

# ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

Под редакцией В.Н. Прилепской



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

# **ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПОЛОВОМ ПУТЕМ КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ**

Под редакцией **В.Н. Прилепской**



**Москва**  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
**2014**

**Прилепская Вера Николаевна** — д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, член Европейской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазиям (EVROGEN), член Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (IUSTI).

**Авторский коллектив:**

Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Назарова Н.М., Фофанова И.Ю., Байрамова Г.Р., Ледина А.В., Короткова Н.А.

**И74 Инфекции, передающиеся половым путем. Клинические лекции / под ред. В. Н. Прилепской. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 160 с. : ил.**

ISBN 978-5-9704-2752-1

В книге в виде клинических лекций авторами, занимающимися проблемой инфекций в акушерстве и гинекологии, представлены данные о наиболее частых заболеваниях, встречающихся в акушерско-гинекологической практике.

Материал изложен таким образом, чтобы помочь практикующему врачу фиксировать внимание на основных методах диагностики и лечения данных заболеваний.

Издание предназначено для врачей акушеров-гинекологов, дерматологов и всех специалистов, интересующихся данной проблемой.

УДК 616.97(075.4)

ББК 55.8я78-2

*Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».*

© Коллектив авторов, 2014

© ООО Издательская группа

«ГЭОТАР-Медиа», 2014

© ООО Издательская группа

«ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2014

ISBN 978-5-9704-2752-1

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Введение</b> .....	4
<b>Список сокращений</b> .....	7
Папилломавирусная инфекция ( <i>Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Назарова Н.М.</i> ) .....	8
Урогенитальный хламидиоз ( <i>Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р.</i> ).....	33
Вульвовагинальный кандидоз ( <i>Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р.</i> ) .....	51
Бактериальный вагиноз ( <i>Межевитинова Е.А., Довлетханова Э.Р.</i> ).....	60
Урогенитальный трихомониаз ( <i>Межевитинова Е.А.</i> ).....	77
Генитальный герпес ( <i>Прилепская В.Н., Абакарова П.Р.</i> ) .....	89
Урогенитальный микоплазмоз ( <i>Фофанова И.Ю.</i> ).....	104
Цитомегаловирусная инфекция ( <i>Ледина А.В., Прилепская В.Н.</i> ) .....	119
Уреаплазменная инфекция и невынашивание беременности ( <i>Прилепская В.Н., Фофанова И.Ю.</i> ).....	132
Вопросы внутриутробных инфекций при беременности ( <i>Фофанова И.Ю., Короткова Н.А.</i> ) .....	145

# ВВЕДЕНИЕ

---

Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), представляют значимую, не только медицинскую, но и социальную и психологическую проблему в современном обществе.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно во всем мире более 340 млн мужчин и женщин от 15 до 49 лет впервые инфицируются распространенными бактериальными и протозойными инфекциями, передаваемыми половым путем (сифилис, гонорея, хламидийные половые инфекции и трихомоноз).

Многие из более чем 30 бактериальных, вирусных и паразитарных патогенов, передаваемых половым путем, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), передаются главным образом при половых контактах. Некоторые также передаются от матери ребенку во время беременности, родов и грудного вскармливания.

Современное течение урогенитальных инфекций отличается бессимптомностью или стертыми формами, но при этом ИППП не становятся менее опасными и могут вызывать тяжелые осложнения, такие как бесплодие, внематочная беременность, хронические болезни, врожденная патология и болезни у новорожденных детей, внутриутробное поражение плода и др. Инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) увеличивает вероятность развития

рака шейки матки и является второй ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний, ежегодно уносящих жизни 240 тыс. женщин во всем мире.

Безусловно, выбору эффективного лечения предшествует своевременная диагностика заболеваний, причина которых — ИППП.

Современные методы диагностики позволяют достаточно быстро и достоверно определить тип возбудителя, а правильно подобранная терапия — предотвратить переход заболевания в хроническую стадию и избежать осложнений.

Наибольший интерес вызывают внутриклеточные возбудители, такие как хламидии, микоплазма, уреаплазма. Несмотря на различие биологических свойств этих возбудителей, все они вызывают сходные заболевания урогенитального тракта.

Латентное течение заболеваний, вызванных этими возбудителями, наличие атипичных или бессимптомно протекающих форм, стертость клинических проявлений, отсутствие иммунитета, рецидивирующий характер заболевания приводят к длительному хроническому течению и дальнейшему распространению инфекции. Так, например, хламидии выявляются у 80% женщин, бывших половыми партнерами инфицированных хламидиями мужчин. Больные, не имеющие выраженных симптомов заболевания, представляют особую эпидемиологическую опасность. Необходимо помнить о возможности трансплацентарной передачи этих инфекций плоду и новорожденному.

Осложнениями урогенитальной микст-инфекции являются выраженные нарушения иммунорегуляции, связанные, в частности, с угнетением уровня Т-лимфоцитов, Т-хелперов, снижением уровня интерферонного статуса пациента. Развитие заболе-

вания зависит не только от массивности инфицирования, патогенности и вирулентности инфекционного агента, но и от состояния иммунитета человека.

На сегодняшний день известно и доказано, что ИППП, нарушение биоценоза влагалища кофакторы заражения ВИЧ.

Тяжесть осложнений заболеваний, вызванных ИППП, определяет необходимость внедрения программ скрининга на ИППП.

ВОЗ представляет именно профилактику ИППП как стержневой аспект охраны репродуктивного здоровья населения всей планеты.

Тактика ведения пациенток с ИППП отражена в различных публикациях отечественных и зарубежных авторов, и практикующему врачу порой трудно ориентироваться в этих многочисленных рекомендациях.

Представленный материал в виде клинических лекций с подробным описанием каждого конкретного заболевания, выбором оптимального метода лечения может быть интересен именно для практикующих врачей.

Мы надеемся, что книга внесет свой вклад в работу врача-клинициста.

Все замечания и предложения читателей будут приняты авторами с благодарностью.

Книга предназначена для врачей акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, инфекционистов и врачей других специальностей, интересующихся данной проблемой.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БВ	— бактериальный вагиноз
ВВК	— вульвовагинальный кандидоз
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВПЧ	— вирус папилломы человека
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВУИ	— внутриутробное инфицирование
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ИППП	— инфекция, передающаяся половым путем
ЛС	— лекарственное средство
МАНК	— метод амплификации нуклеиновых кислот
ПВИ	— папилломавирусная инфекция человека
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
УХ	— урогенитальный хламидиоз
СIN	— цервикальная интраэпителиальная неоплазия
CDC (Centers for Disease Control)	— центры по контролю и профилактике заболеваний
а/т	— антитело
в/в	— внутривенное введение
в/м	— внутримышечное введение



# ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

---

*Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Назарова Н.М.*

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) человека — инициирует целый ряд заболеваний половых органов, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ).

## Код по МКБ-10

- B97.7. Папилломавирусы.
- A63.0. Аногенитальные (венерические) бородавки.

## Эпидемиология

ПВИ — одна из самых распространенных инфекций в современном мире. Вирус не ограничивается традиционной группой риска, и заболевания, ассоциированные с ВПЧ, распространены во всех слоях общества. К группе риска инфицирования ВПЧ можно отнести практически всех людей, живущих половой жизнью.

По данным ВОЗ, более трех четвертей сексуально активных женщин поражается этим вирусом хотя бы 1 раз в своей жизни. В мире около 630 млн человек инфицировано ВПЧ. Уже через 2 года после сексуального дебюта до 82% женщин считаются инфицированными ВПЧ (Brown D.R. et al., 2005), при этом даже при одном партнере 20% женщин заражены ВПЧ (Ley S. et al., 1991).

Распространенность ВПЧ обусловлена социально-экономическими, поведенческими, медико-гигиеническими условиями. Так, например, минимальная частота инфицированности ВПЧ (5%) наблюдается в Испании. На Филиппинах этот показатель составляет 9,2%, в Мексике, Бразилии, Марокко и Парагвае — странах с традиционно высокой заболеваемостью раком шейки матки — соответственно 17, 20,5 и 20% клинически здоровых женщин являются носителями ВПЧ. Наибольший уровень инфицирования наблюдается в Аргентине и Гондурасе и приближается к 40%, в Канаде — 21,8%, в Швеции — 12,8%, Дании — 15,4%, Японии — 10,7%. Среди здоровых женщин наиболее часто встречается ВПЧ типа 16, в 1,5–2 раза реже выявляется ВПЧ типа 18. Суммарно на долю этих двух типов приходится 45% общего числа выявляемых типов ВПЧ. В Российской Федерации признаки ВПЧ-инфекции выявляются у 15–34% женщин общей популяции и у 44,9% пациентов, обследуемых на наличие заболеваний, передающихся половым путем.

Пик инфицирования ВПЧ приходится на молодой возраст (16–25 лет) — подростки и молодые женщины, наиболее сексуально активная часть населения. Кроме того, раннее начало половой жизни, частая смена полового партнера — кофакторы инфицирования ВПЧ.

Продолжительное инфицирование онкогенными типами ВПЧ может стать причиной развития рака шейки матки у женщин и аногенитального рака у представителей обоих полов. Это представляет проблему, касающуюся не только акушерства и гинекологии, но и других дисциплин.

## Классификация

Клинико-морфологическая классификация ВПЧ-ассоциированных поражений нижнего отдела половых органов.

- Клинические формы (видимые невооруженным глазом).
  - ✧ Экзофитные кондиломы (типичные остроконечные, папиллярные, папуловидные).
  - ✧ Симптоматические цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN).
- Субклинические формы [невидимые невооруженным глазом и бессимптомные, выявляемые только при кольпоскопии и/или при цитологическом или гистологическом исследовании].
  - ✧ Плоские кондиломы (типичная структура со множеством койлоцитов).
  - ✧ Малые формы (различные поражения многослойного плоского и метапластического эпителия с единичными койлоцитами).
  - ✧ Инвертирующие кондиломы (с локализацией в криптах).
  - ✧ Кондиломатозный цервицит (вагинит).
- Латентные формы [обнаружение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВПЧ при отсутствии клинических, морфологических или гистологических изменений].
- Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN).
  - ✧ CIN I — слабовыраженная дисплазия ± койлоцитоз, дискератоз;
  - ✧ CIN II — умеренная дисплазия ± койлоцитоз, дискератоз;
  - ✧ CIN III — тяжелая дисплазия или карцинома *in situ* ± койлоцитоз, дискератоз;
  - ✧ микроинвазивная плоскоклеточная и железистая карцинома.

## Этиология и патогенез

ВПЧ обладает рядом свойств, позволяющих «обманывать» иммунную защиту организма и длительно персистировать: нет виремии, репликационный цикл ограничен эпителием, нет цитолиза, местное иммуносупрессивное воздействие вирусных белков.

ВПЧ представляет собой безоболочечный ДНК-содержащий вирус, относящийся к семейству паповавирусов, с циркулярной двухцепочечной ДНК, включающей восемь или девять открытых рамок считывания (генов).

Папилломавирусы человека включают пять эволюционных групп. ВПЧ именно альфа-групп поражают эпителий шейки матки и чаще всего являются причиной предраковых и раковых заболеваний шейки матки.

Вирусы папилломы, входящие в бета-, гамма-, мю- и ню-группы паразитируют в клетках кожи человека.

Размер генома ВПЧ составляет примерно 8 тыс. нуклеотидных пар.

ДНК вируса заключена в белковый капсид, образующий вирионы в форме иксаэдра диаметром 50–55 нм. Капсид ВПЧ не имеет липопротеиновой оболочки — это обеспечивает значительную стабильность вируса и высокую устойчивость к неблагоприятным воздействиям внешней среды. В состав капсида вируса входят структурные белки: L1 — основной белок, L2 — минорный белок, играющие важную роль в процессе инфицирования клеток человека.

Геном ВПЧ функционально делят на два основных фрагмента: поздний (L) и ранний (E). Ранний участок составляет около 70% генома и контролирует реали-

зацию двух его основных функций: репродукцию вируса и трансформацию пораженных клеток.

На начальных стадиях инфекционного процесса вирус в клетках базального слоя эпителия существует в виде устойчивых эписом (без интеграции генома вируса в геном клетки-хозяина). Зараженная клетка может содержать от 10 до 200 эписом.

К неструктурным белкам ВПЧ относят регуляторные белки (Е1, Е2, Е4) и онкобелки (Е5, Е6, Е7).

Важную роль на этапе инфицирования играют белки Е1 и Е2. Белки отвечают за процесс транскрипции, инициируют репликацию вируса и в конечном итоге — encapsidation (заключение в капсид) вирусного генома. Генетически модифицированные вирусы с неактивными генами белков Е1 и Е2 не могут эффективно поддерживать инфицирование клеток базальных слоев эпителия. При делении зараженных клеток базального слоя эпителия геном вируса передается в дочернюю клетку.

Белок Е2 регулирует активность промоторов ранних белков и экспрессию вирусных онкогенов (Е6 и Е7).

Е4-белок взаимодействует с белками цитоскелета, способствует вирусной сборке. Активен в продуктивную стадию инфекции.

