



Юнидокс Солютаб® и Вильпрафен®: актуальные возможности ведения пациентов с урогенитальными инфекциями в дерматовенерологической практике

В Москве 17 октября 2016 г. в рамках VI межрегионального форума «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» состоялся симпозиум «Урогенитальные инфекции в практике дерматовенеролога», организованный при поддержке компании Astellas. На симпозиуме были представлены современные методы диагностики и лечения хламидийной, микоплазменной и смешанных инфекций, а также наиболее оптимальные подходы к выбору антибактериального препарата в условиях роста антибиотикорезистентности патогенов.



Профессор, д.м.н.
М.А. Гомберг

Хламидийная и микоплазменная инфекции занимают особое место в этиологической структуре хронических воспалительных заболеваний органов мочеполового тракта. Главный научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии», президент гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем, «ЮСТИ.РУ», д.м.н., профессор Михаил Александрович ГОМБЕРГ сфокусировал свое выступление на основных положениях обновленных европейских руководств Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (International

Новые европейские руководства по хламидийной и микоплазменной инфекциям

Union against Sexually Transmitted Infections – IUSTI), касающихся алгоритмов диагностики и лечения хламидийной и микоплазменной инфекций.

В последнем Европейском руководстве (European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections – 2015) отмечено, что хламидийная инфекция относится к самым распространенным инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП). Число диагностированных случаев хламидийной инфекции в 26 странах Европейского союза и Европейской экономической зоны в 2012 г. составило 184 на 100 тыс. населения. В Российской Федерации реальная распространенность хламидийной инфекции на данный момент не известна, официально в 2012 г. заболеваемость составляла 61,3 случая на 100 тыс. населения, в 2015 г. – 41,3 случая.

Вероятность заражения *S. trachomatis* очень высока – при однократном сексуальном контакте риск передачи инфекции составляет порядка 10%, при контакте между партнерами в течение шести меся-

цев – 50%¹. В связи с этим, по мнению докладчика, очень важно также выявлять и лечить инфицированных половых партнеров.

Воспаление при хламидийной инфекции зачастую протекает мало- или бессимптомно. У мужчин могут иметь место уретрит, дизурия, выделения из уретры, боль в области мошонки. У женщин среди проявлений заболевания выделяют слизисто-гнойный цервицит с наличием или отсутствием контактной кровоточивости, легкую ранимость слизистой в области цервикса, отечность шейки матки, эндоцервикальные эрозии, уретрит, дизурию, выделения из влагалища, посткоитальную и интерменструальную кровоточивость, недифференцируемые боли внизу живота.

Отсутствие своевременной диагностики и соответственно терапии у мужчин может привести к развитию таких осложнений, как эпидидимит, эпидидимоорхит и приобретенный половым путем реактивный артрит (SARA < 1%), у женщин – к воспалительным заболеваниям органов малого таза (ВЗОМТ), хронической тазовой боли, трубному

¹ Althaus C.L., Heijne J.C., Low N. Towards more robust estimates of the transmissibility of *Chlamydia trachomatis* // Sex. Transm. Dis. 2012. Vol. 39. № 5. P. 402–404.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

бесплодию, внематочной беременности, реактивному артрит, синдрому Фитц – Хью – Куртиса (ВЗОМТ и перигепатит).

Не подлежит сомнению возможность вертикальной передачи хламидийной инфекции, поэтому урогенитальный хламидиоз у беременных рассматривается как фактор риска развития хламидийной инфекции у новорожденных. Так, *C. trachomatis* обнаруживают у 50% новорожденных, которые были инфицированы при прохождении через зараженные родовые пути. Возможна передача инфекции и при родах путем кесарева сечения. Поэтому не рекомендуется откладывать лечение пациентки до окончания беременности, к тому же это может быть чревато неблагоприятными исходами в виде преждевременных родов, вскрытия околоплодных оболочек, рождения ребенка с низкой массой тела.

Не следует исключать риск развития ректальной и фарингеальной инфекций. Аноректальная хламидийная инфекция у женщин встречается с той же частотой, что и у мужчин, имеющих анальный секс с мужчинами, – в среднем 8,4% случаев. При ректальной инфекции возможны выделения и дискомфорт с развитием проктоколита, хотя, как правило, и ректальная, и фарингеальная инфекции протекают бессимптомно.

