

# Этиологическая диагностика и терапия репродуктивно значимых инфекций

А.М. Савичева

ГУ Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Москва

К репродуктивно значимым инфекциям относят урогенитальные инфекции, наиболее часто это инфекции, передаваемые половым путём, а также трансплацентарные инфекции, имеющие значение исключительно для беременных женщин. Кроме того, любые инфекционные заболевания, перенесённые человеком, особенно в период становления репродуктивной функции, могут влиять и на репродуктивное здоровье. Примером такого заболевания может служить орхит, перенесённый в период полового созревания в результате паротита или гриппа. Результатом этого заболевания может быть формирование бесплодия у мужчины.

Своевременная этиологическая диагностика репродуктивно значимых инфекций служит основанием для раннего начала этиотропной (антибактериальной, противовирусной, антипротозойной) терапии, а также для информации пациентов об особенностях распространения заболевания, последствиях для обоих половых партнёров, а при беременности – о возможном заболевании плода и новорождённого ребенка.

В диагностике инфекций репродуктивного тракта большая роль отводится лабораторным, в частности микробиологическим, исследованиям. От точности поставленного этиологического диагноза во многом зависит успех лечения этих инфекций. Микробиологические методы диагностики способствуют правильному установлению диагноза в том случае, если врач знает заболевание, которое собирается диагностировать, правильно собирает и направляет адекватный материал на исследование, знает состав нормальной микрофлоры урогениталий и знает, как оценить результаты исследований.

Из огромного количества разнообразных микроорганизмов, вегетирующих в урогенитальном тракте женщин и мужчин, очень редкие из них действительно вызывают заболевание. К патогенным микроорганизмам, при выявлении которых обязательно назначается этиотропная терапия, относятся такие, как *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducrei*, *Chlamydia trachomatis*, а также простейшее *Trichomonas vaginalis*. Существует большая группа условно-патогенных микроорганизмов, которые могут вызывать заболевание при определённых условиях, – это микоплазмы (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma fermentans*), уреаплазмы (*Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*), энтерококки, энтеробактерии, стафилококки, стрептококки, гарднереллы (*Gardnerella vaginalis*), дрожжеподобные грибы (*Candida* spp.). Эти же микроорганизмы могут входить в состав нормального, физиологического

микробиоценоза гениталий. Вопрос об этиологической значимости *Mycoplasma genitalium* в настоящее время дискутируется. Во всяком случае, доказано, что этот вид микоплазм принимает участие в развитии негонококковых уретритов.

До недавнего времени для выделения и идентификации микроорганизмов, а следовательно, для постановки этиологического диагноза использовались методы классической микробиологии: выделение возбудителя, определение его культуральных свойств, установление вида микроорганизма по биологическим свойствам и антигенному строению. В настоящее время в широкую практику микробиологической диагностики внедряются молекулярно-биологические методы, такие как ПЦР, ПЦР в режиме реального времени, NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Amplification) в реальном времени и др.

Прогресс в области диагностики репродуктивно значимых инфекций привёл к тому, что практическому врачу сегодня трудно оценить результаты микробиологического исследования, особенно при использовании молекулярных методов диагностики, позволяющих выявить минимальное количество микроорганизмов, так как не все обнаруженные микроорганизмы являются этиологическим фактором развития инфекционного заболевания репродуктивных органов. Назрела необходимость оптимизации и стандартизации методов микробиологической диагностики репродуктивно значимых инфекций.

В лаборатории микробиологии ГУ НИИАГ им. Д.О. Отта РАМН в течение многих лет проводятся исследования, направленные на выработку стандартов этиологического диагноза репродуктивно значимых инфекций с привлечением всего комплекса диагностических исследований (микроскопических, культуральных, иммунофлюоресцентных, молекулярно-биологических и серологических методов) и создание практически приемлемого алгоритма диагностики и контроля излеченности.

## Микроскопические методы диагностики

Первым этапом диагностики инфекций репродуктивного тракта должна быть оценка микробиоценоза гениталий с определением количества лейкоцитов, эпителия, соотношения лейкоцитов и эпителия, слизи и морфотипа бактерий. Причём в этой части диагностики активное участие должен принимать клиницист, который берёт материал для исследования и интерпретирует его как с точки зрения качества взятия, так и для постановки предварительного (а в ряде случаев – окончательного) диагноза. Специально обученный врач на приёме при использовании метода прямой (Bed Side) микроскопии нативных и окрашенных мазков может оценить воспалительную реакцию, обнаружить «ключевые» клетки, мицелий дрожжеподобных грибов, выявить подвижные трихомонады. Это позволит не только поставить диагноз трихомоноза, кандидоза, бактериального вагиноза на первом приёме, но и оценить воспалительную реакцию, а также провести более качественное лабораторное обследование, направленное на выявление этиологического агента того или иного заболевания.