- Белок Е5 обладает способностью влиять на рецепторы факторов роста.
- Онкобелки Е6 и Е7 активируют опухолевый супрессор (р53) и непосредственно участвуют в злокачественной трансформации кератиноцитов.
- После заражения ВПЧ усиливает пролиферацию клеток, вызывая разрастание эпителия и появление новообразований (продуктивная стадия). Время, проходящее от момента первичного инфицирования до стадии клинических прояв-

лений, может варьировать и зависит от вирусной нагрузки — титра инфекционных частиц. Низкий титр, как правило, приводит к формированию латентной инфекции (носительство).

Усиление пролиферации инфицированных ВПЧ супрабазальных клеток цервикального эпителия сопровождается экспрессией вирусных онкогенов — белков E6 и E7. Активность генов, кодирующих эти белки, нарушает нормальное созревание эпителиоцитов: инфицированные клетки не вступают на путь терминальной дифференцировки, а остаются в S-фазе клеточного цикла, сохраняя способность к синтезу ДНК и делению.

Активность белков E6 и E7 способствует увеличению исходно небольшого числа инфицированных клеток, которые впоследствии начинают продуцировать новые вирусные частицы.

Та же последовательность событий характерна для инфицированных кератиноцитов (клеток кожи, рис. 1).

В настоящее время детально изучены механизмы, с помощью которых вирус папилломы нарушает выход эпителиальных клеток из клеточного цикла.

Для ВПЧ характерен бедный ферментный набор в сравнении с герпес-вирусами или вирусом иммунодефицита человека. Вирус не располагает собственными полимеразами, киназами или протеазами, которые могли бы служить мишенями для противовирусных препаратов, использующихся при другой вирусной инфекции.

Онкогенный потенциал ВПЧ существенно варьирует.

По онкогенной опасности для человека условно выделяют три группы типов папилломавирусов (табл. 1):

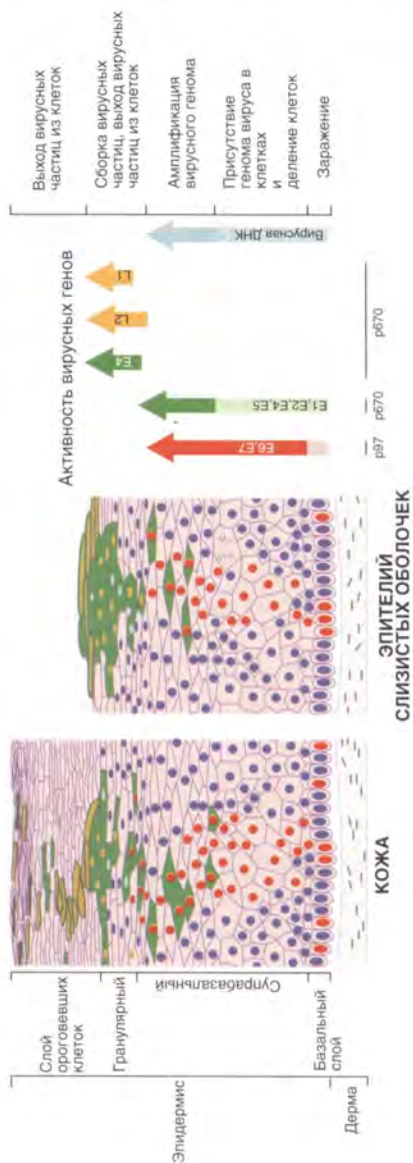


Рис. 1. Клетки кожи

- *неонкогенные папилломавирусы* — никогда не вызывают озлокачествление вызванного ими процесса;
- *онкогенные папилломавирусы низкого риска* — при определенных условиях (достаточно редко) могут вызвать озлокачествление вызванного процесса;
- *онкогенные папилломавирусы высокого онкогенного риска* — под влиянием различных факторов вызывают озлокачествление вызванного ими процесса и являются доказанным этиологическим фактором рака шейки матки.

**Таблица 1.** Папилломавирусы разных типов и вызываемые ими заболевания

Группа	Типы	Заболевания
Неонкогенные папилломавирусы	1–4, 7, 10, 28, 41	Подошвенные бородавки, плоские бородавки, вульгарные бородавки
Онкогенные папилломавирусы низкого риска	5–8, 11, 12, 14, 15, 17, 19–25, 42–44	Аногенитальные бородавки, ларингеальный папиломатоз, бородавчатая эпидермоплазия
Онкогенные папилломавирусы высокого риска	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	интраэпителиальная неоплазия шейки матки

## Клинические признаки и симптомы

Течение ПВИ зависит от состояния иммунной системы и может быть транзиторным, латентным или персистирующим.



Клиническая картина ПВИ обусловлена типом вируса и состоянием иммунитета. ПВИ половых органов — полиморфная многоочаговая патология кожи и слизистых оболочек нижнего отдела полового тракта.

Клинические формы ПВИ в виде экзофитных кондилом могут быть бессимптомными или сопровождаться определенными жалобами в виде зуда, выделений, пигментации, болезненности.

У женщин локализация поражений может быть на вульве, промежности, перианальной области, стенках влагалища, шейке матки (рис. 2). Экзофитные кондиломы могут быть представлены единичными, множественными и сливными образованиями.

Субклинические формы ПВИ обычно бессимптомны, в редких случаях наблюдают зуд, жжение, бели. Малые формы ПВИ характеризует наличие цитоплазматического эффекта ВПЧ (наличие единичных койлоцитов) на фоне изменений той или иной степени выраженности многослойного плоского и метапластического эпителия, включая гипер- и паракератоз, гиперплазию базального слоя, акантоз, цервицит.

Латентные формы ПВИ (бессимптомное вирусоносительство) выявляют при обследовании здоровых женщин или пациенток, обратившихся по поводу другого заболевания.

В 70–80% наблюдений течение ПВИ может быть транзиторным, и в этом случае может наблюдаться спонтанная элиминация вируса папилломы человека. Такой благоприятный исход возможен у молодых женщин с нормальным состоянием иммунной системы.

Латентное течение ПВИ характеризуется отсутствием клинических и морфологических изменений при обнаружении ДНК вируса. В этой ситуации тре-



Рис. 2. Экзофитные кондиломы

буется наблюдение и постоянный контроль состояния эпителия шейки матки, влагалища и вульвы.

## Диагностика

Существует широкий спектр методов диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний:

- клинико-визуальный метод;
- расширенная кольпоскопия;
- цитологический метод — Pap-test;
- жидкостная цитология;
- подтверждение наличия ДНК ВПЧ в цервикальном эпителии (полимеразная цепная реакция — ПЦР);
- определение вирусной нагрузки: метод *Hybride Capture* (ВПЧ-Digene-тест), ПЦР-real-time — методы, позволяющие выявить число копий ДНК онкогенных вирусов;
- морфологическое исследование;
- онкомаркеры: определение онкобелков p16, ki67, mcm2, mcm7, Hsp27 и др.;
- сканирование шейки матки в режиме реального времени (*TruScreen*) и др.

Клинико-визуальный метод — основной метод диагностики ПВИ. С помощью визуального осмотра определяют локализацию очагов поражения и клинические проявления ПВИ.

Расширенная кольпоскопия, благодаря тестам с уксусной кислотой и раствором Люголя, выявляет большинство проявлений ПВИ гениталий. Наиболее характерными кольпоскопическими признаками ПВИ являются: ацетобелый эпителий, мозаика, пунктация, атипичная зона трансформации.

При цервиците и вагините, ассоциированными с ПВИ, после окраски раствором Люголя пораженный участок эктоцервикса окрашивается в виде белесой точечности — «манной крупы».

Основной цитологический признак ПВИ — наличие в мазке клеток с койлоцитозом и дискератозом. Обнаружение в мазке клеток с дискариозом предполагает наличие CIN. Койлоциты образуются в тканях в результате цитоплазматического эффекта ВПЧ и представляют собой клетки многослойного плоского эпителия промежуточного типа с увеличенными ядрами и обширной околядерной зоной просветления за счет дегенеративных изменений и некроза разрушенных цитоплазматических оргanelл.

Для идентификации и типирования ВПЧ целесообразно использовать ПЦР с тип- и видоспецифическими праймерами для количественной оценки риска малигнизации — тест Digene Capture, ПЦР-real time. Данные методы позволяют определить критическую концентрацию вируса (вирусную нагрузку), которая напрямую связана с риском озлокачествления процесса. При показателях уровня ДНК ВПЧ выше 5 тыс. геномов вероятность развития рака шейки матки высока. Методы позволяют обнаружить всю группу онкогенных типов ВПЧ.

Учитывая то, что наличие в анамнезе ИППП — один из кофакторов ПВИ, возникает необходимость выявления сопутствующих генитальных инфекций и дисбиоза влагалища.

Прицельная биопсия шейки матки и выскабливание слизистой оболочки цервикального канала с гистологическим исследованием показаны при выявлении атипических клеток при цитологическом исследовании; при выраженных кольпоскопических признаках заболеваний, ассоциированных с ПВИ (независимо от данных типирования ВПЧ); при слабовыраженных кольпоскопических признаках ПВИ в сочетании с высокоонкогенными типами ВПЧ.

К гистологическим проявлениям ПВИ шейки матки относят экзофитные и типичные плоские кондиломы с характерными изменениями в виде дискератоза и акантоза, цитоплазматические изменения плоского эпителия, признаки воспалительных изменений, CIN различной степени, рак шейки матки.

Именно в результате комплексного применения методов: цитологического исследования, кольпоскопии, типирования ВПЧ — эффективность диагностики ПВИ может быть достаточно высокой.

## Факторы риска

Существует целый ряд факторов риска, значительно увеличивающих опасность инфицирования вирусом папилломы человека:

- раннее начало половой жизни;
- наличие более трех половых партнеров;
- наличие одного полового партнера, у которого множество половых партнеров;
- курение;
- наличие других ИППП;
- нарушение иммунитета и др.

Роль факторов риска немаловажна в развитии такого ВПЧ-ассоциированного заболевания, как рак шейки матки. Целый ряд исследований подтверждает, что курение, являясь кофактором ПВИ, влияет на заболеваемость и распространенность ВПЧ-инфекции и связанных с ней CIN и *c-r in situ*. Доказано, что курение оказывает как прямой канцерогенный эффект, так и опосредованный, влияя на системный и местный иммунитет, имея связь с неблагоприятными психосоциальными факторами, выполняя эпидемиологическую роль в канцерогенезе цервикального рака.

Наличие в анамнезе ИППП является еще одним кофактором ВПЧ. Заболевания, передающиеся

половым путем, — трихомониаз, хламидиоз и др., связанные с ними хронические изменения шейки матки воспалительного характера, по данным ряда авторов, признаются факторами риска CIN различной степени тяжести. Следует отметить и то, что сочетание ПВИ с другими заболеваниями, передающимися половым путем, оказывает существенное влияние на клинические проявления, особенности течения и прогноз и, что немаловажно, устойчивость к проводимой терапии.

## Лечение

Выбор тактики лечения зависит от результатов обследования, характера и локализации очагов ПВИ, иммунного статуса, сопутствующей соматической патологии, наличия урогенитальных инфекций.

При наличии генитальных кондилом у женщины половой партнер также подлежит обследованию и при необходимости лечению. В период лечения показан половой покой и барьерная контрацепция в течение 6 мес после окончания лечения.

В настоящее время единого стандарта лечения пациентов с ПВИ не существует.

Основное лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний представлено деструктивными методиками, такими как:

- физиохирургические методы деструкции (крио-, электродеструкция, CO<sub>2</sub>- лазерная вапоризация, радиоволновая хирургия, аргоноплазменная абляция, фотодинамическая терапия);
- применение цитотоксических препаратов (подофиллин, подофиллотоксин, 5-фторурацил и др.);
- химическая деструкция (трихлоруксусная кислота, солкодерм и др.).

Деструктивные методики наиболее эффективны и направлены на удаление патологически измененной

ткани. Вместе с тем иногда они могут вызывать нарушение анатомо-функциональной целостности шейки матки, поэтому должны проводиться хорошо подготовленными специалистами.

При ВПЧ-ассоциированных заболеваниях, как и в случае с другими хроническими заболеваниями с длительной персистенцией вирусов, могут развиваться иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью разных звеньев иммунной системы, а именно состояние иммунной защиты организма влияет на возможность реинфекции и исход длительной персистенции ВПЧ.

Исследования, посвященные изучению молекулярных механизмов инфицирования, персистенции и размножения ВПЧ в эпителиальных клетках человека, обосновали применение дополнительной иммунотерапии при инфицировании половых органов ВПЧ с клинической манифестацией.

Иммуномодулирующие препараты (системного и локального действия) при ПВИ гениталий применяются как в монотерапии, так и в сочетании с деструктивными методами.

Применяют интерфероны и их индукторы, синтетические иммуномодуляторы, иммуноглобулины. Наиболее обоснованно применение иммуномодуляторов с противовирусным и антипролиферативным действием. Иммуномодулирующие и неспецифические противовирусные препараты (Изопринозин, Гроприносин, Панавир, Галавит, Виферон, Алдара) и другие применяются в терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы.

В настоящее время придается большое значение изучению ускорения элиминации высокоонкогенных типов ВПЧ при их персистенции, разрабатываются наиболее эффективные, малотравматичные и безо-

пасные методы лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Одним из препаратов, хорошо зарекомендовавших себя в лечении пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, является синтетический аналог инозина — изопринозин (инозин пранобекс). Препарат включен в европейские стандарты лечения больных с ПВИ и считается иммуномодулятором универсального стимулирующего типа с преобладанием тимомиметических эффектов.