Риск развития венерической лимфогранулемы (LGV) связан с определенными серотипами хламидий (L1, L2 или L3 *C. trachomatis*). По словам профессора М.А. Гомберга, до недавнего времени в России заболевание не встречалось, в Европе отмечались лишь единичные случаи. Сегодня в ряде европейских стран наблюдается вспышка заболеваемости LGV, как правило среди гомосексуалистов. Однако инфекция может выйти за пределы указанной группы, и нужно быть готовыми противостоять ей.

Хламидийная инфекция широко распространена среди лиц сексу-

ально активного возраста, поэтому лица моложе 25 лет с рискованным сексуальным поведением (имеющие новый сексуальный контакт в течение последнего года или более одного партнера) подлежат обследованию на наличие *C. trachomatis*.

Во многих европейских странах в основе контроля инфекции лежит скрининг сексуально активной молодежи на наличие *C. trachomatis*, поэтому и показатели инфицированных там в два раза выше.

Диагноз «хламидийная инфекция» ставится на основании наличия клинических симптомов и выявления *C. trachomatis* при проведении лабораторных исследований. Согласно последним европейским рекомендациям, для идентификации *C. trachomatis* следует применять только методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), поскольку их превосходство перед другими методами доказано многими исследованиями. Диагностическая значимость других методов – выделения возбудителя в культуре клеток, иммуноферментного анализа, метода прямой иммунофлюоресценции – существенно ниже.

С помощью МАНК *C. trachomatis* можно обнаружить уже через один – три дня после инфицирования. Это чрезвычайно важно, поскольку своевременно поставленный диагноз и раннее лечение позволяют предотвратить развитие осложнений. Кроме того, забор материала для МАНК происходит легко и безболезненно: у мужчин – это первая порция свежесвыпущенной мочи (до 20 мл > 1 ч после последнего мочеиспускания), у женщин – мазок из влагалища. Вульвовагинальный мазок может взять не только медицинский работник, но и сама пациентка и принести его для исследования. Установлено, что чувствительность диагностики сохраняется и в отношении высушенных вульвовагинальных мазков.

В Европейском руководстве 2015 г. по ведению пациентов с инфекцией,

вызванной *C. trachomatis*, нет существенных отличий от Европейского руководства 2010 г. Основными препаратами в лечении небеременных пациенток являются тетрациклины (доксциклин), далее следуют макролиды (джозамицин, азитромицин) и фторхинолоны (эритромицин, левофлоксацин, офлоксацин). Отличием можно считать уменьшение дозы джозамицина с 750 до 500 мг три раза в сутки.

Рекомендуемые схемы назначения препаратов для лечения неосложненной хламидийной инфекции:

- ✓ доксициклин по 100 мг два раза в сутки в течение семи дней (противопоказан во время беременности);
- ✓ джозамицин по 500 мг три раза в сутки в течение семи дней;
- ✓ азитромицин 1 г однократно;
- ✓ эритромицин по 500 мг два раза в сутки в течение семи дней;
- ✓ левофлоксацин по 500 мг один раз в сутки (противопоказан во время беременности);
- ✓ офлоксацин 200 мг два раза в сутки в течение семи дней (противопоказан во время беременности).

В настоящее время доказана более выраженная эффективность доксициклина по сравнению с азитромицином. Метаанализ по оценке эффективности азитромицина в дозе 1 г и доксициклина в дозе 100 мг два раза в сутки в течение семи дней показал достоверное преимущество второго². Из соображений безопасности лечения доксициклин следует применять в форме моногидрата (Юнидокс Солютаб®), поскольку доксициклина моногидрат переносится значительно лучше доксициклина гидрохлорида.

Еще одна актуальная проблема – ведение пациентов с микст-инфекцией (*C. trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*). Исследования показали недостаточную эффективность лечения хламидийной инфекции азитромицином в дозе 1 г однократно. Поэтому при коинфекции *C. trachomatis* и *M. genitalium* назна-

дерматовенерология

² Kong F.Y., Tabrizi S.N., Law M. et al. Azithromycin versus doxycycline for the treatment of genital chlamydia infection: a meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Infect. Dis. 2014. Vol. 59. № 2. P. 193–205.



VI межрегиональный форум «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики»

чают пятидневный курс терапии азитромицином.

