



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.



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}



№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 PrInDexTM «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/Grls_View_v2.aspx?idReg=131893&t;3; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен® (П № 012028/01-230112), http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=38847&t;4; 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 орхит/эпидидимит, эндометрит, эндометриоз и сальпингоофорит в составе комбинированной терапии; в том числе инфекции, передающиеся половым путем: урогенитальный хламидиоз, сифилис у мужчин с непереносимостью пенициллина, некролизованная гонорея (как альтернативная терапия), плазовая трихомонада, венерическая лимфогранулема; инфекции желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей (холера, иерсиния, холерист, холангит, гастроэнтероколит, бациллярная 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: фрамбезия, меланкельоз, хламидиоз различной локализации (в т.ч. простатит и проктит), риккетсиоз, лихорадка Ку, пятнистая лихорадка Скалистых 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, спиттакоз, орнитоз, 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, спиттакоз. Инфекции в стоматологии: гингивит, периодонтит, пародонтит, альвеолит, альвеолярный абсцесс. Инфекции в офтальмологии: блефарит, дакриоцистит. 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. Нечасто: 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.