Изопринозин назначают по 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в сутки в течение 14–28 дней как монотерапию при лечении остроконечных кондилом и папилломатоза.

В комбинации с деструктивными методами лечения остроконечных кондилом или лечением цитотоксическими препаратами назначают по 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в сутки в течение 5 дней (3 курса с перерывами в 1 мес). При дисплазии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, изопринозин применяют в комбинации с деструктивными методами лечения по 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в день в течение 10 дней; проводят 3 курса с интервалами в 10–14 дней.

Панавир® — оригинальный российский противовирусный препарат растительного происхождения, основное действующее вещество — гексозный гликозид, обладает иммуномодулирующим и противовирусным эффектом.

Применяют при лечении кондилом в комбинации с деструктивными методиками: внутривенно по 5 мл 0,004% раствора (3 инъекции с интервалом 48 ч, 2 последующие с интервалом 72 ч, на курс — 5 инъекций) ректальные свечи по 1 свече на ночь, на курс 10 суппозиторийев.

Панавир — гель для регенерации после деструкции местно дважды в день.



Препараты не рекомендуют применять во время беременности и лактации.

В комплексной терапии ПВИ генитальной области используется также препарат галавит. Галавит обладает иммуномодулирующими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Иммуномодулирующие свойства препарата обусловлены способностью избирательно воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток. Кроме того Галавит нормализует продукцию эндогенных интерферонов, иммуноглобулинов. Схема лечения: внутримышечные инъекции по 100 мг 1 раз в день – 5 дней ежедневно, затем по 100 мг через день от 5 до 10 инъекций.

Алдара (имихимод) — 5% крем, наносится на пораженный участок 3 раза в неделю (через ночь) в течение 16 нед. Зона лечения через 6–10 ч после аппликации крема обмывается мягким мылом и водой.

Применяется при лечении остроконечных кондилом на наружных половых органах и перианальной области у взрослых.

Алдара не обладает прямым противовирусным действием, а является модификатором иммунного ответа. Активируя иммунные клетки через толл-подобные рецепторы (TLR-7), Алдара обуславливает индукцию интерферона- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали регрессию остроконечных кондилом после применения препарата Алдара со снижением количества вирус инфицированных клеток и увеличением уровня экспрессии цитокинов. Для лечения аногенитальных кондилом применяется Алдара местно (5% крем). Эффективность терапии составляет 82–91%.

За несколько недель препарат позволяет избавиться от проявлений инфекции на коже — половых бородавок, кондилом, контагиозного моллюска. Согласно данным ряда клинических испытаний, Имихимод позволяет добиться значительного улучшения за 8–10 нед применения.

Новым зарегистрированным лекарственным препаратом для комплексного лечения ПВИ является Индинол Форто, который способствует элиминации вируса из организма, блокирует переход инфицированных клеток в злокачественные и снижает число рецидивов в 4 раза. Схема лечения — 400 мг в день: по 1 капсуле 2 раза в день в течение 6 месяцев.

Индинол при папилломавирусной инфекции вызывает избирательный апоптоз вирус инфицированных клеток, препятствует образованию «агрессивного» 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена, блокирует синтез вирусного онкобелка E7. Эффективная схема терапии — по 2 капсулы 2 раза в день в течение 3–6 месяцев.

Применение препарата Промисан в терапии доброкачественных предраковых процессов шейки матки способствует деметелированию геном-супрессоров опухолевого роста, что характеризует его в качестве эффективного онкопротектора. Препарат снижающий риск развития рака шейки матки у женщин, инфицированных ВПЧ (Сидорова И.С., Унанян А.Л., 2012). Схема применения препарата промисан — по 2 капсулы 2 раза в день в течение 6 месяцев.

При гигантских экзофитных кондиломах и CIN показано хирургическое лечение.

## **Папилломавирусная инфекция человека и беременность**

Во время беременности возможен переход латентной формы ПВИ в клинические формы, может наблюдаться склонность к росту кондилом, после родов — к спонтанной регрессии.

Эта особенность течения ПВИ во время беременности требует от врача особенного внимания и необходимости своевременной диагностики и адекватного лечения.

Доказана возможность передачи ПВИ от матери к плоду с поражением гортани у ребенка, а также способность поражать клетки трофобласта, что может являться стать причиной прерывания беременности.

При выявлении ПВИ у беременной необходимо обследовать женщину и на другие урогенитальные инфекции, так как велик риск сочетанной инфекции.

Во время беременности использование различных средств, направленных на уничтожение аногенитальных кондилом (подофиллин, подофиллотоксин, 5-фторурацил), противопоказано в связи с тератогенным эффектом этих препаратов. При наличии значительных разрастаний в области гениталий рекомендуется хирургическая резекция кондилом в III триместре беременности (электрохирургия, лазерокоагуляция) с целью снижения риска инфицирования плода ПВИ при прохождении через естественные родовые пути во время родов или может быть рекомендовано родоразрешение с помощью кесарева сечения.

## **Персистирующая инфекция**

С течением времени вирус преимущественно элиминируется из организма самостоятельно, но у части женщин способен довольно долго персистировать в

многослойном плоском эпителии. В 20–30% случаев при персистенции наблюдается прогрессирование ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

На сегодняшний день доказано, что длительная персистенция вируса папилломы человека в тканях органов нижнего отдела генитального тракта провоцирует развитие предраковых и раковых процессов. Согласно данным С.М. Wheeler и соавт., длительная персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ более 2 лет — наиболее опасный фактор прогрессии предрака шейки матки. Кроме того, целый ряд онкологических заболеваний связан с высокоонкогенными типами ВПЧ, в первую очередь с типами 16 и 18:

- рак шейки матки;
- рак прямой кишки;
- рак влагалища и вульвы;
- рак полового члена;
- рак гортани;
- рак ротовой полости.

При инвазивном раке шейки матки в 95–100% случаев выявляется вирус папилломы человека.

## **Оценка эффективности лечения**

Оценка эффективности лечения ПВИ проводится на основании отсутствия клинических проявлений после деструктивного и комплексного лечения. Цель вакцинации — создание стойкого и длительного иммунного ответа против инфекции.

## **Профилактика папилломавирусной инфекции**

Первичной профилактикой заболеваний, ассоциированных с ПВИ (экзофитные кондиломы, заболевания вульвы, влагалища, рак шейки матки и др.), является вакцинация. Разработано две вакцины для

предупреждения инфицирования наиболее опасными вирусами гардасил (квадριвалентная) и церварикс (бивалентная). Вакцины зарегистрированы в настоящее время более чем в 60 странах мира (в том числе и в России), рекомендованы и включены в календари прививок многих стран, например США, Австрии, Германии и Франции.

Наиболее рационально проводить вакцинацию до того, как возникают условия инфицирования, т.е. до начала сексуальной активности. Рекомендуемый для вакцинации возраст: для детей и подростков обоего пола — 9–17 лет, для молодых женщин — 18–26 лет. Это связано с тем, что вакцины наиболее эффективны у девочек и женщин, не инфицированных ни одним из четырех типов ВПЧ, от которых защищают вакцины. Вакцинация не рекомендуется беременным женщинам. Перед вакцинацией нет необходимости в ПЦР или ПАП-тесте.

Медицинский персонал обязан предоставить всю необходимую информацию по вакцинации и вакцине пациентам, родителям и опекунам, включая информацию о преимуществах и сопряженном риске. Вакцинируемых следует предупредить о необходимости предохранения от беременности в течение курса вакцинации, о необходимости сообщать врачу или медсестре о любых нежелательных реакциях, а также о том, что вакцинация не заменяет и не отменяет рутинных скрининговых осмотров.

Вакцинацию следует проводить в медицинском учреждении, оснащенном средствами противошоковой терапии. Учитывая теоретическую возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных лиц, после введения вакцины необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение 30 мин.

Вакцинация против ВПЧ проводится путем трехкратного введения вакцины в течение 6 мес. Для достижения эффективных результатов курс вакцинации должен быть завершен полностью, если для этого не имеется противопоказаний.

В последние годы показано, что иммунитет, создаваемый вакциной, защищает и от некоторых других онкогенных ВПЧ за счет перекрестного реагирования. Вакцина является профилактической, а не лечебной.

Противопоказанием может служить повышенная чувствительность к активным компонентам и наполнителям вакцин.

Необходимо учитывать так называемые относительные противопоказания: нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов. При необходимости применения вакцины у данной категории пациентов следует оценить потенциальные преимущества вакцинации и сопряженный с ней риск. При вакцинации в таких случаях необходимо принять меры для снижения риска образования постинъекционной гематомы.

В настоящее время ведутся работы по вакцинации женщин старшего возраста.

Таким образом, диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с ПВИ, привлекают внимание врачей различных специальностей в связи с резким ростом инфицированности населения ВПЧ, значительной его контагиозностью и способностью вызывать злокачественную патологию. Согласно данным ВОЗ, ПВИ — самая распространенная ИППП в Европе и значимая проблема общественного здравоохранения.

Диагностика с применением современных методов исследования преследует цель раннего выявления

заболеваний, ассоциированных с ПВИ, что имеет большое значение для постановки клинического диагноза и позволяет провести эффективное своевременное лечение.

Тактика лечения заболеваний, ассоциированных с ПВИ, индивидуальна с учетом иммунного статуса, сопутствующей соматической патологии, сопутствующих урогенитальных инфекций, локализации патологического процесса, характера патологического процесса шейки матки, предшествующей противовирусной терапии.

Использование комплексных методов лечения с применением препаратов, обладающих иммуномодулирующей и противовирусной активностью, улучшает исходы деструктивных методов лечения, снижает вероятность персистенции ВПЧ и препятствует возникновению рецидивов заболевания, способствуя более полной элиминации возбудителя.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бибнева Т.Н. Некоторые аспекты папилломавирусной инфекции // Гинекология. — Т. 9. — № 1. — 2007.

Долгушина В.Ф., Ахматова А.Н., Телешева Л.Ф., Абрамовских О.С. Персистенция папилломавирусной инфекции у женщин с хроническим цервицитом // Уральский мед. журнал. — 2010. — 3. — № 68. — С. 91–94.

Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. — М.: Медлит, 2004. — 272 с.

Елисеева М.Ю., Манухин И.Б., Мынбаев О.А и др. Противовирусный эффект инозин пранобекса при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 2. — С. 107–114.

Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс, 1999.

Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л., Денисова Е.Д. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки // В кн.: Патология шейки матки и генитальные инфекции. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — С. 87–93.

Костава М.Н., Прилепская В.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции // Рус. мед. журнал. — 2009. — Т. 17. — № 1. — С. 9–16.

Кунцевич Л.Д., Шибаева Е.В., Комарова В.Д. и др. Значение местного применения индукторов интерферона в комплексном лечении женщин с папилломавирусной инфекцией // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 6. — С. 49–53.

Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция. Клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей. — М.: Русский врач, 2004. — С. 44.

Назарова Н.М., Бестаева Н.В., Прилепская В.Н. и др. Новые направления и дискуссионные вопросы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 5. — С. 10–16.

Нестерова И.В. Стратегия и тактика иммунотерапии вторичных иммунодефицитов с инфекционным синдромом // Вестник МЕДСИ. — 2009. — № 3 — С. 24–32.

Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г. ИППП и экзoцервикс. — М.: Медицина, 2002. — 174 с.

Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Кучеров В.А., Стовбун С.В. Эффективность комплексной терапии у пациенток с ВПЧ-ассоциированным цервицитом // Росс. вестник акушера-гинеколога. — 2011. — № 5. — С. 67–70.

Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии (Клиническая лекция) // Гинекология. — 2007. — № 4.

Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н., Шиялев А.Ю., Тагиева А. и др. Лейкоплакия шейки матки, ассоциированная с ВПЧ-инфекцией // Росс. вестник акушера-гинеколога. — 2012. — Т. 12. — № 4. — С. 108–110.

Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. — М.: МЕДпресс-информ, 2007.

Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей / Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — С. 20–36, 79–86.

Роговская С.И., Подзолкова Н.М., Оламова А. Генитальные кондиломы: терапия и профилактика // Врач. — 2010. — № 12. — С. 48–51.



Стратегический документ «Подготовка к внедрению вакцины против ВПЧ в Европейском регионе» ВОЗ, 2008.

Уилкинсон Э.Д., Стоун И.К. Заболевания вульвы: Клиническое руководство. — М.: Бином, 2009. — С. 245.

American Cancer Society Guidline for early detection of cervical neoplasia and cancer / CA Cancer O Clin. — 2002. — № 52. — P. 342–362.

Charlotte A. Brown, Johnannes Bogers, Shaira Sahebali et al. Role of Protein Biomarkers in the Detection of High-Grade Disease in Cervical Cancer Screening Programs Journal of Oncology Vol. 2012 (2012), Article ID 289315. — 11 pages doi:10.1155/2012 /289315 Review Article.

Garland S.M., Insinga R P., Sings H.L. et al. Human papillomavirus infections and vulvar disease development // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2009. — № 18. — P. 1777–1784.

Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. — CDC.reports 2006-2008. MMWR 2006. — 55; RR-11:62-7 <http://www.cdc.gov/std>.

IARC WHO PressRelease 151 IARC confirms efficacy of cervix cancer screening for women 25–65 in reducing mortality, 3 May 2004.