Микроскопические методы исследования не позволяют выявить все многообразие микроорганизмов, населяющих переднюю уретру у мужчин или влагалище женщин. Однако при микроскопическом исследовании возможно оценить воспалительную реакцию, количество полиморфноядерных лейкоцитов, клеток слущенного эпителия и, что особенно важно, соотношение между лейкоцитами и клетками эпителия, а также наличие

или отсутствие лактобацилл. Более углублённое микробиологическое исследование поможет установить этиологию предполагаемой инфекции, если выявлено воспаление при микроскопии.

Нарушение микробиоценоза влагалища – дисбиоз имеет клиническое проявление, наиболее яркое при бактериальном вагинозе (БВ). Диагноз БВ устанавливают по определённым критериям Amsol на основании клинической и микроскопической картины. При микроскопическом исследовании обращают внимание на большое количество слущенных клеток многослойного плоского эпителия с адгезированными на них бактериями («ключевые клетки») и небольшое количество лейкоцитов (соотношение лейкоцитов к клеткам эпителия менее 1:1). Важно помнить, что в ассоциации микроорганизмов, которые могут быть выделены при БВ, входят гарднереллы, микоплазмы, уреаплазмы, вибрионы рода *Mobiluncus*, анаэробные кокки и анаэробные бактерии.

Урогенитальный кандидоз имеет характерную клиническую картину, а лабораторная диагностика (преимущественно микроскопическая) заключается в выявлении мицелия и/или почкующихся форм дрожжеподобных грибов.

Трихомоноз также не требует специальных, особенно молекулярно-биологических, методов исследования, так как подвижные формы трихомонад хорошо видны при исследовании нативных препаратов или при их культивировании.

Для диагностики гонореи на сегодняшний день недостаточно проведения микроскопического исследования материалов из цервикального канала или уретры женщин с окраской их по Граму. У мужчин этот метод имеет 100 % чувствительность и специфичность, т. е. микроскопический метод для выявления гонококков у мужчин может применяться в качестве скрининга. При исследовании клинических материалов, полученных у женщин, микроскопический метод имеет предел чувствительности, равный 30 %. Наши исследования последних лет показали, что в настоящее время требуется пересмотр перечня методов, рекомендованных для диагностики гонореи, особенно в плане скрининга этой инфекции. Кроме того, требуется улучшение качества питательных сред, используемых для культуральной диагностики гонореи.

Таким образом, целый ряд урогенитальных заболеваний можно диагностировать микроскопическими методами. Обучение практического врача акушера-гинеколога, дерматовенеролога, уролога,

врача общей практики, ведущего амбулаторный прием, методам прямой «Bed Side» микроскопии мазков из влагалища, уретры, цервикального канала предполагает раннюю диагностику таких состояний, как бактериальный вагиноз, кандидоз, трихомоноз, а также выявление воспалительной реакции, и в результате – раннее назначение специфического лечения [2–4].

Оценка врачом воспалительной реакции на основании физикального и микроскопического исследований позволит правильно взять адекватный материал для исследования и направить его в лабораторию для уточнения диагноза.

### Диагностика урогенитальной хламидийной инфекции

Многообразие методов лабораторной диагностики урогенитальных инфекций, многообразие клинического материала, используемого для исследования, ставят перед лабораториями задачу валидации (оптимизации) этих методов. Особенно это касается *Chlamydia trachomatis*, так как применяемые методы диагностики урогенитальной хламидийной инфекции дают разные результаты чувствительности и специфичности. Это такие методы, как культуральный, иммунофлюоресцентный и молекулярно-биологические методы (в частности, ПЦР), направленные на выделение возбудителя или выявление его антигенов или ДНК/РНК. Другие методы диагностики урогенитальной хламидийной инфекции практически не используются.

В разных научных центрах мира предпринимались попытки по созданию критериев сравнения разных методик. Наиболее значимые критерии при диагностике – это чувствительность и специфичность, таким же важным критерием является прогностическая значимость положительного и отрицательного результата.

Долгое время считалось, что метод культуры клеток (КК) для диагностики хламидийной инфекции является «золотым стандартом» по сравнению с иммунофлюоресцентными методами, но с развитием методов молекулярной диагностики стали возникать сомнения в роли иммунофлюоресцентных методов и метода культуры клеток. На данном этапе метод культуры клеток остается по специфичности «золотым стандартом», уступаая, однако, по чувствительности молекулярно-биологическим методам. Чтобы избежать спорных случаев, при которых метод культуры клеток

#### Информация о препарате

##### ФАРМГРУППА

Антибиотики – макролиды и азалиды.

##### ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, фарингит, ларингит, синусит, средний отит, паратонзиллит, бронхит, пневмония (в т. ч. вызванная атипичными возбудителями) коклюш, пситтакоз); стоматологические инфекции (гингивит, пародонтит); инфекции кожных покровов и мягких тканей (угри, пиодермия, фурункулёз, сибирская язва, рожистое воспаление, лимфангит, лимфаденит, венерическая лимфогранулема); инфекции мочеполовой системы (простатит, уретрит, гонорея, сифилис (при повышенной чувствительности к пенициллину), хламидийные, микоплазменные (в т. ч. уреаплазменные) и смешанные инфекции); инфекции в офтальмологии (дакриоцистит, блефарит).

##### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая суточная дозировка для взрослых и подростков в

#### ВИЛЬПРАФЕН, ВИЛЬПРАФЕН СОЛЮТАБ (Астеллас Фарма Юроп Б.В.)

Джозамицин

Таблетки п. о. 500 мг, таблетки диспергируемые 1000 мг

возрасте старше 14 лет составляет от 1 до 2 г джозамицина в 2–3 приёма. Суточная дозировка для детей 40–50 мг/кг веса в день, разделённая на 2–3 приёма. Покрытые оболочкой таблетки Вильпрафен следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды. Диспергируемые таблетки Вильпрафен Солютаб можно принимать двумя путями – их можно проглотить целиком, запивая водой, или предварительно развести в воде (минимум 20 мл).

##### БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Разрешено применение при беременности и в период грудного вскармливания по показаниям. Европейское отделение ВОЗ рекомендует джозамицин в качестве препарата выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных женщин.

**Разделы:** Противопоказания, Ограничения к применению, Побочные действия, Взаимодействие, Передозировка, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

даёт отрицательный результат, а другой метод – положительный, многими авторами предлагается использовать ещё один дополнительный метод – арбитражный. Результат считается положительным при положительном результате метода культуры клеток или при положительном результате двух других методов [7, 15].

Большинство исследователей пришли к заключению, что при специфичности культурального метода в 100 % чувствительность его остаётся очень низкой – по нашим данным, от 40 до 60 %. Для повышения качества диагностики урогенитальной хламидийной инфекции необходимо применение других альтернативных методов, таких как ПИФ (прямая иммунофлюоресценция) и ПЦР (полимеразная цепная реакция).

Сравнение методов и клинических материалов показало неоднозначность применяемых тестов в клинической практике. Поиск наиболее чувствительных и специфичных тестов, создание алгоритма исследования легли в основу многолетних исследований, проводимых в нашей лаборатории.

В первую очередь проводилась стандартизация методов диагностики урогенитального хламидиоза. При комплексном обследовании нами проведено изучение материалов из цервикального канала, уретры и влагалища у женщин и материалов из уретры и первой порции мочи у мужчин. Проведена оценка чувствительности, специфичности и прогностической значимости положительного и отрицательного результата каждого метода. Культуральный метод, который до недавнего времени считался «золотым стандартом» в диагностике хламидийной инфекции, с появлением методов анализа нуклеиновых кислот приобрёл другое значение. Понятие «золотого стандарта» стало бо-

лее комплексным. На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики урогенитальной хламидийной инфекции является сочетание культурального метода и метода ПЦР, а внедрение в клиническую практику метода NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) в реальном времени позволит заменить эти все методы и сделать его «золотым стандартом» [6].

Проведено сравнение использования разных клинических материалов для диагностики урогенитального хламидиоза. Наряду с традиционно используемыми видами клинического материала для исследования на хламидии (соскоб из цервикального канала, уретры у женщин и уретры у мужчин) проведено исследование первой порции свободно выпущенной мочи у мужчин и отделяемого влагалища у женщин. При исследовании первой порции мочи у мужчин чувствительность и специфичность методов ПЦР были высокими (около 100 %), что позволило рекомендовать использование этого клинического материала для выявления хламидий. Использование отделяемого влагалища в качестве материала для диагностики хламидийной инфекции ограничено, так как при высокой специфичности метода ПЦР при исследовании этих проб чувствительность его была низкой (в пределах 53–73 %). Однако при проведении скрининговых эпидемиологических исследований этот материал также может быть использован.

На сегодняшний день можно утверждать, что основа в диагностике урогенитальной хламидийной инфекции – это выявление ДНК/РНК хламидий молекулярно-биологическими методами или выделение хламидий в культуре клеток. В связи с тем что чувствительность культурального метода при его

## Вильпрафен®

джозамицин



Когда другие макролиды бессильны...

**Вильпрафен®**

джозамицин

- высокая эффективность в лечении смешанных инфекций
- минимальный риск развития резистентности
- низкий процент нежелательных реакций
- разрешено применение при беременности

Астеллас Фарма Юроп Б. В.;  
Московское представительство  
Россия, 109147, Москва, Марксистская ул., 16  
Тел. (495) 737 07 55; факс: (495) 737 07 53

 **astellas**

100 % специфичности не превышает 60 %, будущее принадлежит методам ПЦР, особенно ПЦР в реальном времени и NASBA в реальном времени.

Серологические методы являются вспомогательными в диагностике урогенитального хламидиоза. При восходящей инфекции необходимо установить сероконверсию антител (IgG или IgA). Предстоит еще оценить диагностическое значение антител класса G к белкам теплового шока (Hsp60) *Chlamydia trachomatis*. Наши предварительные данные по определению IgG к Hsp60 хламидий показали, что частота выявления этих антител у беременных женщин с наличием IgG к МОМР хламидий составила 31 %, у женщин с наличием воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) – 60 %, у женщин с внематочной беременностью – 90 %.

