воспаления и гипоксии активность азитромицина снижается, а активность доксициклина повышается¹¹.

Далее профессор Е.В. Соколовский перечислил наиболее вероятные причины неэффективности коротких курсов антибактериальной терапии. Гетеротипичная резистентность наблюдается при высокой бактериальной нагрузке (уретрит, цервицит) и наличии в микробной популяции персисте-

дерматовенерология

⁸ Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Strydom A. et al. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // Int. J. STD AIDS. 2010. Vol. 21. № 11. P. 729–737.

⁹ Моисеев С.В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения // Клиническая фармакология и терапия. 2005. № 4. С. 66–69.

¹⁰ Рафальский В.В., Королев С.А. Сравнение эффективности доксициклина и азитромицина при хламидийном уретрите у мужчин: метаанализ рандомизированных исследований // Consilium Medicum. 2008. № 4. С. 89–93.

¹¹ Shima K., Klinger M., Solbach W., Rupp J. Activities of first-choice antimicrobials against gamma interferon-treated Chlamydia trachomatis differ in hypoxia // Antimicrob. Agents Chemother. 2013. Vol. 57. № 6. P. 2828–2830.



ров и/или мутантов 23S рРНК^{12, 13}. Причинами неэффективности коротких курсов антибактериальной терапии могут стать эффект недостаточной дозы бактериостатика и гомотипичная (мутация) резистентность. Определение ДНК/РНК-высококочувствительными методами амплификации нуклеиновых кислот в сроки пять и менее недель может сопровождаться ложноположительным ответом¹⁴.

Согласно результатам современных исследований, у пациентов с воспалительными заболеваниями урогенитальной системы также выявляют генитальные микоплазмы – *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*.

M. genitalium – возбудитель ИППП, патогенный микроорганизм, способный вызывать уретрит у лиц обоего пола и цервицит у женщин.

На сегодняшний день не подтверждена и не опровергнута связь между инфицированием *M. genitalium* и неблагоприятными исходами беременности (спонтанный аборт, преждевременные роды, замедление внутриутробного роста, мертворождение).

Согласно отечественным рекомендациям верификация диагноза заболеваний, вызванных *M. genitalium*, осуществляется с помощью молекулярно-биологических методов, направленных на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *M. genitalium*, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации.

По мнению специалистов, другие методы лабораторных исследований, в том числе ПИФ, ИФА, культуральный метод, для диагностики использовать недопустимо. Для оценки степени лейкоцитарной реакции и состояния микробиотенноза уретры, влагалища, цервикального канала необходимо провести микроскопическое исследование клинического материала.

С позиций доказательной медицины применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики заболеваний, вызванных *M. genitalium*, нецелесообразно⁷.

Показаниями к обследованию на *M. genitalium* являются:

- клинические и/или лабораторные признаки воспалительного процесса органов урогенитального тракта;
- предгравидарное обследование половых партнеров;
- беременность;
- предстоящие оперативные (инвазивные) манипуляции на органах малого таза;
- перинатальные потери и бесплодие в анамнезе;
- половой контакт с инфицированным партнером в период до 60 дней;
- сексуальное насилие в период до 60 дней.

Показанием к проведению лечения считается идентификация *M. genitalium* с помощью молекулярно-биологических методов у пациента либо его полового партнера. Одновременное лечение половых партнеров обязательно. На данный момент ключевой

проблемой, связанной с лечением больных микоплазменными инфекциями, является резистентность к антибактериальным препаратам.

С 2006 г. международные руководства рекомендуют лечение заболеваний урогенитального тракта, вызванных *M. genitalium*, азитромицином в дозе 1 г однократно. Однако результаты исследований свидетельствуют о снижении бактериальной чувствительности к макролидам. Доказано, что лечение азитромицином 1 г однократно может приводить к селекции штаммов *M. genitalium*, несущих мутации устойчивости к макролидам. Для *M. genitalium* данный режим лечения ассоциируется с потенциальным риском формирования устойчивости к макролидам¹⁵.

Результаты последних исследований показали, что в отсутствие резистентности к макролидам назначение пятидневного курса азитромицина эффективно и не индуцирует резистентность.

Таким образом, азитромицин в дозе 1 г не должен использоваться для лечения пациентов с симптомами уретрита, потенциально вызванного *M. genitalium*¹⁶. Следует отметить, что согласно инструкции, одобренной в нашей стране, азитромицин вообще не должен применяться при лечении негонококковых уретритов, ассоциированных с генитальными микоплазмами. Единственное показание для его применения – хламидийная инфекция.