В 2016 г. вышло в свет Европейское руководство по диагностике и лечению уrogenитальной микоплазменной инфекции (European guideline on *M. genitalium* infection – 2016). Инфекция, вызванная *M. genitalium*, передается половым путем. Возможна генито-аноректальная передача, при орально-генитальном контакте риск инфицирования существенно ниже. Установлено также, что концентрация *M. genitalium* ниже концентрации *C. trachomatis*, поэтому инфекция считается менее контагиозной, однако это не означает, что она менее агрессивная.

У мужчин проявления инфекции, вызванной *M. genitalium*, отмечаются в 70% случаев. Они аналогичны проявлениям инфекции, вызванной *C. trachomatis*, – уретрит (острый, персистирующий, рецидивирующий), дизурия, выделения из уретры, баланопостит. Заболевание приводит к развитию таких осложнений, как реактивный артрит, эпидидимит. Клиническая картина у женщин при цервикальной и уретральной инфекциях включает выделения из влагалища (< 50%), дизурию (30%), интерменструальные кровотечения (редко). Ректальные и фарингеальные инфекции, как правило, протекают бессимптомно. При болях в нижней части живота можно предположить наличие ВЗОМТ (< 20%). Однако в 40–75% случаев симптомы инфекции у женщин отсутствуют. Среди осложнений инфекции – реактивный артрит, ВЗОМТ (эндометрит, сальпингит), внематочная беременность. Метаанализ крупных англоязычных исследований по оценке роли *M. genitalium* в поражении женской репродуктивной системы показал ассоциацию инфекции с риском развития цервицита, ВЗОМТ, бесплодия, преждевременных родов, самопроизвольных абортов³.

Основным методом лабораторной диагностики *M. genitalium* являются МАНК. Забор материала у пациентов для исследования происходит аналогично забору материала для обнаружения *C. trachomatis*. Показанием к проведению лечения является идентификация *M. genitalium* с помощью молекулярно-биологических методов исследования у пациента либо наличие инфекции у его полового партнера.

Проблема терапии таких больных заключается в быстром развитии резистентности *M. genitalium* к существующим антибактериальным препаратам (тетрациклинам, макролидам, фторхинолонам). Установлена низкая эффективность доксициклина (микробиологическое излечение достигается в 30–40% случаев) и уменьшение эффективности азитромицина в дозе 1 г однократно. Так, с 2007 по 2011 г. количество случаев излечения снизилось с 85 до 40%.

Согласно Европейским рекомендациям по лечению заболеваний, вызванных *M. genitalium* (European guideline on *M. genitalium* infections – 2016), при неосложненной инфекции в отсутствие устойчивости к макролидам могут назначаться:

- ✓ азитромицин – в первый день по 500 мг, второй – пятый дни – по 250 мг;
- ✓ джозамицин – по 500 мг три раза в сутки в течение десяти дней.

При устойчивости к макролидам – моксифлоксацин по 400 мг один раз в сутки в течение семи дней (14 дней – при ВЗОМТ). При персистенции инфекции – доксициклин по 100 мг два раза в сутки в течение 14 дней.

По мнению профессора М.А. Гомберга, среди макролидов предпочтительнее отдавать джозамицину. В России проведено открытое многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности джозамицина (препарата

Вильпрафен®) в лечении уrogenитальных инфекций, ассоциированных с *M. genitalium*. В исследование были включены мужчины, страдающие негонококковым уретритом (НГУ), и женщины, страдающие цервицитом⁴.

Джозамицин (Вильпрафен®) назначался в дозе 500 мг три раза в сутки в течение десяти дней.

Микробиологическая эффективность лечения оценивалась по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени и изотермической амплификации нуклеиновых кислот (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification – NASBA) в первый, третий и восьмой дни применения джозамицина. Терапия джозамицином позволила достичь хороших результатов: клиническое и микробиологическое излечение наблюдалось в 46 (95,8%) случаях, рецидивы инфекции – в трех. Исследование позволило рассмотреть возможность снижения дозы препарата с 750 до 500 мг, что и нашло отражение в Европейских рекомендациях 2016 г. Согласно последним европейским рекомендациям, работа с половыми партнерами при обнаружении *C. trachomatis* или *M. genitalium* предусматривает:

- 1) оповещение всех половых партнеров за последние шесть месяцев о наличии инфекции у их партнера и предложение обследоваться и пройти лечение теми же антибиотиками;
- 2) проведение обследования на наличие всех ИППП, а не только ассоциированных с *C. trachomatis* или *M. genitalium*;
- 3) при отказе от обследования – эпидемиологическое лечение теми же препаратами;
- 4) при обнаружении *C. trachomatis* или *M. genitalium* – воздержание от незащищенного полового контакта до окончания терапии обоими партнерами.