Lobato S., Tafuri A., Fernandes P.Á. et al. Minichromosome maintenance 7 protein is a reliable biological marker for human cervical progressive disease // J Gynecol Oncol. — Vol. 23. — № 1. — P. 11–15 <http://dx.doi.org/10.3802/jgo>. — 2012. — 23. — 1. — 11.

Nagai Y. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? // Gynecol Oncol. — 2000 — Vol. 79. — № 2. — P. 294–299.

Rhodes J. Discovery of immunopotentiatory drugs: current and future strategies // Clin Exp Immunol. — 2002. — № 130. — P. 363–369.

Russomano F., Reis A., Camargo M. et al. Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infections without CIN. Systemic review. San Paulo Mtd J // Rev Paul Med. — 2000. — Vol. 118. — № 4. — P. 109–115.

Wheeler C.M. et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years // J. Infect Dis. — 2007. — № 194. — P. 1291–1299.

# УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ

---

Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р.

Урогенитальный хламидиоз (*Chlamydial genitourinary infections*) — высококонтагиозное инфекционное заболевание, поражающее преимущественно мочеполовую систему, вызываемое определенными серотипами *Chlamydia trachomatis*, передающееся половым путем, ведущее к развитию воспалительных изменений органов мочеполовой системы и оказывающее существенное влияние на генеративную функцию.

Хламидии представляют собой небольшие грамотрицательные облигатные внутриклеточные микроорганизмы, относящиеся к порядку *Chlamydiales*, семейству *Chlamydiaceae*, роду *Chlamydia*. Всего у *C. trachomatis* выделяется 18 сероваров, которые приводят к различным заболеваниям. Серовары А, В, Ва, С — возбудители трахомы; D-K — урогенитального хламидиоза; L1, L2, L3 — венерической лимфогранулемы.

## Код по МКБ-10

- А56.0. Хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта (вульвовагинит, уретрит, цервицит, бартолинит, парауретрит).
- А56.1. Хламидийные инфекции верхних отделов мочеполового тракта (эпидидимит, орхоэпиди-

димит, эндометрит, сальпингитоофорит, пельвиоперитонит).

- А56.3. Хламидийная инфекция аноректальной области (проктит).
- А56.4. Хламидийный фарингит.
- А56.8. Хламидийные ИППП другой локализации (перигепатит, болезнь Рейтера, пневмония).
- А74.0. Хламидийный конъюнктивит (Н13.1).

## Эпидемиология

По данным ВОЗ, ежегодно в мире до 100 млн человек заболевают урогенитальным хламидиозом (УХ). Урогенитальная хламидийная инфекция — самая частая бактериальная ИППП, широко распространенная среди молодежи. Пик заболеваемости УХ приходится на возраст 16–25 лет.

У 40% женщин нелеченая хламидийная инфекция приводит к развитию воспалительных заболеваний органов малого таза, и у каждой четвертой из них — к бесплодию.

В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к повышению заболеваемости хламидиозом, особенно среди молодых женщин, только что вступивших в период половой активности.

В 1990-х годах в Европе уровень распространенности УХ среди беременных женщин колебался от 2,7% в Италии до 8% в Исландии, в то время как результаты исследований в Южной Америке показали уровень распространенности УХ 1,9% среди всех подростков в Чили и 2,1% у беременных женщин в Бразилии. В Азии среди беременных женщин, как правило, уровень заболеваемости гораздо выше: до 17% в Индии и 26% в сельских районах Папуа-Новой Гвинеи. В Африке исследования беременных

женщин показали следующие цифры: от 6% в Танзании до 13% в Кабо-Верде.

В США и странах Скандинавии распространенность хламидийной инфекции среди всех заболеваний, передающихся половым путем, составляет 5%.

В России за период с 2000 по 2011 г. зарегистрировано более 90 случаев заболеваний на 100 тыс. населения, что составляет около 21% в структуре всех ИППП (данные ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2012).

Статистика, основанная на регистрации заболеваемости УХ в России и проводимая с 1993 г., свидетельствует о ежегодном увеличении числа пациентов.

## Классификация

Выделяются следующие клинические формы УХ у женщин:

- острый (свежий, неосложненный) хламидиоз нижних отделов мочеполового тракта:
  - ✧ цервицит;
  - ✧ бартолинит;
  - ✧ уретрит;
  - ✧ парауретрит;
- хронический (длительно текущий, персистирующий или рецидивирующий, осложненный) хламидиоз органов малого таза и других мочеполовых органов:
  - ✧ эндометрит;
  - ✧ сальпингит;
  - ✧ сальпингоофорит;
  - ✧ перигепатит;
  - ✧ периаппендицит;
  - ✧ пельвиоперитонит;
- носительство хламидийной инфекции.

## Этиология и патогенез

Возбудитель УХ *Chlamydia trachomatis* серотипов D-K — грамотрицательные облигатные внутриклеточные бактерии небольших размеров. *C. trachomatis* характеризуется наличием в своем жизненном цикле двух форм, различающихся по морфологическим и биологическим свойствам:

- внеклеточные формы (элементарные тельца) — метаболически неактивные формы возбудителя, устойчивые к антибактериальным лекарственными средствами (ЛС), ответственные за передачу инфекции от одного хозяина другому;
- внутриклеточные формы (ретикулярные тельца) — метаболически активные неинфекционные внутриклеточные формы, обеспечивающие размножение *C. trachomatis*.

Продолжительность полного цикла развития *C. trachomatis* составляет 48–72 ч.

**Источником инфекции** являются лица с клинически проявляющимся или бессимптомным УХ.

**Механизм передачи** инфекции — контактный, **путь передачи** — половой, возможен также контактно-бытовой путь передачи инфекции (через предметы обихода, наконечники клизм, сексуальные игрушки).

Возможно также вертикальное инфицирование плода. *C. trachomatis* обладает высокой тропностью к цилиндрическому эпителию цервикального канала, уретры и прямой кишки.

Первичный очаг инфекции, как правило, локализуется в мочеиспускательном и цервикальном каналах. Примерно у половины женщин с хламидийной инфекцией возбудитель обнаруживается как в цервикальном канале, так и в уретре, у одной трети — только в цервикальном канале, и у 15–20% — изо-

лировано в уретре. Колонизация слизистых оболочек *C. trachomatis* приводит к развитию воспалительной реакции, проявляющейся в различных клинических формах, у женщин в форме гнойно-серозного цервицита, уретрита или проктита, у мужчин — уретрита и проктита. Кроме того, у новорожденных при прохождении родовых путей инфицированной матери может развиваться хламидийная инфекция в форме конъюнктивита и пневмонии. По данным последних исследований, примерно у 75% женщин и 50% мужчин инфекция протекает с незначительными клиническими проявлениями и долгое время может оставаться нераспознанной. Возбудитель — *C. trachomatis*.

**В патогенезе УХ** можно условно выделить следующие **стадии**:

- инфицирование;
- формирование первичного очага инфекции;
- внутриклеточное размножение *C. trachomatis*, ведущее к развитию воспалительного процесса в пораженных клетках и распространению инфекции (эта стадия характеризуется клиническими проявлениями заболевания);
- органические и функциональные изменения различных органов и систем на фоне развившихся иммунных реакций.

Инфицированию органов малого таза способствуют следующие факторы:

- истмико-цервикальная недостаточность;
- искусственное прерывание беременности;
- оперативные вмешательства гинекологического профиля;
- прием контрацептивов;
- установка внутриматочных средств.

## Клинические признаки и симптомы

**Инкубационный период** варьирует от 5 до 30 дней (в среднем 14–21 день).

Хламидийная инфекция имеет клинические особенности, бессимптомное или малосимптомное рецидивирующее течение (50–90%).

Наиболее частые и ранние проявления — цервициты и уретриты.

Развитие разнообразных осложнений, приводящих к гинекологической и экстрагенитальной патологии и формированию клинических синдромов. Самая частая клиническая форма УХ — **хламидийный цервицит**, протекающий у большинства женщин (до 80%) бессимптомно. Лишь у одной трети пациенток наблюдаются:

- дизурические явления;
- зуд и жжение в области промежности;
- слизисто-гнойные выделения из влагалища;
- тянущие боли внизу живота.

### **При осмотре с помощью зеркал:**

- шейка матки может быть как нормальной, так и гиперемированной окраски, отечной;
- вокруг наружного зева обнаруживаются эрозии, нередко лимфоидные фолликулы, характерные только для хламидийного цервицита;
- выделения из цервикального канала обильные, слизисто-гнойные.

Одновременно с шейкой матки возможно поражение мочеиспускательного канала и парауретральных желез, реже — слизистой оболочки прямой кишки и больших желез преддверия влагалища (бартолиновых желез).

**Хламидийный бартолинит** протекает с маловыраженной клинической картиной. При пальпации воспаленной бартолиновой железы из устья выво-

дного протока выделяется мутное содержимое. При распространении воспалительного процесса на прилежащие ткани образуется болезненный инфильтрат.

У 4,5% женщин с хламидийным цервицитом возможно развитие **перигепатита**, у 2% — **периаппендицита** (воспаление брюшины, покрывающей данные органы). При этом температура тела не повышена, скорость оседания эритроцитов увеличена, имеются выделения из влагалища, разной степени выраженности боли в области указанных органов, симптомы раздражения брюшины.

**Хламидийный эндометрит** развивается медленно, характерны следующие клинические проявления:

- боли внизу живота;
- мено- и метрорагии;
- при бимануальном исследовании: пальпация матки болезненна, пальпация областей придатков безболезненна.

Изолированный хронический хламидийный эндометрит встречается редко, чаще он сочетается с хроническим сальпингитом или сальпингоофоритом, для которых характерны:

- тупые, ноющие боли внизу живота, крестцовой области, усиливающиеся при напряжении;
- болезненность придатков при бимануальном исследовании.

**Хламидийный пельвиоперитонит** развивается как осложнение сальпингита и сальпингоофорита. На фоне жалоб, характерных для сальпингита, появляются резкие боли внизу живота, отмечается напряжение мышц передней брюшной стенки, симптомы раздражения брюшины, задержка стула, метеоризм, повышение температуры тела до 38–40 °С (однако температура тела может быть и



субфебрильной), тахикардия, выраженный лейкоцитоз.

**Синдром Фитц-Хью-Кертиса** — сочетание острого хламидийного перитонита и острого фиброзного перигепатита. Встречается у молодых сексуально активных женщин. Для этой формы заболевания характерно сочетание признаков перитонита и острого холецистита.

## **Диагностика урогенитального хламидиоза**

Клинические проявления УХ неспецифичны. Диагностика основывается на данных **лабораторных исследований**.

Используют методы, направленные на выявление *S. trachomatis* или его антигенов в материале, полученном из мочеиспускательного и цервикального канала:

- методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК);
- выделение возбудителя в культуре клеток;
- иммуноферментный анализ;
- метод прямой иммунофлюоресценции.

Для диагностики хламидийной инфекции достаточно использование МАНК, так как преимущество данной методики перед другими диагностическими методами подтверждены во множестве исследований.

МАНК [полимеразная цепная реакция (ПЦР), ПЦР в реальном времени, NASBA-Real-Time (реакция транскрипционной амплификации НАСБА (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification)] на сегодняшний день являются высокочувствительными и специфичными. Диагностическая чувствительность данных тестов находится в пределах 85–98%, а

чувствительность тестов последнего поколения вплотную приближается к 100%.

Благодаря высокой чувствительности и специфичности МАНК стало возможным исследовать материал, получаемый неинвазивным путем, — мочу, отделяемое влагалища, благодаря чему во многих развитых странах налажен скрининг населения, входящего в группу риска на наличие хламидийной инфекции.

Европейские рекомендации по диагностике и лечению инфекций, вызываемых *C. trachomatis* от июля 2010 г. в качестве образцов для исследования на *C. trachomatis* предлагают исследовать:

- у мужчин — первую порцию мочи;
- у женщин — самостоятельно взятый женщиной мазок из влагалища.

Чувствительность исследования первой порции мочи у мужчин составляет 85–95%.

У женщин чувствительность исследования первой порции мочи ниже, чем у мужчин, и составляет 80–90%.

Альтернативный материал для исследования — мазок.

- из цервикального канала;
- из уретры;
- из прямой кишки;
- из зева и с конъюнктивы.

### **Исследование спермы не рекомендуется.**

Определение титра антител к *C. trachomatis* в сыворотке крови носит вспомогательный характер, однако при динамическом наблюдении позволяет судить об активности процесса. Как правило, только глубокие инфекции вызывают диагностически значимое повышение уровня антител.

В тех случаях когда непосредственное обнаружение хламидий с помощью МАНК невозможно или

ненадежно, исследование на антитела к *C. trachomatis* позволяет диагностировать инфекцию, в том числе пневмонию новорожденных, обусловленную *C. trachomatis*.

При невыявленном источнике инфицирования необходима постановка комплекса серологических реакций на сифилис, определение антител к вирусу иммунодефицита человека, гепатиту В и С (до начала лечения и через 3 мес после него).

**Дополнительные исследования** при осложненном УХ:

- клинический анализ крови и мочи;
- биохимический анализ крови и общий анализ мочи;
- трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов малого таза;
- иммунный статус (интерфероновый статус с определением чувствительности интерферон-продуцирующих клеток к иммуномодуляторам);
- аспирация содержимого полости матки (при подозрении на хламидийный эндометрит).