### Выявление генитальных микоплазм

В настоящее время сведения о роли генитальных микоплазм в патологии урогенитального тракта, о тактике ведения пациентов при обнаружении данных микроорганизмов весьма противоречивые. Результаты лабораторных исследований зачастую служат единственным основанием для решения вопроса об этиологической значимости микоплазм в развитии урогенитальных заболеваний и необходимости предпринимать лечение антибиотиками. Кроме того, в нашей стране широко используется метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) и культуральный метод с применением жидких отечественных питательных сред. Эти методы дают большой процент диагностических ошибок как в сторону гипердиагностики, так и недооценки имеющихся микоплазм.

Для выявления генитальных микоплазм необходимо использовать или культуральный метод, позволяющий оценить количественное содержание микоплазм в исследуемом материале, или метод ПЦР в реальном времени, также позволяющий определить количество микоплазм (для *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis*). Следует подчеркнуть, что *Mycoplasma genitalium* выявляется исключительно молекулярно-биологическими методами (ПЦР, ПЦР в реальном времени). Концентрация микоплазм более  $10^4$  микробных тел в 1 мл или 1 г отделяемого может иметь диагностическое значение, особенно при наличии конкретного заболевания, та-

кого как вульвовагинит, цервицит у женщин, уретрит у мужчин, в то время как более низкие концентрации не должны учитываться, поскольку в таких количествах микоплазмы (кроме патогенных видов) могут обнаруживаться у здоровых людей.

Весьма перспективной является реакция транскрипционной амплификации, в частности NASBA в реальном времени. Недопустимо использование методов прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) для выявления генитальных микоплазм.

### Папилломавирусная инфекция цервикального канала шейки матки

В течение последних двух десятилетий данные эпидемиологических и молекулярно-биологических исследований позволили получить убедительные доказательства этиологической роли некоторых типов вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки (РШМ).

Онкогенный потенциал папилломавирусов существенно варьирует; по способности инициировать диспластические (предраковые) изменения и рак папилломавирусы условно разделены на группы «высокого» (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) и «низкого» (6, 11, 40, 42, 43, 44) риска возникновения опухолевой трансформации инфицированного эпителия. Самым распространённым типом ВПЧ высокого онкогенного риска является 16 тип – его обнаруживают более чем в 50 % случаев РШМ; не удивительно, что большая часть работ посвящена изучению ВПЧ 16 типа, и именно этот тип вируса служит моделью для изучения вирусного канцерогенеза [5, 14].

В настоящее время дискутируются вопросы включения теста на ВПЧ в первичный скрининг РШМ, так как первичный цитологический скрининг недооценивает тяжесть заболевания у 30 % женщин. В основе всех рекомендаций по применению теста на вирус папилломы человека в скрининге РШМ лежит тот факт, что цервикальные поражения высокой степени и рак в отсутствие вируса не развиваются, иными словами, персистенция вируса – необходимое условие развития рака. Кроме того, имеет значение вирусная нагрузка определённого типа вируса. Важно подчеркнуть, что в большинстве случаев инфицирования происходит спонтанная элиминация вируса. При регрессии поражений происходит также элиминация вируса.

#### Информация о препарате

**ЮНИДОКС СОЛЮТАБ (Астеллас Фарма Юроп Б.В.)**  
Доксициклина моногидрат  
Диспергируемые таблетки 100 мг

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибактериальное (бактериостатическое). Блокирует рибосомальную полимеразу и тормозит синтез белка в микроорганизмах.

#### ПОКАЗАНИЯ

Инфекции органов дыхания и ЛОР-органов, ЖКТ, урогенитальные (в т. ч. гонококковый и негонококковый уретрит, первичный и вторичный сифилис у пациентов, нечувствительных или имеющих аллергию к пенициллинам или цефалоспорином, пиелонефрит, цистит, урогенитальный микоплазмоз, эндометрит, простатит); гнойные инфекции кожи и мягких тканей (в т. ч. угревая сыпь); сыпной тиф, инфекция глаз, в частности трахома; хламидийные инфекции (в т. ч. орнитоз, пситтакоз, венерическая гранулема, инфекция мочеполовых органов); остеомиелит; болезнь Лайма (I ст.).

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, во время еды, таблетку можно проглотить целиком, разделить на части или разжевать, запивая стаканом воды, а также можно развести в воде с образованием сиропа (в 20 мл) или суспензии (в 100 мл). Взрослым и детям массой тела более 50 кг начинать с 200 мг в первые сутки в один или два приёма, затем – по 100 мг, однократ-

но, ежедневно; при тяжёлых инфекциях – по 200 мг ежедневно. Детям старше 8 лет массой тела менее 50 кг – в первые сутки из расчёта 4 мг/кг в один приём, затем – по 2 мг/кг, однократно, ежедневно; при тяжёлых инфекциях – 4 мг/кг/сут в течение всего курса лечения. При гонорее: женщинам – по 200 мг ежедневно (в среднем в течение 5 дней), мужчинам – по 200–300 мг однократно, ежедневно в течение 2–4 дней, либо в течение одного дня по 300 мг 2 раза в сутки (второй приём через один час после первого). При сифилисе – по 300 мг ежедневно, в течение как минимум 10 дней. При сыпном тифе однократно 100–200 мг. При хламидийных уретритах, эндоцервикальных или ректальных инфекциях у взрослых, негонококковых уретритах, вызванных уреаплазмой, назначают однократно 200 мг в течение 7 дней.

#### ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, возраст до 8 лет, беременность и период лактации. Выраженные нарушения функции печени и/или почек.

**Разделы:** Фармакокинетика, Фармакодинамика, Побочные действия, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

Основной предпосылкой применения теста на вирус папилломы в первичном скрининге является то, что тест на папилломавирус обладает гораздо более высокой чувствительностью, чем цитологический тест, в связи с чем прогностическая значимость отрицательного теста на папилломавирус очень высока, особенно в сочетании с отрицательным результатом цитологического исследования.

### Диагностика трансплацентарных инфекций

К репродуктивно значимым инфекциям относят и трансплацентарные инфекции, возбудителями которых являются *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, а также вирусы (краснухи, цитомегалии, герпеса 1, 2 типов, герпеса 3 типа *Varicella zoster*, кори, парвовирус В19 и др.). Следует отметить, что выявление возбудителей той или иной инфекции у беременной не всегда говорит о его передаче плоду [1, 9, 11, 13]. Так, известно, что в 100 % случаев плоду передаются листерии, в 50–70 % – хламидии, в 37 % – стрептококки группы В, в 30 % – микоплазмы, в 50 % случаев – вирус цитомегалии при первичной инфекции во время беременности.

Для диагностики трансплацентарных инфекций отбор наиболее подходящего лабораторного метода происходит в зависимости от знания патогенеза той или иной инфекции. Если имеется в виду возможный трансплацентарный путь передачи возбудителя от женщины её плоду, то по большей части используют определение антител разных классов в сыворотке крови матери. Фактически при этом выясняется, была ли у женщины та или иная инфекция и как давно она была.

Наличие в крови специфических IgM-антител в отсутствие IgG-антител свидетельствует о ранней

острой фазе заболевания и о необходимости начала лечения (токсоплазмоза, например) или прерывания беременности (при краснухе). Наличие специфических антител обоих классов говорит об острой инфекции в более поздней фазе. В этих случаях решение зависит от вида возбудителя, срока беременности и других обстоятельств, характеризующих ситуацию. Наличие у беременной лишь IgG-антител говорит о состоянии иммунитета. Отсутствие антител обоих классов свидетельствует о том, что инфекции в прошлом не было, т. е. имеется возможность первичного инфицирования во время беременности и возникновения внутриутробной инфекции плода со всеми её особенностями и последствиями. Для таких беременных показаны повторные серологические исследования, чтобы проследить возникшую первичную инфекцию, особенно опасную для плода.

Следует подчеркнуть, что при определении IgM-антител у беременных довольно часто по разным причинам наблюдаются ложноположительные реакции [12]. В таких случаях динамика титров IgG-антител в сыворотках крови, взятых с интервалом 10–14 дней, в частности нарастание в 4 и более раз, служит подтверждением заболевания у матери. Особенно важно при наличии IgG-антител определение индекса авидности. Об инфекции, впервые возникшей во время беременности, свидетельствует определение низкоавидных IgG (ниже 30 %). Важным для беременных является выявление иммунного ответа и по возможной интерпретации результатов исследований при контакте беременной с больным, имеющим сыпь.

Нами был составлен алгоритм обследования женщин, планирующих беременность, и алгоритм обследования женщин, встающих на учёт по бере-

## Юнидокс Солютаб® – доксициклин по-японски!

### В чем отличие от других препаратов доксициклина?

- Более высокая, чем у капсул, биодоступность доксициклина в форме Солютаб, сравнимая с внутривенным введением
- Уменьшение риска возникновения раздражения и язв пищевода благодаря форме моногидрата

## Если есть выбор – выбирайте Солютаб!

Астеллас Фарма Юроп Б. В.;  
Московское представительство  
Россия, 109147, Москва, Марксистская ул., 16  
Тел. (495) 737 07 55; факс: (495) 737 07 53



# МИКОФЛЮКАН 50 мг / 150 мг

ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
КАНДИДОЗА



*Вновь  
обретенная  
чистота...*

- первый и единственный представитель класса флуконазолов, выпускаемый в таблетках
- не вызывает затруднений при глотании в отличие от капсул
- быстро и эффективно устраняет симптомы кандидозного вульвовагинита



Регистрационный номер: П №14389/01-2002 от 26.09.2002 г.

менности. При планировании беременности необходимо обследование на наличие в сыворотке крови только IgG к возбудителям, составляющим TORCH (Т – токсоплазмоз, R – rubella (краснуха), С – цитомегалия, Н – герпес) – синдром. При постановке на учёт по беременности необходимо провести серологическое обследование женщин на наличие IgG, IgG-авидность и IgM в случае, если женщина не обследована при планировании беременности, при отсутствии IgG и при клинических ситуациях, например при контакте беременной с больным с сыпью, при карантине по краснухе и др.