³ Lis R., Rowhani-Rahbar A., Manhart L.E. Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis // Clin. Infect. Dis. 2015. Vol. 61. № 3. P. 418–426.

⁴ Гуцин 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.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

Алгоритм диагностики и лечения смешанных урогенитальных инфекций

На сегодняшний день наиболее репродуктивно значимыми ИППП считаются гонококковая, хламидийная, трихомонадная и микоплазменная инфекции. По словам главного научного сотрудника Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии (МНПЦДиК), д.м.н., профессора Веры Ивановны КИСИНОЙ, вышеперечисленные инфекции могут сочетаться с вагинальными инфекциями и стать причиной развития различных гинекологических заболеваний.

Так, цервицит и ВЗОМТ могут быть обусловлены наличием *Neisseria gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, а также микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом (БВ); вагинит – *Trichomonas vaginalis*, *Candida* spp., *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. и др.; бактериальный вагиноз – *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *M. hominis*, *Ureaplasma* spp. и другой анаэробной микрофлорой. Учитывая общность путей передачи, пациент может быть инфицирован сразу несколькими микроорганизмами. В таком случае принято говорить о развитии микст-инфекции. Установлено, что 30% инфекций влагалища являются смешанными инфекциями. Микст-инфекции трудно диагностировать и лечить.

Необходимо учитывать и разнообразие представителей нормальной микрофлоры влагалища. Вагинальный биотоп женщины в норме содержит более 300 видов микроорганизмов, в том числе патогенных, условно патогенных, которых не нужно элиминировать.

В связи с этим МНПЦДиК совместно с Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии (Центральный НИИ эпидемиологии) было проведено исследование⁵ с целью определения микрофлоры, на которую следует ориентироваться при выборе схемы лечения. Алгоритм обследования предполагал проведение мультиплексной ПЦР (*Trichomonas vaginalis*, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, выявление ДНК) и NASBA (выявление РНК). Всего были обследованы 2455 пациентов, из них 1676 (68,3%) мужчин и 779 (31,7%) женщин.

Инфекции, передаваемые половым путем, выявлены у 246 мужчин и 107 женщин, из них микст-инфекции – у 6% мужчин и 13,2% женщин. В ходе работы выделены шесть вариантов микст-инфекций, при этом сочетание *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* отмечалось в 30% случаев у мужчин и в 20% случаев у женщин, три инфекции диагностированы у двух мужчин и одной женщины, 50% пациенток имели микст-инфекцию, вызванную *C. trachomatis* и *Trichomonas vaginalis*, что соответствовало данным литературы.

Патологические выделения из влагалища (ПВВ), как правило, являются основной причиной обращения к врачу-гинекологу. Установлено, что наиболее частыми составляющими синдрома ПВВ выступают БВ с возбудителями *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, кандидозный вульвовагинит (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* и др.) (КВВ), трихомонадный вагинит (*Trichomonas vaginalis*) (ТВ) и анаэробный вагинит (*Enterobacteriaceae*,



Профессор, д.м.н.
В.И. Кисина

Enterococcus faecalis, *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) (АВ). В исследовании Y. Yue и соавт. (2013) с участием 657 пациенток с синдромом ПВВ у 156 из них был диагностирован анаэробный вагинит, при этом почти в 54% случаев имела место микст-инфекция (АВ + КВВ (38,1%), АВ + БВ (36,9%), АВ + ТВ (25%))⁶.

По мнению профессора В.И. Кисинной, поставить более точный диагноз помогает разработанный в Центральном НИИ эпидемиологии диагностический комплекс «Флороценоз». Это группа ПЦР-тестов, объединенных по синдромально-нозологическому принципу, по прохождении которых выдается общее лабораторное заключение. Использование данного метода позволяет получить полную клиническую картину, а значит, правильно поставить диагноз и назначить оптимальную этиотропную терапию.