## **Дифференциальная диагностика**

Симптомы УХ не являются специфичными, это говорит о необходимости проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями, вызванными определенными патогенными (*M. genitalium*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*) и условно-патогенными микроорганизмами (кандидоз, бактериальный вагиноз, уреоплазменная инфекция).

В комплекс диагностических мероприятий при дифференциальной диагностике хламидийной инфекции с другими заболеваниями, передающимися половым путем, у всех пациенток с УХ должны быть включены МАНК (для выявления специфиче-

ских возбудителей), при необходимости — культуральное исследование отделяемого из влагалища и цервикального канала (для выявления условно-патогенной флоры).

Дифференциальный диагноз осложненного УХ проводится с внематочной беременностью, наружным генитальным эндометриозом, кистами яичников, панкреатитом, холециститом.

## **Клинические рекомендации**

Пациенток с УХ следует информировать о том, что их половые партнеры подлежат обследованию и лечению.

Следует рекомендовать воздерживаться от половых контактов без предохранения барьерным методом до доказанного излечения.

Основное место в лечении УХ принадлежит противомикробным ЛС.

Как способ первичной профилактики при незащищенном половом акте используют хлоргексидин во влагалище 0,016 г (1 свеча) не позднее 2 ч после незащищенного полового акта (независимо от фазы менструального цикла).

## **Лечение**

### **НЕОСЛОЖНЕННЫЙ УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ**

Лечение должно назначаться с учетом давности заболевания, клинической картины, локализации поражения, наличия или отсутствия осложнений.

Половой партнер подлежит обследованию и лечению даже при отсутствии возбудителя.

#### **ЛС выбора:**

- джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней;

- доксициклин моногидрат внутрь по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней;
- азитромицин внутрь по 1 г однократно.

#### **Альтернативные ЛС:**

- левофлоксацин внутрь по 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней;
- офлоксацин внутрь по 300 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней;
- эритромицин внутрь по 500 мг 4 раза в сутки (основание) в течение 7 дней или по 800 мг 2 раза в сутки (этилсукцинат) в течение 7 дней;
- курс другого макролида в соответствующей дозе: кларитромицин внутрь по 250 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней или по 500 мг 1 раза в сутки в течение 7 дней;
- рокситромицин внутрь по 150 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

### **УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ**

Передача возбудителя ребенку возможна как при наличии, так и при отсутствии явных клинических проявлений инфекции у матери (вероятность ее передачи — 50–70%). Плод инфицируется как при непосредственном контакте с родовыми путями матери, так и внутриутробно: при заглатывании или аспирации околоплодных вод. Значительную опасность представляет инфицирование плода во время родов (до 40%). Данные ВОЗ свидетельствуют о том, что у 35–50% новорожденных, матери которых инфицированы *S. trachomatis*, развивается хламидиозный конъюнктивит (в 5 раз чаще гонококкового), у 11–20% — пневмония.

Основные формы проявления хламидиоза у новорожденных (врожденный хламидиоз):

- офтальмохламидиоз (конъюнктивит);
- хламидийная пневмония новорожденных;

- генерализованная форма с поражением легких, сердца, печени, желудочно-кишечного тракта;
- энцефалопатия с судорогами, апноэ.

Хламидийная инфекция ведет к потерям беременности, невынашиванию, развитию фетоплацентарной недостаточности, внутриутробному инфицированию (ВУИ) плода, послеродовым воспалительным заболеваниями, неонатальным инфекциям.

Всех беременных из групп риска необходимо обследовать на *C. trachomatis* с последующим лечением при выявлении. Лечение проводят во II и III триместре беременности необходимо своевременно диагностировать хламидийные поражения и осуществлять комплексную этиотропную терапию с учетом степени распространения процесса, срока беременности и наличия сопутствующих осложнений.

#### **ЛС выбора:**

- джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней;
- азитромицин по 1 г внутрь однократно или амоксициллин по 500 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней.

#### **Альтернативные ЛС:**

- эритромицин внутрь по 500 мг 4 раза в сутки (основание) в течение 7 дней или по 800 мг 2 раза в сутки (этилсукцинат) в течение 7 дней.

Исследования, выполненные российскими специалистами показали высокую эффективность джозамицина при хламидиозе у беременных (90–100%). Препарат показал себя безопасным и эффективным, вследствие чего может быть рекомендован для лечения беременных.

Джозамицин включен в Европейские и российские рекомендации по лечению хламидийной инфекции у беременных женщин.

Проведенный недавно метаанализ, в который вошли 587 беременных, показал, что азитромицин, эритромицин и амоксициллин обладают одинаковой эффективностью. Однако в группе, получавшей азитромицин, побочные эффекты встречались гораздо реже, чем в группе, получавшей эритромицин. В отношении исхода беременности различий не было. В некоторых исследованиях эритромицин проявлял себя менее эффективным, чем азитромицин или амоксициллин.

Европейские рекомендации по диагностике и лечению инфекций, вызываемых *C. Trachomatis*, от июля 2010 г. не рекомендуют эритромицин для лечения урогенитального хламидиоза у беременных женщин.

Рекомендации CDC указывают эритромицин как альтернативное лекарственное средство для лечения УХ у беременных женщин.

### **ОСЛОЖНЕННЫЙ УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ**

Риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза существует у 20% женщин с хламидийной инфекцией нижних отделов половых путей. Воспалительные заболевания органов малого таза хламидийного происхождения — предотвратимая причина бесплодия и неблагоприятных исходов беременности.

Тяжесть этих осложнений и затраты на их лечение служат обоснованием внедрения программ скрининга на ИППП. Раннее начало правильной антимикробной терапии позволяет существенно снизить частоту воспалительных заболеваний органов малого таза и их последствий.

При осложненном УХ применяются те же ЛС, что и при неосложненном. Длительность лечения обычно составляет не менее 14–21 сут.

**Препараты выбора:**

- джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки в течение 14–21 дней;
- доксициклин моногидрат 100 мг 2 раза в сутки в течение 14–21 дней;
- азитромицин внутрь по 1 г 1 раз в неделю в течение 3 нед.

**При хламидийном перитоните** необходимо стационарное лечение с использованием внутримышечной и внутривенной форм антибиотиков, дезинтоксикационной терапии, в ряде случаев возможно хирургическое вмешательство.

**НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ**

Возможно, самая частая причина неэффективности лечения — реинфекция (нелеченый или новый половой партнер).

Если выбранная схема лечения оказалась неэффективной, предлагается проводить повторный курс либо назначать более длительный (до 10–14 сут) курс лечения доксициклином или одним из макролидов.

Лекарственная устойчивость возбудителя встречается редко.

Неэффективность терапии может быть также связана с персистенцией хламидий.

**ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ИНФЕКЦИЯ**

Особенность структуры и наличие уникального жизненного цикла хламидий позволяют на настоящий момент определить их как суперпатоген.

Кроме двух форм возбудителя — элементарного тельца и метаболически активного внутриклеточного ретикулярного тельца, последние исследования указывают также на наличие ряда атипичных промежуточных L-форм, обладающих очень слабой способностью к антигенному раздражению иммуно-



компетентных клеток. L-формы могут длительно находиться внутри клеток. При делении клетки они передаются дочерним клеткам. Это приводит к длительной персистенции возбудителя и хроническому течению воспалительного процесса. L-формы (внутриклеточное элементарное тельце, персистентное тельце, зрелое ретикулярное тельце, критическое тельце) не реагируют на антибактериальную терапию, но они чувствительны к  $\gamma$ -интерферону, фактору некроза опухоли, комплементу и интерлейкину-1. Этот факт, по данным ряда исследователей, может стать причиной развития рецидивов заболевания и длительной персистенции хламидий.

При персистирующей инфекции назначение противомикробных ЛС нецелесообразно, так как в этом состоянии *S. trachomatis* не проявляют метаболическую активность, а эффективные против этих микроорганизмов антибиотики оказывают лишь бактериостатическое действие. В этих случаях рекомендуется **коррекция выявленных нарушений иммунного статуса**. Перед назначением препаратов целесообразно оценить чувствительность к иммуномодуляторам (интерфероновый статус).

### **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ**

Критерий излечения УХ: отрицательные результаты лабораторного исследования при отсутствии клинических проявлений заболевания.

МАНК неспособны отличить живые микроорганизмы от мертвых.

До 4–6 нед после лечения результаты обследования могут оставаться положительными, поскольку в организме сохраняются остатки микроорганизма.

Поскольку перенесенный хламидиоз повышает риск последующего заражения ИППП, можно назначить повторное обследование через 3 мес.

Контрольное культуральное исследование должно проводиться у обоих половых партнеров. Из-за риска получения ложноотрицательных результатов это исследование необходимо проводить не ранее чем через 14 сут после завершения терапии.

Метод прямой иммунофлуоресценции следует применять не ранее чем через 4–6 нед после окончания терапии.

Выявление *S. trachomatis* при контрольном обследовании говорит о необходимости повторного курса антибактериальной терапии с тщательным подбором препаратов.

## ОШИБКИ И НЕОБОСНОВАННЫЕ НАЗНАЧЕНИЯ

Сульфаниламиды, пенициллины и цефалоспорины I и II поколения — противомикробные ЛС, применение которых при УХ нерационально. Эти ЛС обладают низкой антибактериальной активностью против *S. trachomatis* и могут способствовать персистенции инфекции.

## Прогноз

В большинстве случаев прогноз благоприятный, однако при длительном хроническом течении возможно развитие спаечного процесса, трубно-перитонеального бесплодия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Гранитов В.М. Хламидиозы. — М.: Медицинская книга, 2000. — С. 21–146.

Документ ВОЗ. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними. — С. 2006–2015.

Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: Клинические лекции. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс. — 1999.

Прилепская В.Н., Абуд И.Ю. Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии. Рус. мед. журн. — 1998. — 5. — 284–289.

Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия / Под ред. Э.К. Айламазяна. М.: Медицинская книга, НГМА. — 1998. — С. 5–94.

Устюжанина Л.А. Хламидийная инфекция: клинические аспекты. Гинекология. — 2000.

Markos A.R. The concordance of *Chlamydia trachomatis* genital infection between sexual partners, in the era of nucleic acid testing. *Sex Health*. — 2005. — 2. — 23–4.

Johnson B.A., Poses R.M., Fortner C.A., Meier F.A., Dalton H.P. Derivation and validation of a clinical diagnostic model for chlamydial cervical infection in university women. *JAMA*. — 1990. — 264. — С. 3161–3165.

Ross J., Judlin P., Nilas L. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. — 2007. — 18. — С. 662–666.

E. Lanjouw<sup>1</sup> J. M. Ossewaarde<sup>2</sup>, 3 A. Stary<sup>4</sup> F. Boag<sup>5</sup>  
Редактор: W. I. van der Meijden, Европейские рекомендации по диагностике и лечению инфекций, вызываемых *Chlamydia trachomatis*. Дата пересмотра: июль 2010 г.

Гущин А.Е. Шипулин Г.А. Современные методы амплификации нуклеиновых кислот ПЦР и реакция транскрипционной амплификации НАСБА в реальном времени — эффективные инструменты лабораторной диагностики урогенитальной хламидийной инфекции // *Клиническая дерматология и венерология*» 2011; № 4, 90–93.

CDC, STD Surveillance 2010 National Profile

Wang S.A., Papp J.R., Stamm W.E., Peeling R.W., Martin D.H., Holmes K.K. Evaluation of antimicrobial resistance and treatment failures for *Chlamydia trachomatis*: a meeting report. *J Infect Dis* — 2005. — 191. — С. 917–923.

Choi S.J., Park S.D., Jang I.H., Uh Y., Lee A. The prevalence of vaginal microorganisms in pregnant women with preterm labor and preterm birth. *Ann Lab Med*. — 2012. — May. — 32(3). — С. 194–200.

Юцковский А.Д., Юцковская Я.А., Ивашков Е.А. К проблеме урогенитальных инфекций у беременных: опыт лечения вильпрафеном / Рос. журнал кожно-венерологических болезней. — 2002. — № 6. — С. 67–70.

Берлев И.В., Тестова Г.В. Лечение урогенитального хламидиоза у беременных. *Инфекции в хирургии*. — 2003. — №1. — С. 4.

# ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ

---

Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р.

Вульвовагинальный кандидоз — распространенное заболевание, течение которого сопровождается выраженными клиническими проявлениями, а малоэффективное применение различных лекарственных средств, отсутствие желаемого эффекта от проводимой терапии приводят к развитию у больных психосоматических нарушений и оказывая неблагоприятное воздействие на состояние организма в целом, снижая качество жизни пациенток.

Изучение эпидемиологической ситуации в нашей стране и за рубежом свидетельствует о высокой социальной значимости кандидозной инфекции, так как она играет существенную роль в развитии воспалительных процессов нижнего отдела гениталий, невынашивания беременности, преждевременных родах и рождении детей с низкой массой тела.