На сегодняшний день джозамицин – препарат выбора для антибактериальной терапии урогенитальных инфекций смешанной

¹² Horner P. The case for further treatment studies of uncomplicated genital Chlamydia trachomatis infection // Sex. Transm. Infect. 2006. Vol. 82. № 4. P. 340–343.

¹³ Suchland R.J., Geisler W.M., Stamm W.E. Methodologies and cell lines used for antimicrobial susceptibility testing of Chlamydia spp. // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. Vol. 47. № 2. P. 636–642.

¹⁴ Dukers-Muijters N.H., Morré S.A., Speksnijder A. et al. Chlamydia trachomatis test-of-cure cannot be based on a single highly sensitive laboratory test taken at least 3 weeks after treatment // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 3. P. e34108.

¹⁵ Ito S., Shimada Y., Yamaguchi Y. et al. Selection of Mycoplasma genitalium strains harbouring macrolide resistance-associated 23S rRNA mutations by treatment with a single 1 g dose of azithromycin // Sex. Transm. Infect. 2011. Vol. 87. № 5. P. 412–414.

¹⁶ Horner P., Blee K., Adams E. Time to manage Mycoplasma genitalium as an STI: but not with azithromycin 1g // Curr. Opin. Infect. Dis. 2014. Vol. 27. № 1. P. 68–74.

Инъекционная эффективность в таблетках*

при ИППП
и урогенитальных
инфекциях^{2,3}



№1 в назначениях
антибиотиков¹

Юнидокс Солютаб®

доксицилин

Вильпрафен®

джозамицин

Юнидокс Солютаб® – препарат выбора
в клинических рекомендациях для
терапии хламидийной инфекции^{4, 5}

Вильпрафен® – уникальный макролид*
со 100% активностью в отношении
«атипичных» возбудителей ИППП^{6, 7}



* По данным <http://grls.rosminzdrav.ru/> на 23.07.2015 г. Критерии поиска: по МНН.

** Яковлев С. В., Довгань Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4–6.

1. Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Синвейт Комкон», и действительна по состоянию на апрель 2014 года.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Юнидокс Солютаб® (П №013102/01-120908), http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=131893&t

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен®

(П № 012028/01-240310), http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=38847&t

4. Centers For disease control and prevention. Sexually transmitted diseases Treatment guidelines, 2015, <http://www.cdc.gov/std/tg2015/chlamydia.htm>

5. Клинические рекомендации. По ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем и урогенитальными инфекциями. РОДВК, председатель Кубанова А. А., Москва, Деловой Экспресс, 2012.

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

7. Kokkayil P. Indian J Med Microbiol 2015; 33 (2): 205–14.

Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) г. Москва.
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7 (495) 737-07-55. Факс +7 (495) 737-07-53.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



На сегодняшний день джозамицин — препарат выбора для антибактериальной терапии урогенитальных инфекций смешанной этиологии. Это единственный макролид для лечения урогенитальных инфекций с универсальной активностью *in vitro* как в отношении *C. trachomatis*, так и в отношении всех клинически значимых микоплазм

этиологии. Это единственный макролид для лечения урогенитальных инфекций с универсальной активностью *in vitro* как в отношении *C. trachomatis*, так и в отношении всех клинически значимых микоплазм^{17, 18}.

Препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных *M. genitalium*, являются доксициклина моногидрат 100 мг два раза в сутки в течение десяти дней или джозамицин 500 мг три раза в сутки перорально в течение десяти дней.

Альтернативный препарат — офлоксацин 400 мг внутрь два раза в сутки в течение десяти дней.

Беременным назначают только джозамицин в аналогичной дозе и режиме, детям с массой тела менее 45 кг — 50 мг/кг массы тела в три приема в течение десяти дней.

Mycoplasma hominis и *Ureaplasma* spp. — условно патогенные микроорганизмы, реализация патогенных свойств которых происходит при определенных условиях (высокий уровень бак-

териальной обсемененности, иммуносупрессия и т.д.).

Уреаплазмы способны вызывать уретрит у мужчин (*U. urealyticum*), цервицит, цистит, воспалительные заболевания органов малого таза, а также осложнять течение беременности, способствовать развитию послеродовых и послеабортных осложнений.