Безусловно, назначение адекватного этиотропного лечения должно основываться на доказательной базе. Современные методы терапии урогенитальных инфекций подтвердили высокую эффективность и заслужили доверие клиницистов. Поэтому они включены в последние рекомендации Центров по кон-

⁵ Кисина В.И., Колиева Г.Л., Гуцин А.Е. и др. Унификация оказания медицинской помощи больным с инфекциями, передаваемыми половым путем // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2013. № 11–12. С. 10–16.

⁶ Fan A., Yue Y., Geng N. et al. Aerobic vaginitis and mixed infections: comparison of clinical and laboratory findings // Arch. Gynecol. Obstet. 2013. Vol. 287. № 2. P. 329–335.



VI межрегиональный форум «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики»

тролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) и в международных руководствах Всемирной организации здравоохранения и IUSTI. В опубликованных в 2015 г. рекомендациях CDC (MMWR Recommendations and Reports. Sexually transmitted disease treatment guidelines) и европейском руководстве препаратами первого выбора для лечения хламидийной инфекции считаются азитромицин в дозе 1 г однократно и доксициклин. Доксициклин назначают по 100 мг два раза в сутки в течение семи дней. Активное вещество в препаратах доксициклина может быть в форме гидрохлорида и моногидрата. Препараты в этих формах сопоставимы по эффективности, однако на фоне терапии доксициклина гидрохлоридом развивается большее количество побочных реакций.

Поэтому, по мнению профессора В.И. Кисиной, следует использовать доксициклин в форме практически нейтрального доксициклина моногидрата (препарат Юнидокс Солютаб®). В отличие от препаратов доксициклина гидрохлорида препарат Юнидокс Солютаб® оказывает минимальное раздражающее воздействие на желудочно-кишечный тракт.

Согласно опубликованным в 2016 г. европейским рекомендациям по лечению инфекции, вызванной *M. genitalium*, препаратами первой линии считаются азитромицин в дозе 500 мг в первый день и в дозе 250 мг со второго по пятый день или джозамицин в дозе 500 мг три раза в сутки в течение десяти дней. В первой линии терапии отсутствует доксициклин, который в данной ситуации является препаратом третьей линии. Его назначают

при наличии у *M. genitalium* резистентности к макролидам и фторхинолонам.

Джозамицин показан также пациентам с микст-инфекцией (*C. trachomatis* + *M. genitalium*). Схема приема аналогичная – 500 мг три раза в сутки в течение десяти дней. Почему джозамицин? Потому что, как отметила в заключение профессор В.И. Кисина, джозамицин (Вильпрафен®) обладает следующими преимуществами:

- высокой активностью в условиях *in vitro* в отношении *C. trachomatis* и всех генитальных микоплазм;
- высокой эффективностью при микст-инфекциях (*C. trachomatis* + *M. genitalium*), доказанной в многочисленных исследованиях;
- может применяться во время беременности;
- хорошо переносится.



К.б.н. А.Е. Гузин

***M. genitalium*-инфекция: причины развития резистентности к антибиотикам, способы контроля и предупреждения**

ций органов репродукции Центрального НИИ эпидемиологии, к.б.н. Александр Евгеньевич ГУЩИН, в настоящее время важнейшей проблемой, связанной с *M. genitalium*, является растущая антибиотикорезистентность.

Еще в начале текущего века *M. genitalium* и *Ureaplasma urealyticum* считались возбудителями негонококковых уретритов, для лечения которых по протоколу назначались доксициклин и азитромицин. Однако в течение следующих лет (2003–2011 гг.) появились данные о снижении эффективности тетрациклинов и макролидов в отношении эрадикации *M. genitalium*. В исследованиях было показано наличие клинического и микробиологического ответа на терапию препаратами тетрациклинового ряда лишь у 42% пациентов с инфекцией, вызван-

ной *M. genitalium*. Неудачи терапии азитромицином в дозе 1 г у пациентов с микоплазменным уретритом отмечались почти в 30% случаев.

Неэффективность лечения микоплазменной инфекции среди пациентов с НГУ была связана с индуцированной резистентностью к макролидам⁷. В основе ее развития лежат мутации в гене микроорганизмов 23S rRNA – в области, ответственной за чувствительность к макролидам. В дальнейших исследованиях установлено, что самые распространенные в популяции типы мутаций – A2058G и A2059G.