По данным различных авторов, от 15–20 до 40–45% инфекционных поражений вульвы и влагалища обусловлены грибковой инфекцией. Интересны данные российского интерактивного интернет-опроса женщин, у которых диагностирован вульвовагинальный кандидоз (ВВК): 36,2% из 2108 респондентов сообщили о продолжительности заболевания ВВК менее 1 года, 44,2% — от 1 до 5 лет и 19,6% — более 5 лет. Продолжительность заболевания положительно коррелировала с частотой обострения (Романовская). По данным С. Wilson, примерно 75% женского

населения США переносят как минимум один эпизод кандидозного вульвовагинита в репродуктивном возрасте; от 40% до 50% женщин имеют рецидивы вульвовагинита, а у 5–8% заболевание переходит в рецидивирующую форму. Бессимптомными носителями грибов являются 10–20% женщин при этом возбудитель заболевания чаще всего локализуется во влагалище; у беременных женщин колонизация грибами может достигать 40%. Наиболее высокая степень колонизации отмечается в последнем триместре и у первородящих.

Ежегодно заболеваемость ВВК как у нас в стране, так и за рубежом увеличивается. Распространенность ВВК неодинакова в разных возрастных группах, пик ее приходится на репродуктивный возраст.

По данным ряда авторов в США, Европе и Австралии, наиболее частым возбудителем ВВК является *S. albicans* (76–89%). Среди *S. не-albicans* видов лидирует *S. glabrata* (7–16%). Общая доля *S. не-albicans* видов в структуре возбудителей ВВК в этих странах варьирует от 11 до 24%. В последние годы некоторые исследователи продемонстрировали увеличение *S. не-albicans* видов в структуре возбудителей ВВК. Вместе с тем исследование, проведенное в США с участием более 90 тыс. пациентов, подвергло сомнению эти данные, продемонстрировав отсутствие изменения в соотношении возбудителей (*S. albicans* и *S. не-albicans*) при ежегодном обследовании женщин с 2003 по 2007 г. Следует отметить, что в некоторых африканских и азиатских странах, таких как Турция, Индия, Нигерия, среди *S. не-albicans* видов чаще встречается *S. glabrata*, на долю которой приходится до 30–37% всех видов *Candida*. Кроме того, показано, что *S. glabrata* независимо от расы и нации чаще выделяется у инфицированных ВИЧ, среди пациенток с декомпенсирован-

ным сахарным диабетом и в постменопаузе. Что касается ситуации в России, то анализ данных за последние 10 лет показал, что ведущий возбудитель ВВК — *C. albicans* (78–90%). Показано, что среди кандидозов различной локализации, в том числе и вульвовагинального кандидоза, *C. albicans* выявлялся в 76,1%, на втором месте — *C. glabrata* — 5,3%, затем следует *C. krusei* — 3,4%, *C. parapsilosis* — 3,1%.

Вульвовагинальный кандидоз можно предположить по наличию у пациентки жалоб на зуд, густые творожистые выделения из влагалища, дискомфорт, дизурические явления. К числу объективных признаков относят отек, гиперемия, трещины, ссадины в области вульвы и влагалища.

Диагноз ВВК может быть установлен на основании вышеперечисленных признаков и симптомов, подтвержденных данными лабораторной диагностики, включающей оценку нативного препарата или мазка, окрашенного по Граму, в котором будут обнаружены дрожжевые грибы, мицелий или псевдомицелий. При рецидивирующем ВВК наряду с микроскопическим методом исследования следует производить посев вагинального отделяемого, позволяющий определить вид дрожжевых грибов.

Определение чувствительности к антимикотикам, ПЦР не включены в международные рекомендации, так как чувствительность *in vitro* не надежно отражает чувствительность *in vivo* и клинический ответ на антимикотическую терапию.

Выявление *Candida* в культуре при отсутствии симптомов или признаков заболевания не служит показанием к лечению, поскольку 10–20% женщин являются носительницами *Candida spp.* и других дрожжевых грибов во влагалище. Нередко ВВК встречается на фоне ИППП.

В зависимости от клинических проявлений заболевания, данных микробиологических методов исследования, сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, состояния иммунной системы ВВК можно подразделить на неосложненный и осложненный:

- неосложненный ВВК (диагностируется при наличии всех критериев):
  - ✧ спорадический или нечастый ВВК;
  - ✧ легкий или среднетяжелый ВВК;
  - ✧ вызванный *C. albicans*;
  - ✧ у пациенток с нормальным иммунитетом;
- осложненный ВВК (диагностируется при наличии хотя бы одного критерия):
  - ✧ рецидивирующий ВВК;
  - ✧ тяжелый ВВК;
  - ✧ кандидоз, вызванный *C. не-albicans* видами;
  - ✧ у пациенток со сниженным иммунитетом (например, в случаях декомпенсированного сахарного диабета, лечения глюкокортикоидами, беременности).

Рецидивирующий ВВК подразумевает наличие четырех и более эпизодов заболевания, вызванного грибами рода *Candida* в течение 12 мес. При выявлении культуральным методом дрожжевых грибов, не относящихся к виду *C. albicans*, и неэффективности стандартной терапии целесообразно определять их чувствительность к противогрибковым препаратам. В 2009 и 2010 гг. соответственно были обновлены и опубликованы клинические рекомендации Американского общества инфекционных болезней (IDSA) и Центра по контролю и профилактике заболеваний, передающихся половым путем (MMWR), по ведению пациенток с вульвовагинальным кандидозом.

Согласно рекомендациям IDSA 2009, MMWR 2010, из системных антимикотиков для неосложнен-

ного ВВК рекомендован флюконазол (дифлюкан, микосист) по 150 мг однократно внутрь. Поскольку локальные и системные антимикотики (флюконазол) продемонстрировали схожую эффективность в лечении неосложненного ВВК, оба варианта терапии получили в рекомендациях IDSA уровень доказательности AI (доказательства получены посредством метаанализа данных рандомизированных контролируемых исследований). Эффективность терапии при неосложненном ВВК препаратами локального или системного действия составляет, по данным международных рекомендаций, 80–90%. Это объясняется тем, что возбудителем при неосложненном ВВК является *C. albicans*. Среди локальных антимикотиков, которые широко используются в клинической практике, рекомендовано применение препаратов из группы полиенов (натамицин и др.), азолов (клотримазол, кетоконазол, миконазол и др.). Так, исследования, проведенные Е.Т. Мальбаховой и соавт. (2009), показали высокую эффективность применения натамицина (пимафуцин) — препарат из группы полиеновых макролидов. Авторы не выявили случаев резистентности к натамицину среди различных видов *Candida*. Препарат активен в отношении как *C. albicans*, так и *C. non-albicans* видов возбудителя. Выпускается в различной лекарственной форме (суппозитории, кишечнорастворимые таблетки, крем для наружного применения). При остром течении ВВК препарат пимафуцин рекомендуется не менее 6 дней в виде вагинальных свечей; при рецидивирующем течении ВВК — 9 дней в сочетании с применением пимафуцина в виде таблеток (по 1 таблетке 4 раза в день). При вовлечении в патологический процесс перианальной области возможно использование крема пимафуцин.



При тяжелом течении ВВК (выраженная эритема вульвы, отек, эксфолиации, трещины слизистой) короткие курсы локальной антимикотической терапии или однократный прием флюконазола имеют слабый клинический эффект. В этих случаях может быть рекомендован 7–14-дневный курс локальной терапии или флюконазол в дозе 150 мг дважды внутрь с интервалом в 72 ч. IDSA рекомендует использование системного антимикотика флюконазол в дозе 150 мг трижды (1, 3, 7-й дни) или локальные антимикотические препараты в течение 7 дней.

Для лечения рецидивирующего ВВК рекомендована тактика купирования обострения заболевания с применением местно действующих или системных антимикотиков с последующим курсом длительной супрессивной терапии. Для достижения клинического и микологического эффектов в этом случае целесообразен более длительный режим применения антимикотических средств: 7–14 дней для локального их использования или 3 дозы флюконазола по 150 мг внутрь через 3 дня (1, 4 и 7-й дни) с целью попытки достичь микологической ремиссии до начала поддерживающей супрессивной терапии, которая проводится сразу после завершения начального курса. Схема супрессивного лечения рецидивирующего ВВК (флюконазол по 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 мес) позволяет контролировать симптомы у более 90% пациентов, при этом частота рецидивов на фоне приема препарата составляет менее 10%. Показано, что длительный период полувыведения из тканей вагины флюконазола позволяет поддерживать минимальную ингибирующую концентрацию большинства штаммов *C. albicans* на 96 ч (4 дня), последующие 3 дня — постантифунгицидный эффект позволяет предотвратить рост оставшихся дрожжевых грибов.

ВВК, вызванный *C. ne-albicans* видами труднее поддается лечению. Возможно применение борной кислоты по 600 мг в желатиновых капсулах, которая вводится интравагинально 1 раз в день в течение 2 нед. Клиническая эффективность и частота микологической эрадикации при использовании этой схемы составляют приблизительно 70%. Альтернативой может служить использование 17% крема флуцитозина в качестве монопрепарата или в сочетании с 3% кремом амфотерицина В в течение 14 дней. Но, к сожалению, борная кислота в желатиновых капсулах, крем флуцитозин в настоящее время в России не зарегистрированы.

Во время беременности, согласно рекомендациям CDC (2010), целесообразно использование местных антимикотических средств в течение 7 дней. При сниженной чувствительности к местным азолам — IUSTI/WHO (2011) — рекомендуют использование локально препарата из группы полиенов, в частности нистатина 100 тыс. ЕД — по 1–2 суппозитория на ночь в течение 14 дней. Препаратом выбора при лечении ВВК у беременных, зарегистрированным в РФ, является натамицин (пимафуцин), разрешенный к применению во всех триместрах беременности и в период лактации. Исследования, проведенные А.Е. Szeizel и соавт. (2003), показали высокую безопасность натамицина, а именно отсутствие эмбриотоксического и тератогенного действия препарата.

Таким образом, ВВК до настоящего времени остается одной из наиболее актуальных проблем, с которой практикующие врачи часто встречаются в клинической практике. Несмотря на многообразие различных лекарственных средств, которые широко используются в лечении различных форм ВВК, остается высоким удельный вес рецидивирующих форм данного заболевания, а самолечение и бескон-

трольное использование противогрибковых средств могут приводить к возникновению резистентных штаммов грибов и отсутствию эффекта от проводимой терапии. Ранняя диагностика и своевременное назначение терапии ВВК с учетом клинической формы заболевания, сопутствующей патологии и устранение факторов риска развития ВВК позволят повысить эффективность терапии и снизить число рецидивов и осложнений, ассоциированных с данным заболеванием.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Боровиков И.О. Прегравидарная подготовка женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом с использованием топической иммуномодулирующей терапии // Рос. вестник акушера-гинеколога. — 2007. — № 6. — С. 59–64.

Веселов А.В. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10000 штаммов дрожжей: Результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMISK Disk в России // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. — 2008. — Т. 10. — № 4. — С. 345–354.

Мирзабалаева А.К., Долго-Сабурова Ю.В. Клион в лечении сочетанных кандидо-трихомонадных и кандидо-бактериальных инфекций половых органов у женщин // Мат. VI Междисциплинарного симпозиума «Новое в дерматовенерологии, андрологии, акушерстве и гинекологии: наука и практика» // Вестник последипломного медицинского образования. — М., 2001. — № 1. — С. 92.

Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: современные методы лечения / В.Н. Прилепская // Практическая гинекология / Под ред. В.И.Кулакова, В.Н.Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 412 с.

Романовская Т.А. Современная практика и вопросы стандартизации терапии вульвовагинального кандидоза // Гинекология. — 2004. — Т. 6. — № 1. — С. 14–17.

Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.А. Грибковые инфекции: руководство для врачей. — М.: ООО «Бином-пресс», 2003. — 440 с.

Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America / P. Pappas [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 48. — № 5. — P. 503–535.

Czeizel A.E., Kazy Z., Vargha P.A. A case-control teratological study of vaginal natamycin treatment during pregnancy. *Reproductive Toxicology*. — 2003. — № 17. — P. 387–391.

DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 2010. Available at <http://AIDSinfo.nih.gov>

Evolution of antifungal susceptibility among *Candida* species isolates recovered from human immunodeficiency Virus-infected women receiving fluconazole prophylaxis / J. A.Vazquez [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 33. — № 7. — P. 1069–1075.

Jacqueline M. Achkar et al, *Candida* Infections of the Genitourinary Tract, // *Clin Microb Rev*, Apr. — 2010. — p. 253–273.

P. 1–110. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr>

Retzer DR Chronic vulvovaginal candidosis // *N Engl J Med*. — 2004. — Dec 9. — 351 (24). — 2554–6.

Sherrard J. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. — 2011. — J. Sherrard, G. Donders, D. White. Epub. ahead of print. URL: <http://www.iusti.ru>

Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis // *Lancet*. — 2007. — № 369. — P. 1961–1971.

Sobel J.D. Pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. // *Curr Infect Dis Rep*. — 2002. — № 4. — P. 514–519.

Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine / J. D. Sobel [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. — Vol. 189. — № 5. — P. 1297–1300.

Vermitsky J.P., Self M.J., Chadwick S.G. et al. Survey of vaginal-flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection // *J. Clin. Microbiol.* — 2008. — № 46. — P. 1501–1503.

Wilson C. Recurrent vulvovaginitis candidiasis: an overview of traditional and alternative therapies // *Adv. Nurse Pract.* — 2005. — Vol. 13. — № 5. — P. 24–29.

Workowski K.A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // K.A. Workowski, S. Berman // *MMWR*. — 2010. — № 59 (RR12).

# БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

*Межевитинова Е.А., Довлетханова Э.Р.*

Бактериальный вагиноз — это полимикробный клинический синдром, развивающийся вследствие замещения во влагалище пероксидпродуцирующих лактобактерий большим количеством анаэробных бактерий и сопровождающийся увеличением рН.

Бактериальный вагиноз (БВ) является наиболее распространенной вагинальной формой расстройств у женщин репродуктивного возраста. Проблема БВ в настоящий момент весьма актуальна, так как причины его окончательно не выяснены, методы лечения далеки от совершенства, а количество больных женщин неуклонно растет. По данным различных авторов, 25–45% женщин на сегодняшний день страдают этим заболеванием (табл. 2).

**Таблица 2.** Частота встречаемости бактериального вагиноза (Кира Е.Ф., 2002)

Пациентки	Процент
Беременные женщины репродуктивного возраста	15–25
Беременные женщины в группах повышенного риска	30–38
Женщины с рецидивирующими хроническими заболеваниями влагалища	64–80

В настоящее время БВ не рассматривается как инфекционное заболевание влагалища, однако вопрос о передачи БВ половым путем остается дис-

кутабельным. Носительство гарднерелл у здоровых мужчин наблюдается редко. При наличии этих микроорганизмов в уретре их не удавалось выделить из препуциального мешка или аноректальной области. Простатическая жидкость здоровых мужчин является неблагоприятной средой для гарднерелл, так как содержит соли цинка, в высоких концентрациях обладающие антибактериальной активностью. По данным разных авторов, у 50–70% мужчин — половых партнеров женщин с БВ — отмечается колонизация уретры *G. vaginalis* и другими возбудителями заболевания.

В пользу полового пути передачи заболевания свидетельствуют следующие факты: одновременное выделение гарднерелл из половых путей женщин, страдающих БВ, и от их сексуальных партнеров; высокая частота реинфекций у излеченных женщин, половые партнеры которых не лечились одновременно; достоверные случаи заболевания БВ здоровых женщин после половых контактов с мужчинами, у которых обнаружены гарднереллы. При этом мужчину абсолютно ничего не беспокоит и носительство выявляется только при обследовании высокоточными лабораторными методами.

Другие исследователи не выявили статистической достоверности половой передачи БВ (это было подтверждено исследованием, в котором БВ был выявлен у 12% из 52 девственниц подросткового возраста и у 15% из 68 девочек той же возрастной группы, уже живших половой жизнью).

Частота возникновения БВ, по данным различных авторов, варьирует от 30 до 60–80% в структуре воспалительных заболеваний половых органов. Показано, что в 50% случаев заболевание может протекать бессимптомно. В США БВ ежегодно обуславливает 10 млн обращений женщин к врачу. Так, по данным

отечественных авторов, БВ встречается у 61–86,6% женщин с патологическими выделениями. Среди беременных женщин БВ встречается от 10 до 46%. Следует отметить, что БВ часто встречается в комбинации с другими генитальными инфекциями, в частности, в Западных странах чаще всего БВ сочетается с трихомонадной и кандидозной инфекцией, в США — с гонореей. Рядом авторов показано, что у лиц, страдающих БВ, риск заражения гонореей увеличивается в 4 раза, хламидиозом — в 3,4 раза.

Безусловно, в настоящее время нормальной микрофлоре влагалища отводится первостепенное значение в сохранении колонизационной резистентности влагалищного биотопа и предотвращения развития заболевания, в частности БВ. По определению А.С. Анкирской, под колонизационной резистентностью подразумевают совокупность механизмов, обеспечивающих стабильность количественного и видового состава компонентов нормального микроценоза, предотвращающих заселение влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормального микроценоза.

На фоне видовой разнообразия микроорганизмов ведущее место в вагинальном микроценозе в норме у здоровой женщины занимают лактобациллы. Лактобациллы — это грамположительные факультативные бактерии, которые, колонизируя слизистую влагалища, участвуют в формировании экологического барьера и обеспечивают тем самым резистентность вагинального биотопа.

В норме лактобактерии продуцируют перекись водорода, создавая во влагалище кислую среду (рН 3,8–4,5) благодаря высокой концентрации молочной кислоты — продукта метаболизма лактобактерий. Молочная кислота препятствует росту и размноже-

нию многочисленных условно-патогенных и патогенных бактерий, живущих в норме во влагалище здоровых женщин в небольшом количестве. Кроме кислой среды, размножению патогенных микроорганизмов препятствуют перекись водорода, лизоцим и другие гликолитические ферменты, образующиеся в результате жизнедеятельности лактобацилл. Лактобактерии стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, образование интерферонов и секреторных иммуноглобулинов. Кроме того, обладая высокой адгезивной способностью к эпителиоцитам, лактобактерии препятствуют адгезии других микроорганизмов и являются важным фактором защиты от инфекции в целом и благополучия вагинального биотопа в частности. Нормальная микрофлора влагалища содержит 70–98% лактобацилл и 3–5% других видов бактерий (табл. 3).

**Таблица 3.** Характеристика нормобиоценоза и дисбиоза влагалища

<b>Нормобиоценоз влагалища</b>	<b>БВ</b>
<p>Общее количество микроорганизмов <math>10^7</math>–<math>10^9</math> КОЕ/мл            Доминирование лактобактерий 95–98% (высокий процент <math>H_2O_2</math>-продуцирующих)            Продукция антимикробных субстанций (<math>H_2O_2</math>, лизоцим, лизин, молочная кислота)            Способность лактобацилл к адгезии на эпителиальных клетках влагалища            pH 3,8–4,5            Формирование защитного механизма местного иммунитета</p>	<p>Незначительное количество (до <math>10^4</math> КОЕ/мл) или полное отсутствие лактобактерий            БВ-ассоциированные облигатные анаэробы достигают <math>10^{10}</math>–<math>10^{11}</math> КОЕ/мл            Тканевая гипоксия            pH &gt;4,5            Метаболиты группы нитрозаминов (кофакторы в развитии патологии шейки матки)            Угнетение иммунной защиты</p>



Чаще всего при БВ выявляются *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella species*, *Porphyromonas species*, *Bacteroides species*, *Peptostreptococcus species*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mobiluncus species*. Также встречаются виды *Fusobacterium* и *Atopobium vaginae*.

А. Swidsinski и соавт. (2005) исследовали микробиоценоз влагалища у женщин с БВ. Было обследовано 20 пациенток с бактериальным вагинозом и 40 здоровых женщин из группы контроля в пре- и постменопаузальном периодах. Результаты показали, что бактериальный вагиноз ассоциируется с большим количеством и высокой концентрацией ряда бактериальных групп. Однако только *Gardnerella vaginalis* явилась специфичным микроорганизмом для бактериального вагиноза (табл. 4).

**Таблица 4.** Типы и концентрации бактерий, выделенных из вагинальных культур (Swidsinski A. Biofilms in Bacterial Vaginosis // Obstet Gynecol. — 2005)

Тип бактерии и КОЕ/мл	Бактериальный вагиноз (n=20)	Контроль пременопаузального возраста (n=20)	Контроль постменопаузального возраста (n=20)
<i>Lactobacilli</i> <10 <sup>2</sup>	6	5	3
<i>Lactobacilli</i> 10 <sup>3-4</sup>	2	3	1
<i>Lactobacilli</i> 10 <sup>5-7</sup>	3	4	5
<i>Lactobacilli</i> >10 <sup>8</sup>	0	3	1
<i>Gardnerella vaginalis</i> <10 <sup>2</sup>	1	3	1
<i>G vaginalis</i> 10 <sup>3-4</sup>	2	0	1
<i>G vaginalis</i> 10 <sup>5-7</sup>	5	0	0
<i>G vaginalis</i> >10 <sup>8</sup>	11	0	0

Окончание табл. 4

<i>Candida</i> <10 <sup>2</sup>	3	4	2
<i>Candida</i> 10 <sup>3-4</sup>	0	1	2
<i>Candida</i> >10 <sup>5</sup>	2	0	3
<i>Corynebacteria</i>	4	1	2
<i>Mobiluncus</i>	1	0	0
<i>Streptococci/Enterococci</i>	5	2	3
<i>Staphylococci</i>	8	5	4
<i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> etc.)	7	2	5
<i>Bacteroides/Prevotella</i>	9	3	5
<i>Clostridia</i>	2	1	2
Другие анаэробы	8	2	3
Другие аэробы	3	1	3

Анаэробные бактерии в свою очередь синтезируют ферменты — аминопептидазы, которые расщепляют пептиды до аминокислот, и декарбоксилазы, которые расщепляют аминокислоты до аминов, что обуславливает характерный для БВ рыбный запах. Амины, образуемые аминопептидазами, способствуют еще большему сдвигу рН в сторону щелочной среды. Таким образом создаются условия для прикрепления присутствующих во влагалище в большом количестве бактерий, в основном *G. Vaginalis*, к эпителиальным клеткам влагалища, которые сливаются с поверхности слизистой оболочки. Зрелые эпителиальные клетки с адгезированными на них микроорганизмами, ассоциированными с БВ (гарднерелла, мобилункус, грамположительные кокки), носят название «ключевые клетки» и характерны для БВ.

Клинические проявления БВ в случае его течения в виде моноинфекции весьма типичны и характеризуются обильными выделениями белого или серого

цвета из половых путей, часто с неприятным запахом, особенно после полового акта или во время менструации. Жалобы на зуд, дизурические расстройства, диспареунию встречаются реже и могут совсем отсутствовать или появляться периодически.

При сочетании БВ с другими ИППП, как правило, наблюдаются признаки воспалительной реакции в виде отека, гиперемии слизистой влагалища, шейки матки и вульвы. Поэтому при подозрении на микстинфекцию целесообразно проведение дополнительных лабораторных методов исследования для их выявления и проведения в последующем адекватной этиопатогенетической терапии.

Основная роль в возникновении БВ отводится влиянию экзогенных и эндогенных триггерных факторов.

К эндогенным триггерным факторам относятся:

- гормональные изменения во время полового созревания, при беременности, после родов, абортов;
- нарушение микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, который может служить в качестве резервуара микроорганизмов, ассоциированных с БВ;
- снижение количества  $H_2O_2$ -продуцирующих лактобацилл и концентрации  $H_2O_2$  в содержимом влагалища;
- нарушение в системе местного иммунитета.

Кроме того, доказано, что лактобациллы могут поражаться специфическими вирусами, в результате чего теряют способность колонизировать влагалище, что облегчает преимущественное размножение анаэробов.

К триггерным факторам экзогенного генеза относятся:

- длительная нерациональная терапия антибиотиками, цитостатиками, кортико-стероидами, противовирусными, противогрибковыми препаратами;
- лучевая терапия;
- частые и чрезмерные влагалищные души, спринцевания;
- анатомические деформации после разрывов в родах, хирургических вмешательств и/или лучевой терапии;
- инородные тела во влагалище, матке (влагалищные тампоны или диафрагмы, пессарии, внутриматочные спирали);
- спермициды;
- курение и т.д.

Большинство экспертов считают, что основной фактор риска БВ — сексуальная активность. БВ не развивается у женщин, которые не имели вагинальных контактов. У сексуально активных женщин дополнительными факторами риска развития БВ являются множество половых партнеров, частая их смена.

При наличии триггерных факторов нормальная микрофлора влагалища, выполняя в норме защитную функцию, может стать основной причиной инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов, а участки половых путей с эндогенной микрофлорой — источником инфицирования.

Диагноз БВ может быть поставлен на основании клинико-лабораторных методов исследования, которые включают:

- патологический характер вагинальных выделений;
- рН вагинального отделяемого более 4,5;
- положительный аминный тест;

- выявление «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании влажных неокрашенных препаратов вагинального отделяемого и в мазках, окрашенных по Граму.

Наличие трех из четырех вышеперечисленных диагностических признаков свидетельствует о БВ (критерии Амсела).

В 1991 г. Нагент (Nugent) и соавт. предложили для диагностики БВ модификацию метода Шпилега по оценке окрашенных по Граму вагинальных мазков. Он основан на определении относительной доли морфотипов бактерий в мазке из влагалища, окрашенных по Граму. Оценка проводится по наличию больших грамположительных палочек (морфотипы *Lactobacillus*), малых грамотрицательных/грамвариабельных палочек (морфотипы *G. vaginalis*) и изогнутых грамвариабельных палочек (морфотипы *Mobiluncus spp.*), шкала включает от 0 до 10 пунктов (баллов). Балл  $<4$  — это норма, 4–6 — промежуточное значение, балл  $>6$  (7–10) соответствует наличию бактериального вагиноза. Однако данный анализ не позволяет учесть патологические изменения флоры, помимо явного бактериального вагиноза. Кроме того, природа так называемой промежуточной флоры остается неясной.