Показанием к обследованию на *Ureaplasma* spp. и *M. hominis* считается наличие клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса в области урогенитального тракта при отсутствии патогенных возбудителей ИППП.

Если клинические проявления отсутствуют, обследованию подлежат пациенты с диагнозом «бесплодие», имеющие в анамнезе невынашивание беременности и перинатальные потери, доноры спермы.

Верификация диагноза базируется на результатах лабораторных исследований. Проводится микроскопическое исследование клинического материала из уретры, влагалища и цервикального канала для оценки состояния их эпителия, степени лейкоцитарной реакции, исключения сопутствующих ИППП (гонококковой инфекции, урогенитального трихомониаза), состояния микробиоценоза влагалища. Кроме того, используются культуральные и/или молекулярно-биологические методы. Целесообразность применения методики количественного определения (определение титра), как и клиническое значение полученных результатов, не доказана.

Докладчик отметил, что, учитывая высокую распространенность

микоплазм в нижних отделах мочеполовой системы у практически здоровых лиц репродуктивного возраста, а также их этиологическое значение, проведение скринингового обследования на генитальные микоплазмы неоправданно.

Показанием к лечению при выявлении *M. hominis* и *Ureaplasma* spp. является наличие клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса, при котором не выявлены другие возбудители ИППП, в том числе *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*. Половые партнеры лиц, инфицированных *M. hominis* и/или *Ureaplasma* spp., подлежат лечению при наличии у них клинической симптоматики и лабораторных признаков воспалительного процесса мочеполовых органов при исключении иной этиологии данного процесса.

По данным российских и зарубежных исследований, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *Ureaplasma* spp. сохраняли высокую чувствительность к джозамицину и доксициклину моногидрату^{19, 20}.

Заболевания, вызываемые *M. hominis* и/или *Ureaplasma* spp., лечат по одной из следующих схем:

- ✓ доксициклина моногидрат по 100 мг внутрь два раза в сутки в течение десяти дней;
- ✓ джозамицин по 500 мг внутрь три раза в сутки в течение десяти дней.

Беременным джозамицин назначают в дозе 500 мг внутрь три раза в сутки в течение десяти дней, детям с массой тела менее 45 кг — исходя из 50 мг/кг массы тела в три приема в сутки.

¹⁷ Bebear C.M., Renaudin H., Bryskier A., Bebear C. Comparative activities of telithromycin (HMR 3647), levofloxacin, and other antimicrobial agents against human mycoplasmas // Antimicrob. Agents Chemother. 2000. Vol. 44. № 7. P. 1980–1982.

¹⁸ Donati M., Pollini G.M., Sparacino M. et al. Comparative in vitro activity of garenoxacin against Chlamydia spp. // J. Antimicrob. Chemother. 2002. Vol. 50. № 3. P. 407–410.

¹⁹ Гуштин А.Е., Бурцев О.А., Рыжих П.Г. и др. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной *Mycoplasma genitalium*, с помощью методов ПЦР и НАСБА в реальном времени // Клиническая дерматология и венерология. 2009. № 4. С. 58–63.

²⁰ Skerk V., Mareković I., Markovinović L. et al. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by *Ureaplasma urealyticum* // Chemotherapy. 2006. Vol. 52. № 1. P. 9–11.



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

Актуальные вопросы терапии вульвовагинального кандидоза

Особенностям течения, диагностики и современным методам лечения вульвовагинального кандидоза (ВВК) посвятила свое выступление заведующая кафедрой дерматовенерологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Иркутского государственного медицинского университета (ФПК и ППС ИГМУ), д.м.н., профессор Ирина Олеговна МАЛОВА. Она отметила, что лечение ВВК по-прежнему остается одной из актуальных проблем современной медицины. Доля ВВК в структуре инфекционной патологии нижнего отдела урогенитального тракта составляет 40–50%. Особенности ВВК являются частые рецидивы воспалительного процесса, возможность распространения последнего на другие органы и системы, риск развития гематогенной диссеминации аутоиммунного процесса.

В последние годы чаще регистрируется развитие уретритов и уретроциститов, а также восходящая кандидозная инфекция с симптомами эндометрита, сальпингита, пельвиоперитонита.

Следует отметить повышение частоты выявления видов *Candida non-albicans* в этиологии заболеваний урогенитального тракта.