## Особенности терапии репродуктивно значимых инфекций

Основа терапии репродуктивных инфекций – назначение специфических антибактериальных, противовирусных или антипротозойных препаратов. Существуют международные и европейские методические рекомендации, регламентирующие назначение тех или иных терапевтических средств [1, 8, 10, 16].

При лечении гонореи в первую очередь назначается один из следующих препаратов: цефтриаксон, ципрофлоксацин или цефиксим. Альтернативными препаратами являются спектиномицин, офлоксацин, ломефлоксацин.

При лечении урогенитальной хламидийной инфекции, согласно международным стандартам, назначаются или азитромицин, или доксициклин, или джозамицин. Альтернативными препаратами являются: эритромицин, спирамицин, офлоксацин, рокситромицин, ломефлоксацин, кларитромицин.

В 2006 г. нами суммированы данные, приведённые в международных руководствах по диагностике и терапии инфекций, передаваемых половым путём, и издано руководство для врачей [4].

Кроме того, нами проведен цикл работ, посвящённых назначению тех или иных антибиотиков. На первом этапе исследований антибактериальной активности нами была отработана методика проведения теста изучения антибиотикочувствительности хламидий. При этом было показано отсутствие какой-либо корреляции между чувствительностью хламидий к антибиотикам *in vitro* и успехом или неудачей терапии урогенитальной хламидийной инфекции.

В дальнейшем мы провели мониторинг терапии урогенитального хламидиоза с применением двух антибиотиков (доксициклин – Юнидокс Соллютаб® и джозамицин – Вильпрафен®) с тем, чтобы показать, насколько быстро исчезают хламидии на фоне терапии.

Материалами для исследования служили мазки-соскобы из цервикального канала у женщин и уретры у мужчин.

Вильпрафен® назначался внутрь по 500 мг два раза в день в течение 10 дней, Юнидокс Соллютаб® – внутрь по 100 мг два раза в день также 10 дней.

Для оценки эффективности элиминации хламидий в ходе терапии пациенткам было предложено лечение одним из этих препаратов и проведение контрольных исследований во время терапии (на 2, 5, 7 и 10-й дни после начала лечения) и после лечения (через 1, 2, 3 недели и 1, 3 и 6 месяцев). Контрольные исследования проводили тремя методами одновременно: культуральным, методом ПЦР и методом NASBA в реальном времени.

Уже в первые дни приёма Вильпрафена или Юнидокса пациентки, обратившиеся к врачу с жалобами, отметили существенное улучшение самочувствия, а к концу лечения врачи констатировали улучшение клинической картины в большинстве случаев.

Результаты микробиологических исследований оказались следующими: на второй день приёма препарата хламидии были обнаружены культуральным методом только у 37 % пациентов, в то время как все пробы были положительными при исследовании методом ПЦР. Во все остальные сроки исследований, проводимых на фоне терапии, хламидии в культуре клеток не выделялись. Уже на 7-й день терапии количество пациентов, у которых хламидии выявлялись методом ПЦР, сократилось вдвое, на 10-й день – втрое, а через три недели после окончания лечения ПЦР давала отрицательные результаты у всех пациентов. Метод NASBA в реальном времени, позволяющий определить только жизнеспособного возбудителя по наличию mРНК, показал следующие результаты: на 2-й день терапии Вильпрафеном хламидии сохранялись у 82 % женщин, на 5-й день – у 45 %, на 7-й день – у 20 %, на 10-й день – у 7 %. При лечении Юнидоксом динамика элиминации хламидии была такой же, как и при лечении Вильпрафеном. Однако при лечении Юнидоксом на 10-й день терапии хламидии уже не выявлялись при использовании метода NASBA. Таким образом, данные мониторинга свидетельствуют о быстрой элиминации возбудителя в ходе лечения.

Сочетание ПЦР и культурального метода представляется нам эффективным при проведении контроля излеченности урогенитальной хламидийной инфекции. Так как нежизнеспособные хламидии могут обнаруживаться в клетках эпителия цервикального канала и уретры ещё некоторое время после завершения лечения (в нашем исследовании хламидии были выявлены через неделю после окончания терапии у трёх пациентов), то проведение контроля излеченности можно рекомендовать не ранее, чем через две-три недели после окончания лечения. Применение метода NASBA в реальном времени представляется перспективным как для диагностики, так и для контроля излеченности, так как позволяет определить жизнеспособность возбудителя.

При выборе метода терапии при кандидозном вульвовагините важно определиться, имеет место острый или рецидивирующий процесс. При остром вульвовагините, вызванном дрожжеподобными грибами рода *Candida*, согласно международным стандартам, назначают преимущественно препараты местного действия, такие как эконазол, изоконазол, клотримазол, пимафуцин или тержинал. В ряде случаев назначают препараты внутрь. Одним из таких препаратов является флюконазол, который выпускается разными фирмами под разными названиями. Нами апробирован и применяется Микофлюкан® в одноразовой дозе 150 мг при остром кандидозном вульвовагините. В настоящее время изучается действие этого препарата при лечении хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита.