В условиях *in vitro* продемонстрировано, что мутация происходит, если микроорганизм культивируется на сублетальных дозах антибиотика. Был сделан вывод: лечение азитромицином в дозе 1 г однократно может приводить к селекции

⁷ Jensen J.S., Bradshaw C.S., Tabrizi S.N. et al. Azithromycin treatment failure in mycoplasma genitalium-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance // Clin. Infect. Dis. 2008. Vol. 47. № 12. P. 1546–1553.

Инъекционная эффективность в таблетках¹

при ИППП
и урогенитальных
инфекциях^{2,3}



 **astellas**

**№1 в назначениях
антибиотиков****

Юнидокс Солютаб®

доксциклин

Вильпрафен®

джозамицин

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

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



* По данным <http://grls.rosminzdrav.ru/> на 08.11.2016 г. Критерии поиска: по МНН. ** Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Данные предоставлены ООО «Ипос Комкон» по заказу АО «Астеллас Фарма» на основе исследования PrInDEX™ «Мониторинг назначений лекарственных препаратов», проведенного в апреле 2016 года; 1. Яковлев С. В., Довань Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4–6; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Юнидокс Солютаб® (П №013102/01-120908), http://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?idReg=131893&t; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен® (П №012028/01-230112), http://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_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. РОДВК. РОАГ. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных хламидийной инфекцией. 2015. 17 с.; 6. Zhu H. et al. Andrologia. 2010 Aug; 42 (4): 274–80; 7. Saigal K et al. Indian J Pathol Microbiol. 2016 Apr-Jun; 59 (2): 194–6.

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению Юнидокс Солютаб®. МНН: Доксциклин. Показания к применению: Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции дыхательных путей, в том числе фарингит, бронхит острый, обострение хронической обструктивной болезни легких, трахеит, бронхопневмония, долевая пневмония, внебольничная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры; инфекции ЛОР-органов, в том числе отит, синусит, тонзиллит; инфекции мочеполовой системы: цистит, пилеонефрит, бактериальный простатит, уретрит, уретроцистит, урогенитальный микоплазмоз, острый орхитидит, эндометрит, эндометриоз и сальпингооофорит в составе комбинированной терапии; в том числе инфекции, передающиеся половым путем: урогенитальный хламидиоз, сифилис у мужчин с непереносимостью пенициллинов, некролизованная гонорея (как альтернативная терапия), плазовая трихомонада, венерическая лимфогранулема; инфекции желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей (холера, иерсиния, холерист, холангит, гастроэнтероколит, бактериальная и амёбная дисентерия, диарея « путешественников»); инфекции кожи и мягких тканей (включая раневые инфекции после укуса животных), тяжелая угревая болезнь (в составе комбинированной терапии); другие заболевания: фрамбузия, меланеиоз, хламидиоз различной локализации (в т.ч. простатит и проктит), риккетсиоз, лихорадка Ку, пятнистая лихорадка Скаклянского гор, тиф (в т.ч. сыпной, клещевой возвратной), болезнь Лайма (I ст. – *erythema migrans*), туляремия, чума, актиномикоз, малярия; инфекционные заболевания глаз, в составе комбинированной терапии – трахома; лептоспироз, скарлатина, острый сибирская язва (в т.ч. легочная форма), бартонеллез, гранулезный эрлихиоз; коклюш, бруцеллез, остеомиелит; сепсис, подострый септический эндокардит, перитонит; Профилактика послеоперационных гнойных осложнений; малярия, вызванной *Plasmodium falciparum*, при кратковременных путешествиях (менее 4 мес) на территории, где распространены штаммы, устойчивые к хлорохину и/или примафанину-сульфадоксину. Противопоказания: гиперчувствительность к тетрациклинам, беременность, лактация, возраст до 8 лет, тяжелые нарушения функции печени и/или почек, порфирия. Способ применения и дозы: Взрослым и детям старше 8 лет с массой тела более 50 кг назначают 200 мг в 1–2 приема в первый день лечения, далее по 100 мг ежедневно. В случаях тяжелых инфекций – 200 мг ежедневно в течение всего лечения. Детям 8–12 лет с массой тела менее 50 кг средняя суточная доза – 4 мг/кг в первый день, далее – по 2 мг/кг в день (в 1–2 приема). В случаях тяжелой инфекции – 4 мг/кг ежедневно в течение всего лечения (информация приведена в сокращении, полное описание раздела представлено в инструкции по медицинскому применению препарата). Побочные действия: Перечень побочных эффектов, перечисленных ниже, представлен в сокращении. Со стороны желудочно-кишечного тракта: анорексия, тошнота и др.; аллергические реакции: многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и др.; со стороны кожных покровов: фотосенсибилизация, эксфолиативный дерматит и др.; со стороны сердечно-сосудистой системы: перикардит; со стороны печени: поражение печени, холестаз, со стороны почек: увеличение остаточного азота мочевины и др.; со стороны системы кроветворения: гемолитическая анемия, тромбоцитопения и др.; со стороны нервной системы: доброкачественное повышение внутричерепного давления, вестибулярные нарушения и др.; со стороны щитовидной железы: обратимое тимо-коричневое прокрашивание ткани щитовидной железы, со стороны зубов и костей: замедление остеогенеза, нарушение нормального развития зубов у детей; со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия; прочие: суперинфекция: кандидоз и др. Полный перечень побочных эффектов приведен в инструкции по медицинскому применению препарата.