У многих пациенток ВВК развивается во время беременности. У беременных с ВВК угроза прерывания возрастает в 1,5 раза. Кроме того, ВВК является одной из причин развития таких серьезных осложнений, как самопроизвольный выкидыш на ранних сроках, развитие хориоамнионита и плацентита, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды. В послеродовом периоде могут развиваться послеродовая раневая инфекция, послеродовый эндометрит, сепсис.

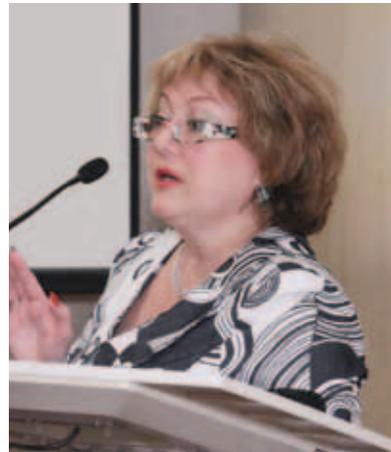
При ВВК у беременных повышается частота неонатального кандидоза среди доношенных детей, который может проявляться и как локализованная инфекция (стоматит, фарингит, ларингит, конъюнктивит, омфалит, дерматит, пневмония), и как диссеминированная (менингит, энцефалит, энтероколит, дерматит, пневмония, бронхит, эндокардит, пиелонефрит).

В настоящее время в Российской Федерации различают три клинические формы генитального кандидоза:

- ✓ кандидоносительство;
- ✓ острый урогенитальный кандидоз;
- ✓ хронический (рецидивирующий) урогенитальный кандидоз.

Международная клиническая классификация ВВК (Европа, США, Канада и др.) выделяет неосложненный (у здоровых небеременных пациенток) и осложненный ВВК (тяжелое, хроническое течение, иммунокомпрометированность, беременность, наличие в этиологии *C. non-albicans*).

В связи с тенденцией к распространению ВВК особую важность приобретают своевременность и эффективность лечения. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ИППП, кожных и венерических болезней Российской Федерации Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) за 2013 г. лечение проводится только после постановки диагноза «урогенитальный кандидоз», основанием служат результаты клинико-лабораторных исследований. Выявление элементов *Candida spp.* при микроскопии или культуральная идентификация грибов в отсутствие клинических симптомов не являются показанием к лечению.



Профессор
И.О. Малова

Цели лечения:

- 1) клиническое выздоровление;
- 2) нормализация лабораторных показателей:
 - ✓ отсутствие элементов грибов;
 - ✓ лейкоцитоза при микроскопии;
 - ✓ роста или снижение концентрации грибов при культуральном исследовании;
- 3) предотвращение развития осложнений беременности, послеродового периода, при инвазивных гинекологических процедурах.

Для лечения ВВК применяют противогрибковые препараты – как местно (интравагинально), так и системно (перорально).

Докладчик подчеркнула, что при остром урогенитальном кандидозе предпочтение следует отдавать местным лекарственным средствам, чтобы избежать системного влияния на организм. В случае невозможности их использования рекомендованы системные препараты. Целесообразность применения влагалищных препаратов с лактобактериями или спринцеваний на сегодняшний день не является доказанной.

Основными препаратами при ВВК считаются имидазолы (клотримазол, кетоконазол, эконазол, изоконазол, миконазол), триазолы (флуконазол, итраконазол), полиеновые антибиотики (нистатин, леворин, натамицин).

В Федеральных клинических рекомендациях РОДВК (2013) при



ВВК предусмотрены следующие схемы лечения:

- натамицин (сила рекомендаций А) – влагалищные свечи 100 мг один раз в сутки в течение шести дней;
- клотримазол (сила рекомендаций А) – влагалищные таблетки 200 мг один раз в сутки в течение трех дней или 100 мг один раз в сутки в течение семи дней;
- миконазол (сила рекомендаций В) – влагалищные свечи 100 мг один раз в сутки в течение семи дней;
- бутконазол (сила рекомендаций С) – 2%-ный влагалищный крем 5 г однократно;
- итраконазол (сила рекомендаций D) – влагалищные таблетки 200 мг один раз в сутки в течение 10 дней;
- флуконазол (сила рекомендаций А) – капсулы 150 мг однократно;
- итраконазол (сила рекомендаций С) – капсулы 200 мг один раз в сутки в течение трех дней.

При выраженных воспалительных процессах показаны вагинальные имидазолы – до 10–14 дней или флуконазол – 150 мг дважды с перерывом 72 часа.