При лечении бактериального вагиноза, а также трихомоноза с успехом используется метронидазол как внутрь, так и местно во влагалище. Следует подчеркнуть, что при бактериальном вагинозе важное значение имеет восстановление нарушенного микробиоценоза влагалища и повышение местного иммунитета с помощью эубиотиков (бифидум, бифидум-бактерин, ацилакт и др.).

## Заключение

Для диагностики репродуктивно значимых инфекций используются разные микробиологические методы. Важно для этой цели выбрать метод, отвечающий всем стандартам качества, высокочувствительный и высокоспецифичный. Параметры диагностической чувствительности и специфичности метода должны быть более 95 %.

В результате проведённых нами исследований по оптимизации методов микробиологической диагностики урогенитальных инфекций, в частности урогенитального хламидиоза, составлен алгоритм исследования, включающий использование одновременно двух методов (культурального в сочетании с ПЦР). Внедрение в практику такого метода, как NASBA в реальном времени, позволит

### Информация о препарате

### МИКОФЛЮКАН (Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия)

#### Флуконазол

Таблетки 50 мг; 150 мг

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Представитель класса триазольных противогрибковых средств, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

### ПОКАЗАНИЯ

Кандидоз вагинальный (острый или рецидивирующий), системный кандидоз, включая кандидемия, диссеминированный кандидоз, инфекции брюшины, эндокарда, дыхательных и мочевых путей, кандидоз слизистых оболочек, в т. ч. полости рта и глотки, пищевода, инвазивные бронхо-легочные инфекции, кандидурия, кожно-слизистый и хронический оральный атрофический кандидоз (связанный с ношением зубных протезов). Криптококкоз, включая криптококковый менингит и инфекции другой локализации (легочные, кожные). Профилактика грибковых инфекций у больных злокачественными опухолями. Микозы кожи, включая микозы стоп, тела, паховой области, отрубевидный лишай, онихомикоз и кожные кандидозные инфекции. Глубокие эндемичные микозы.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

При криптококковом менингите и криптококковых инфекциях других локализаций в первый день – 400 мг, а затем 200–400 мг 1 раз в сутки не менее 6–8 недель; при кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях доза составляет 400 мг в первые сутки, а затем – по 200 мг, длительность терапии зависит от клинической эффективности; при орофарингеальном кандидозе – по 50–100 мг 1 раз в сутки, продолжительность лечения – 7–14 дней; при атрофическом кандидозе полости рта, связанном с ношением зубных протезов, – по 50 мг 1 раз в сутки в

течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза; при других локализациях кандидоза (за исключением генитального кандидоза) эффективная доза 50–100 мг/сут при длительности лечения 14–30 дней; при вагинальном кандидозе – однократно внутрь 150 мг; для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза – 150 мг 1 раз в месяц, длительность терапии определяют индивидуально, она варьирует от 4 до 12 месяцев; при баланите, вызванном *Candida*, – однократно в дозе 150 мг внутрь; при микозах кожи, включая микозы стоп, кожи паховой области и кандидозах кожи, – 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки в течение 2–4 недель, однако при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия (до 6 недель).

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к препарату или близким по структуре азольным соединениям.

### БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата у беременных нецелесообразно, за исключением тяжёлых или угрожающих жизни форм грибковых инфекций, если предполагаемый эффект превышает возможный риск для плода. Препарат находится в грудном молоке в тех же концентрациях, как и в плазме, поэтому его назначение в период лактации не рекомендуется.

**Разделы:** Способ применения и дозы, Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Передозировка, Меры предосторожности – см. инструкцию по применению препарата.

пересмотреть понятие «золотого стандарта». Этот метод может быть использован в качестве арбитражного подтверждающего теста, а также для контроля излеченности. Определение типа вируса папилломы человека (ВПЧ) в цервикальном канале, вирусной нагрузки, статуса вирусной ДНК может использоваться в скрининговых программах по ранней диагностике РШМ.

Создание алгоритма обследования беременных и планирующих беременность женщин для диагностики острой, впервые возникшей инфекции и латентной хронической (анамнестической) инфекции позволит правильно прогнозировать течение и исход беременности.

Лечение репродуктивно значимых инфекций регламентировано международными и европейскими стандартами. Требуется разработка федеральных стандартов по проведению диагностики и терапии инфекционных заболеваний репродуктивного тракта мужчин и беременных и небеременных женщин.

#### Литература

1. Башмакова М.А., Савичева А.М. Парвовирусная инфекция В19 при беременности. Свойства вируса, клиническая картина заболевания, патогенез, диагностика // Пренатальная диагностика. 2005. Т. 4. № 2. С. 94–96.
2. Савичева А.М., Соколовский Е.В., Домейка М., Смирнова Т.С., Павлова Н.Г., Беляева Т.В., Аравийская Е.Р., Антонов М.М. Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем: методическое пособие. СПб: Изд-во Н-Л, 2002. 112 с.
3. Савичева А.М., Соколовский Е.В., Домейка М. Краткое руководство по микроскопической диагностике инфекций, передаваемых половым путем. СПб: Фолиант, 2004. 128 с.