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению Вильпрафен®. МНН: Джозамицин. Показания к применению: Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов: тонзиллит, фарингит, паратонзиллит, ларингит, средний отит, синусит, дифтерия (дополнительно к лечению дифтерийным анатоксином), скарлатина (в случае гиперчувствительности к пенициллину). Инфекции нижних дыхательных путей: острый бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, в том числе вызванная атипичными возбудителями, коклюш, скарлатина. Инфекции в стоматологии: гингивит, периодонтит, пародонтит, альвеолит, альвеолярный абсцесс. Инфекции в офтальмологии: блефарит, дактилокрипт. Инфекции кожных покровов и мягких тканей: фолликулит, фурункул, фурункулез, абсцесс, сибирская язва, рожа, акне, лимфангит, лимфаденит, флегмона, панариций, раневые (в том числе послеоперационные) и ожоговые инфекции. Инфекции мочеполовой системы: уретрит, цервицит, эпидидимит, простатит, вызванные хламидиями и/или микоплазмами, гонорея, сифилис (при гиперчувствительности к пенициллину), венерическая лимфогранулема. Заболевания желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с *H. pylori*. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит и др. Противопоказания: гиперчувствительность к джозамицину и другим компонентам препарата; гиперчувствительность к другим макролидам; тяжелые нарушения функции печени; дети с массой тела менее 10 кг. Способ применения и дозы: Рекомендуемая суточная дозировка для взрослых и подростков в возрасте старше 14 лет составляет от 1 до 2 г джозамицина, стандартная доза 500 мг 3 раза в сутки. Суточная доза должна быть разделена на 2–3 приема. В случае необходимости доза может быть увеличена до 3 г в сутки. Обычно продолжительность лечения определяется врачом, составляя от 5 до 21 дня в зависимости от характера и тяжести инфекции (информация приведена в сокращении, полное описание раздела представлено в инструкции по медицинскому применению препарата). Побочные действия: Перечень побочных эффектов, перечисленных ниже, представлен в сокращении. Часто: дискомфорт в желудке, тошнота. Часто: дискомфорт в животе, рвота, диарея. Редко: крапивница, отек Квинке, анафилактическая реакция. В редких случаях сообщалось о дозозависимых, проходящих нарушениях слуха. Очень редко: нежелательные реакции указаны в инструкции по медицинскому применению.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56.

Информация для специалистов здравоохранения

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



штаммов *M. genitalium*, несущих мутации устойчивости к макролидам. Для *M. genitalium* данный режим лечения может увеличивать риск формирования устойчивости к макролидам по его окончании⁸.