В последние годы отмечено увеличение частоты выявления грибов *Candida spp.*, резистентных к наиболее часто используемым противогрибковым препаратам. За 10 лет зафиксировано снижение чувствительности (числа абсолютно чувствительных штаммов) к флуконазолу – в 2,2 раза, итраконазолу – в 1,7 раза, кетоконазолу – в 2,7 раза, клотримазолу – в 1,9 раза. Однако отмечено повышение чувствительности к полиенам: леворину – в 2 раза, натамицину – в 3,4 раза²¹.

В связи с этим препаратами выбора все чаще становятся средства, обладающие фунгицидной активностью.

При лечении хронического рецидивирующего ВВК после проведения основного курса лечения рекомендована поддерживающая терапия не менее шести месяцев.

В случае хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза при *Candida spp.*, чувствительных к азолам, применяют местно азолы – курс до 14 дней (сила рекомендаций В) или флуконазол в дозе 150 мг трижды с интервалом 72 часа (сила рекомендаций А), при *Candida non-albicans* – интравагинально натамицин в дозе 100 мг один раз в сутки в течение 6–12 дней (сила рекомендаций С). В качестве поддерживающей терапии показаны натамицин – влагалищные свечи 100 мг один раз в неделю (сила рекомендаций С), клотримазол – влагалищные таблетки 500 мг один раз в неделю (сила рекомендаций D) или флуконазол – капсулы 150 мг один раз в неделю (сила рекомендаций С).

Известно, что ВВК нередко сопутствует кандидоз кишечника. По данным отечественных исследований, частота встречаемости дисбиоза/кандидоза кишечника в популяции составляет 25%. При этом 31% всех дисбиозов кишечника – с избыточным ростом *Candida spp.*²²

В исследованиях западных ученых почти у половины женщин с хроническим рецидивирующим ВВК выявляется кандидоз кишечника²³, в исследованиях отечественных акушеров-гинекологов при анализе микробиоты у беременных выявлены идентичные грибы во влагалище и в кишечнике²⁴. Таким пациентам может быть показан натамицин. Натамицин – противогрибковый антибиотик широкого спектра действия. Он относится к препаратам полиенового ряда. Натамицин оказывает пер-

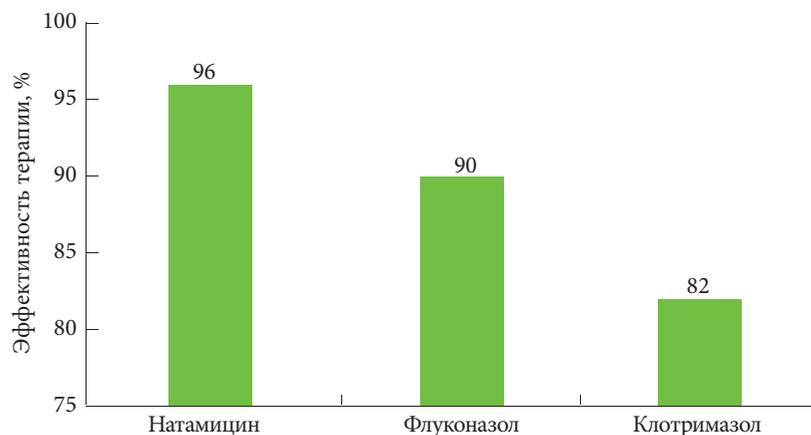


Рис. 2. Эффективность шестимесячной поддерживающей терапии хронического рецидивирующего ВВК

²¹ Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М., Карапетян Т.Э. Вульвовагинальный кандидоз: видовое разнообразие и чувствительность к противогрибковым препаратам // Акушерство и гинекология. 2009. № 4. С. 44–46.

²² Шевяков М.А., Колб З.К., Савельева О.Г., Борзова Ю.В. Интестинальный дисбиоз у пациентов с синдромом раздраженного кишечника // Успехи медицинской микологии / под ред. Ю.В. Сергеева. Материалы II Всероссийского конгресса по медицинской микологии. Т. 4. М.: НАМ, 2004. С. 95–96.

²³ Fong I.W. The value of prophylactic (monthly) clotrimazole versus empiric self-treatment in recurrent vaginal candidiasis // Genitourin. Med. 1994. Vol. 70. № 2. P. 124–126.

²⁴ Куперт А.Ф. Кандидозный вульвовагинит и беременность. Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет, 2008.



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

вично фунгицидное действие: фиксируясь на стероловых компонентах мембраны гриба, нарушает ее проницаемость и вызывает лизис клетки гриба.