4. Соколовский Е.В., Савичева А.М., Домейка М., Айламазян Э.К., Беляева Т.В. Инфекции, передаваемые половым путем: руководство для врачей. М.: Медпресс-информ, 2006. 256 с.

5. Шипицына Е.В., Бабкина К.А., Оржесковская Е.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция: факторы риска цервикальной неопластической прогрессии // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. Т. LIII. Вып. 3. С. 38–45.

6. Шипицына Е.В., Будилова О.В., Савичева А.М. Метод амплификации нуклеиновых кислот NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) и возможности его применения в акушерско-гинекологической практике // Журнал акушерства и женских болезней. 2005. Т. LIV. Вып. 2. С. 83–89.

7. Black C.M. Current methods of laboratory diagnosis Chlamydia trachomatis infections // Clin Microbiol Rev. 1997. 10. P. 160–184.

8. European STD Guidelines // International J. of STD&Aids, Vol. 12, Suppl. 3, 2001, 102 p.

9. Gilbert R. Toxoplasmosis // in "Congenital and prenatal infections" Cambridge university press. 2000. P. 305–320.

10. Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases // CDC MMWR Recommendations and Reports, 1998, Vol. 47, N RR-1, 117 p.

11. Higa K., Dan K., Manabe H. Varicella zoster virus infection during pregnancy, hypothesis concerning the mechanisms of congenital malformations // Obstet. Gynecol. 1987. 69. P. 214–222.

12. Naot Y., Barnett E.V., Remington J.S. Method for avoiding falsepositive results occurring in immunoglobulin M enzyme-linked factor and antinuclear antibodies // J. Clin. Microbiol. 1985. 21. P. 931–935.

13. Peckman C.S. Cytomegalovirus infection, congenital and neonatal disease // Scand. J. Infect. 1991. 78. P. 82–87.

14. Peitsaro P., Johansson B., Syrjänen S. Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique // J. Clin. Microbiol. 2002. Vol. 40. P. 886–891.

15. Ridgway G.L., Taylor-Robinson D. Current problems in microbiology: 1. Chlamydial infections: which laboratory test? // J Clin Pathol. 1991. 44. P. 1–5.

16. Sexually Transmitted and Other Reproductive Tract Infections. A guide to essential practice // WHO, 2005, 186 p.

## Об эффективности лечения хронического уреаплазмоза у женщин с использованием нового иммунобиологического препарата Кипферон®

Е.А. Ворopaева, С.С. Афанасьев, В.А. Алёшкин,  
М.В. Кудрявцева, М.С. Афанасьев,  
А.А. Калмыков, А.К. Денисов, Ю.И. Кондрашин

ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского  
Минздравсоцразвития России,  
ООО «Алфарм», Ассоциация АПФ, Москва

### Введение

По многочисленным наблюдениям, *Ureaplasma urealyticum* является ведущим этиологическим агентом воспалительных заболеваний женской половой сферы, приводящих к выраженным нарушениям репродуктивной функции, – цервицитам, эндометритам, сальпингоофоритам, хореоамнионитам, неонатальным инфекциям и др. [4, 5, 7, 11]. Частота выявления *Ureaplasma urealyticum* у женщин репродуктивного возраста достигает 46 % [3],

а при наличии хронического воспалительного процесса в различных отделах половой системы – и 70 % [13]. Очень часто (до 75–80 % случаев) отмечается совместное выявление уреаплазм, микоплазм и анаэробной микрофлоры (гарднерелла, мобилункус) [3]. Возбудители уреаплазмоза относятся к группе мембранотропных агентов, так как паразитируют исключительно на мембранах эпителиальных клеток. Этиологическое излечение от уреаплазмоза не всегда строго совпадает с клиническим, что обусловлено не только активизацией других условно-патогенных микроорганизмов и грибов, колонизирующих урогенитальную сферу, но и растущей их антибиотикорезистентностью.

В настоящем исследовании была оценена эффективность лечения уреаплазмоза с применением нового отечественного иммунобиологического препарата Кипферон®, суппозитории для ректального или вагинального применения (далее – Кипферон®).

### Материалы и методы

Проведено обследование 50 женщин в возрасте 18–36 лет с установленной уреаплазменной моно- и микстинфекцией – до и после курсов лечения; 25 больных проходили традиционный курс терапии уреаплазмоза (I группа), 25 больным в схему лечения был введен иммунобиологический препарат Кипферон® (II группа). Ввиду отсутствия элиминации уреаплазм после первого курса лечения 13 пациентов I группы и 7 пациентов II группы обследованы трёхкратно. Повторный курс лечения для пациентов обеих групп включал препарат Кипферон®.

Исследования на наличие и определение антибиотикочувствительности уреаплазм проводили с использованием тест-систем MYCOPLASMA DUO (BIO-RAD, Франция), позволяющих получить пороговые концентрации возбудителя в клинической