О росте распространенности мутантных штаммов *M. genitalium* свидетельствуют и результаты европейских эпидемиологических исследований. Во Франции, где доля мутантных штаммов среди всех штаммов в 2006 г. составила 13%, отмечается ежегодный их прирост на 10–15%. В Дании за 2006–2010 гг. доля устойчивых к макролидам мутантных штаммов *M. genitalium* выросла до 38%. В Гренландии доля устойчивых к азитромицину в дозе 1 г штаммов составила 90%, в Австралии – 30%. Учитывая значимость проблемы, в 2016 г. IUSTI было разработано руководство по лечению инфекции, вызванной *M. genitalium*. В нем указано, что идентификация патогена осуществляется при помощи методов амплификации нуклеиновых кислот. В Европе в связи с высокой распространенностью резистентности *M. genitalium* настоятельно рекомендуется во всех случаях положительных результатов исследования проводить тестирование на наличие мутаций чувствительности штаммов к макролидам. В зависимости от его результатов назначать лечение. Препаратами выбора в отсутствие резистентности к макролидам считаются азитромицин и джозамицин.

Результаты отечественных исследований эффективности лечения джозамицином инфекции, вызванной *M. genitalium*, продемонстрировали микробиологическое излечение в 96% случаев. Одно из исследований проводилось специалистами Центрального НИИ эпидемиологии⁹. «Прием джозамицина в дозе 500 мг три раза в сутки в течение десяти дней приближает

эффективность лечения к 93–96%. Альтернативные схемы лечения азитромицином и моксифлоксацином демонстрируют меньшую эффективность», – констатировал А.Е. Гущин. В итоге эти данные были включены в Европейские рекомендации по лечению инфекции, вызванной *M. genitalium*.

Докладчик также отметил, что в трех случаях пациенты не ответили на лечение из-за высокой бактериальной нагрузки *M. genitalium*. Рецидив инфекции был связан с мутациями в 23S rRNA. Кроме того, впервые нашими исследователями была обнаружена мутация в гене 23S rRNA, специфичная для 16-членных макролидов, ранее не описанная в зарубежной литературе.

Следовательно, специалисты должны иметь инструмент для выявления мутаций чувствительности штаммов. Такую возможность предоставляет разработанная в Центральном НИИ эпидемиологии методика обнаружения штаммов *M. genitalium* с мутациями устойчивости к макролидам. «Мы описали восемь вариантов мутаций резистентности, которые определяются с помощью мультиплексной ПЦР в режиме реального времени, включающей внутренний контрольный образец и детектирование двух типов микоплазм: *M. genitalium* общую и тот участок *M. genitalium*, который связан с мутагенезом. По мере протекания реакции программа все обсчитывает и выдает результат», – пояснил А.Е. Гущин.

Преимущества данной методики заключаются в определении всех мутированных штаммов, циркулирующих на территории России, отсутствии дополнительных этапов анализа и дополнительного специального оборудования. Важно, что данный метод может применяться как для скрининга, так и для контроля лечения инфекций.

Алгоритм диагностики инфекции, вызванной *M. genitalium*, с выявлением резистентных штаммов и последующего лечения довольно прост. Сначала проводится тест на наличие возбудителей, среди которых есть и *M. genitalium*. В случае обнаружения *M. genitalium* назначается обследование методом мультиплексной ПЦР. При отсутствии мутации чувствительности к макролидам назначается терапия джозамицином в дозе 500 мг три раза в сутки в течение десяти дней либо азитромицином в дозе 500 мг в первый день и в дозе 250 мг со второго по пятый день. При наличии мутации проводится лечение моксифлоксацином в дозе 400 мг в течение семи – десяти дней.

Заключение

Алгоритмы ведения больных урогенитальными инфекциями, вызванными *C. trachomatis* и *M. genitalium*, предусматривают проведение антибактериальной терапии. Согласно последним европейским руководствам, наиболее эффективными антибактериальными препаратами для лечения урогенитальной хламидийной инфекции считаются азитромицин и доксициклина моногидрат, для лечения урогенитальной микоплазменной инфекции – азитромицин и джозамицин. Моксифлоксацин назначают при наличии у *M. genitalium* резистентности к макролидам, доксициклина моногидрат – при резистентности к макролидам и фторхинолонам. Джозамицин может считаться препаратом выбора для лечения микст-инфекции (*C. trachomatis* + *M. genitalium*), а также хламидийной и микоплазменной инфекций у беременных. ●

Подготовила С. Евстафьева

⁸ 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.

⁹ Guschin A., Ryzhikh P., Rumyantseva T. et al. Treatment efficacy, treatment failures and selection of macrolide resistance in patients with high load of *Mycoplasma genitalium* during treatment of male urethritis with josamycin // BMC Infect. Dis. 2015. Vol. 15. ID 40.