Его преимуществами перед другими препаратами являются широкий спектр антимикотической активности, более высокая активность по отношению к *C. albicans* и *C. non-albicans*, чем у нистатина. Он не влияет на влагалищный микробиоценоз, нетоксичен при применении внутрь и местно. Препарат можно использовать на ранних сроках беременности (с первого триместра) и в период лактации.

Для лечения хронического рецидивирующего ВВК в сочетании с кандидозом кишечника в период обострения назначают комбинацию двух лекарственных форм натамицина: вагинальные свечи по 100 мг один раз в сутки в течение шести дней и кишечнорастворимые таблетки по 100 мг четыре раза в сутки в течение десяти дней. После завершения основного курса лечения необходим курс препаратами, способствующими восстановлению микробиоты кишечника. Для поддерживающей терапии возможно применение натамицина вагинально по 100 мг один раз в сутки в течение трех дней перед менструацией в течение шести месяцев.

Результаты клинических исследований, проведенных на кафедре дерматовенерологии ФПК и ППС ИГМУ (2010–2013), продемонстрировали, что клиническая ремиссия ВВК после терапии натамицином отмечалась у 100% больных. Лейкоцитоза при микроскопии влагалищного отделяемого не обнаружено. У 78% пациентов отсутствовал рост грибов во влагалище.

После лечения натамицином пациентов с кандидозом кишечника клиническое выздоровление отмечено у 64%, улучшение – у 36%. У пациентов не отмечался рост грибов в кишечнике и дисбактериоз.

Через шесть месяцев поддерживающей терапии хронического рецидивирующего ВВК клиническая ремиссия была констатирована у 96% пациенток, рецидив – лишь у двух (рис. 2). Культуральное исследование на наличие *Candida* spp. было отрицательным у 96% пациентов.

Через шесть месяцев после окончания перорального приема натамицина по поводу кандидозного дисбиоза кишечника клиническая ремиссия отмечена у 100% больных. Дисбактериоз кишечника после шести месяцев наблюдения не зафиксирован ни у одной пациентки.

Для лечения беременных, страдающих урогенитальным кандидозом, препаратом выбора является полиеновый антимикотик натамицин (Пимафуцин®).

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям РОДВК (2013) для лечения беременных применяют натамицин в виде влагалищных свечей по 100 мг один раз в сутки в течение трех – шести дней, начиная с первого триместра (сила рекомендаций С). Со второго триместра беременности также рекомендован клотримазол в виде влагалищных таблеток 100 мг один раз в сутки в течение семи дней (сила рекомендаций В) или в виде 1%-ного крема 5 г один раз в сутки в течение семи дней (сила рекомендаций В).

Следует отметить, что при наличии у половых партнеров пациенток с ВВК симптомов балано-

Преимуществами натамицина перед другими препаратами являются широкий спектр антимикотической активности, более высокая активность в отношении *C. albicans* и *C. non-albicans*, чем у нистатина. Он не влияет на влагалищный микробиоценоз, нетоксичен при применении внутрь и местно. Препарат можно использовать на ранних сроках беременности (с первого триместра) и в период лактации

постита, уретрита целесообразно их обследование и при необходимости лечение. По мнению отечественных и зарубежных специалистов, в отсутствие симптомов половые партнеры не подлежат лечению.

Для лечения кандидозного баланопостита применяют такие препараты, как натамицин – 2%-ный крем один-два раза в сутки в течение семи дней (сила рекомендаций D), клотримазол 1%-ный крем два раза в сутки в течение семи дней (сила рекомендаций D), флуконазол в дозе 150 мг перорально однократно (сила рекомендаций А), итраконазол в дозе 200 мг перорально один раз в сутки в течение трех дней (сила рекомендаций D).

Заключение

Выбор антибактериального или антимикотического препарата должен основываться в первую очередь на высокой чувствительности возбудителя к данному лекарственному средству. Кроме того, препарат должен обладать низкой степенью токсичности и хорошей переносимостью. В настоящее время в соответствии с российскими клини-

ческими рекомендациями препаратами выбора для лечения неосложненных и осложненных форм хламидийной инфекции, а также микоплазменной и уреоплазменной инфекций считаются доксициклина моногидрат (Юнидокс Солютаб®) и джозамицин (Вильпрафен®), ВВК и кандидоза кишечника – натамицин (Пимафуцин®). ●