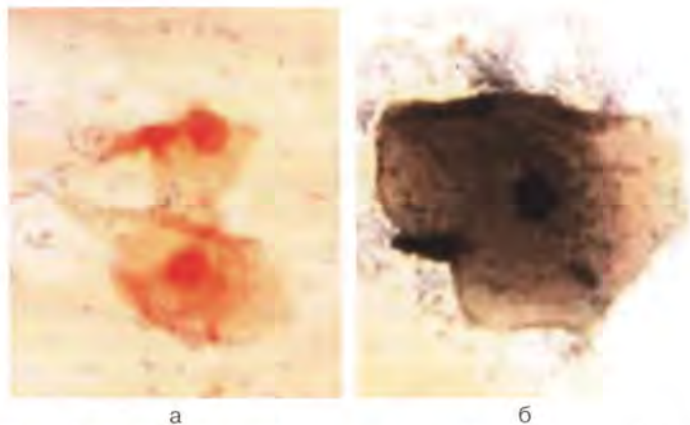
Кроме скрининг-тестов, для диагностики БВ используют лабораторные методы: микроскопию вагинального мазка, окрашенного по Граму, хроматографическое исследование микробных метаболитов в вагинальном содержимом, выявление ферментов пролин-аминопептидазы, сиалидазы и некоторые другие.

Метод газожидкостной хроматографии позволяет сравнить содержание в вагинальном отделяемом основных продуктов метаболизма лактобацилл и облигатно анаэробных микроорганизмов: молочной

(*Lactic acid*) и янтарной (*Succinic acid*) кислоты. В норме соотношение янтарной и молочной кислот менее 0,4, а при БВ — более 0,4.

Методом выбора для диагностики БВ в настоящее время считают микроскопию вагинального мазка, окрашенного по Граму. Чувствительность и специфичность метода близки к 100%. Данный метод позволяет выявить «ключевые» клетки. Показано, что при микроскопии в мазках в массивном количестве выявляются морфотипы грамотрицательных строго анаэробных бактерий (бактероиды, мобилункус) и гарднереллы, которые характерны для БВ.

Проведение культурального метода исследования, который широко распространен в практике врачей акушеров-гинекологов для постановки диагноза БВ, не имеет диагностического значения, и может быть использован в научных исследованиях или при подозрении на смешанную инфекцию (рис. 3).



**Рис. 3.** *G. vaginalis*: а — вариант нормы; б — «ключевая клетка» при БВ в фиксированном мазке (Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г., 2005)

Успешное лечение БВ, как и любого заболевания, зависит от правильной и своевременной постановки диагноза и проведения патогенетически обоснованной терапии. Цель лечения БВ — подавить чрезмерный рост условно-патогенных микроорганизмов и восстановить нормальную микрофлору влагалища. Терапия БВ остается нелегкой задачей ввиду частого рецидивирования или низкой эффективности ряда предложенных препаратов.

БВ разрешается спонтанно у одной трети небеременных женщин и у половины беременных. Лечение показано для устранения симптомов у женщин с признаками инфекции и для предупреждения послеоперационной инфекции у женщин с бессимптомным течением БВ при абортах или гистерэктомиях.

Доказано, что лечение БВ снижает риск заражения ИППП, включая ВИЧ. По этой причине некоторые эксперты поддерживают концепцию лечения всех женщин с БВ, несмотря на наличие или отсутствие симптомов.

В лечении также могут нуждаться женщины с бессимптомным течением БВ и преждевременными родами в анамнезе, однако их скрининг и лечение остаются дискуссионными.

Многочисленные работы последних лет свидетельствуют о том, что этиотропной терапией БВ являются препараты, которые обладают антианаэробными свойствами.

Для лечения бактериального вагиноза применялось множество антимикробных средств (например, ампициллин, пенициллин и метронидазол). Метронидазол стал лекарством выбора при лечении БВ и широко назначаемым препаратом.

### Принципы лечения БВ:

- элиминация условно-патогенных микроорганизмов и анаэробов, выявляемых при БВ в высокой концентрации;
- восстановление микробиоценоза влагалища (пробиотики, иммунокоррекция, восстановление рН влагалища, исключение триггерных факторов развития БВ).

Рекомендации Центра по контролю за заболеваемостью (CDC) Европейской ассоциации акушеров-гинекологов и ВОЗ предусматривают назначение следующих препаратов:

- метронидазол перорально по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней;
- клиндамициновый крем 2% 1 аппликатор (5 г) интравагинально на ночь в течение 7 дней;
- метронидазоловый гель 0,75% 1 аппликатор (5 г) интравагинально на ночь в течение 5 дней.

### Альтернативные режимы:

- клиндамицин перорально по 300 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней;
- клиндамицин по 100 мг интравагинально на ночь в течение 3 дней;
- тинидазол 2 г перорально 1 раз в день 3 дня или 1 г в день 5 дней.

Ряд исследователей отмечает неуклонный рост рецидивов БВ, однако до сих пор нет четких критериев для определения рецидивирующего БВ. В основном под рецидивом подразумевается повторение эпизода заболевания в течение 3 мес после курса лечения. По оценкам различных авторов, частота рецидивов составляет от 15 до 30% через 3 мес после окончания курса лечения, 75% — спустя 6–8 мес. После повторного курса лечения по крайней мере у 52% женщин отмечаются рецидивы в течение 1 года. Отдельного термина, обозначающего бактериальный



вагиноз с рецидивирующим течением, не существует, но некоторые авторы предлагают ставить такой диагноз при наличии трех и более эпизодов БВ, подтвержденных клиническими признаками на основании наличия трех из четырех критериев по Амселу (обильные выделения из влагалища с неприятным запахом гнилой рыбы, положительный аминный тест, рН более 4,5, наличие ключевых клеток в мазках, окрашенных по Граму, на протяжении предшествующих 12 мес.

По мнению большинства авторов, одними из основных причин рецидивирования БВ являются нерациональная антибактериальная терапия, недостаточная активность лактобактерий, гипоэстрогения, сопутствующие супрессивные состояния, присутствие факторов риска, образование биопленок и быстро возникающая резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Swidsinski и соавт. еще в 2005 г. показали, что *Gardnerella vaginalis* способна формировать адгезивную биопленку на эпителии влагалища у женщин с бактериальным вагинозом. Слой биопленки, помимо *Gardnerella vaginalis*, включает в себя и бактерии других групп. При наличии биопленок бактерии выживают при концентрациях  $H_2O_2$  и молочной кислоты в 4–8 раз более высоких, чем выдерживают отдельные бактерии вне пленок (Patterson J.L., 2007). Более того, по данным некоторых авторов, способность образовывать биопленки — это маркер потенциала вирулентности и причина рецидивирования инфекций. Был обнаружен ген, кодирующий белок биопленки, который является адгезином и при прямом контакте бактерий с эпителиальной клеткой демонстрирует приверженность к формированию биопленки (Oki A.T.). Кроме того, для биопленок описан феномен кворумной сигнализации — сетевой

коммуникации бактерий, координирующих экспрессию генов, в зависимости от условий среды. Синтез молекул кворумной сигнализации осуществляет белок LuxS.

Биопленки представляет собой сплошной слой бактериальных клеток, которые прикреплены к поверхности эпителия влагалища, друг к другу и содержатся в матриксе. Именно благодаря матриксу в биопленках существуют множественные механизмы резистентности к антимикробным препаратам, включающие инактивацию антибиотиков, адсорбцию и усиление продукции разрушающих антибактериальный препарат ферментов.

Данные литературы по возникновению резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам позволили сделать предположение о том, что при воздействии антибиотика в пределах биопленки число резистентных микроорганизмов может быть изначально незначительным, но при повторном применении препаратов той же группы благодаря кворумной сигнализации и экспрессии генов число резистентных бактерий быстро увеличивается, что в результате приводит к быстрому заселению биопленки резистентными формами II и III поколений, неэффективности терапии и рецидиву. Так, R. Veigi и соавт. проанализировали чувствительность 1059 изолятов анаэробных бактерий и установили, что 1% бактерий были резистентны к метронидазолу, 17% — к клиндамицину изначально, а 53% бактерий стали резистентными уже после проведенной терапии клиндамицином.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

Ан кирская А.С. Неспецифические вагиниты / Медицина для всех. — 2000. — № 2 (17).

Большаков И.Н., Цхай В.Б., Полянская Р.Т. Патент. Способ местного лечения бактериального вагиноза. — 2004. RU (11) 2236851 (13) C1

Дранник Г.Н. Лиофилизат «Солкотриховак» в лечении генитальных инфекций у женщин // Аптека. — 2001. — № 3. — 7750.

Европейское руководство по ведению больных с патологическими выделениями из влагалища совместно с ВОЗ. — 2011.

Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. РМЖ. 2008. — 16 (1). — С. 18.

Кира Е.Ф., Гайтукиева Р.А., Беженарь В.Ф. и др. Многоцентровое контролируемое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения препаратов Полижинакс и Тержинакс при лечении неспецифического вагинита // Гинекология. — № 1. — 2009. — Т. 11. — С. 13–17.

Прилепская В.Н., Ан кирская А.С., Муравьева В.В. и др. Препарат тиберал в лечении бактериального вагиноза. Гинекология 2006. — № 4. — С. 44–47.

Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза /Русский медицинский журнал — 2002. — Т. 10. — № 18. — С. 795–797.

Рюттгерс Х. Бактериальный вагинит: защита от инфекции и уровни секреторного иммуноглобулина во влагалище после иммунизации Солкотриховаком. РМЖ. 2002. — 10 (4). — С. 219.

Саулева Т. Современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику и лечение бактериального вагиноза как заболевания передаваемого половым путем. Вісник морької медицини. 2000. — 3 (11).

Серов В.Н. Рациональная терапия влагалищной инфекции // Гинекология. — № 2 — Т. 7, 2005.

Собель Дж.Д. Вульвовагинит у здоровых женщин. Сравнительная терапия. 25. — 335. — 1999.

Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Баев О.Р., Буданов П.В. Генитальная инфекция. — М.: Династия, 2003. — С. 140.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XI, Москва, 2010. — С. 425.

Alexander Swidsinski M.D., Werner Mendling M.D., Vera Loening-Baucke M.D., Axel Ladhoff, PhD, Sonja Swidsinski, MD, Laura P. Hale, MD, PhD, and Herbert Lochs, MD Biofilms in Bacterial Vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005.

Brotman R.M., Klebanoff M.A., Nansel T.R. et al. A longitudinal study of vaginal douching and bacterial vaginosis — a marginal structural modeling analysis // *Am J Epidemiol.* — 2008. — № 168. — P. 188.

Eschenbach D.A., Davick P.R., Williams B.L. et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* — 1993. — № 27. — P. 251.

Eschenbach D.A., Hiller S.L. Diagnosis and clinical manifestation of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002. — № 158. — P. 819–28.

Fethers K.A., Fairley C.K., Morton A. et al. Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* — 2009. — 200. — 1662.

Fredricks D.N., Fiedler T.L., Thomas K.K. et al. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* — 2007. — №45. — P. 3270.

Hill G.B. The microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* — 1993. — № 169. — P. 450.

Joesoef M., Schmid G. Bacterial vaginosis. In: *Clinical evidence.* BMJ Publishing Group, London. — 2001. — № 4. — P. 887.

Krauss-Silva L., Elizabeth 1 M., Moreira L. et al. Рандомизированное контролируемое исследование пробиотиков в предупреждении спонтанных преждевременных родов, ассоциированных с бактериальным вагинозом: предварительные результаты. Published online 2011 November 8. doi: 10.1186/1745-6215-12-239 *Trials.* 2011. — 12. — 239. PMID: PMC3264514

Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques // *BJOG.* — 2011. — № 118. — P. 533.

Leppäluoto P.A. Bacterial vaginosis: what is physiological in vaginal bacteriology? An update and opinion. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2011. 90: 1302–1306. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01279.

Ling Z., Kong J., Liu F. et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics*. — 2010. — № 11. — P. 488.

Livengood C., Thomason J., Hill G. Bacterial vaginosis. Diagnostic and pathogenetic findings during topical clindamycin therapy. *Am J Obstet Gynecol*. — 1990. — 163 (2). — P. 515–520.

Morris M., Nicoll A., Simms I. et al. Bacterial vaginosis: a public health review. *BJOG*. — 2001. — № 108. — P. 439.

Ness R.B., Hillier S.L., Richter H.E. et al. Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina. *Obstet Gynecol*. — 2002. — № 100. — P. 765.

Ness R.B., Kip K.E., Soper D.E. et al. Variability of bacterial vaginosis over 6- to 12-month intervals. *Sex Transm Dis*. — 2006. — 33. — 381.

Reid G., Bruce A.W. Urogenital infections in women — Can probiotics help? // *Postgraduate Medical J*, 2003. — № 79. — P. 429–432

Schwebke J.R., Desmond R.A., Oh M.K. Predictors of bacterial vaginosis in adolescent women who douche // *Sex Transm Dis*. — 2004. — № 31. — P. 433.

Thomason J.L., Gelbard S.M., Scaglione N.J. Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy. *Am J Obstet Gynecol*. — 2001. — № 165 (4). — P. 1210–1217.

Verboon-Macielek M.A., Gerards L.J., Stoutenbeek P., van Loon A.M. Congenital infection: diagnostic serology of the mother not always definitive. // *Ned Tijdschr Geneesk*. — 2001. — № 145 (4). — P. 153–156.

Yen S., Shafer M.A., Moncada J. et al. Bacterial vaginosis in sexually experienced and non-sexually experienced young women entering the military. *Obstet Gynecol*. — 2003. — № 102. — P. 927.

# УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРИХОМОНИАЗ

---

Межевитинова Е.А.

Трихомониаз — это широко распространенное заболевание мочеполовой системы, вызываемое простейшим одноклеточным паразитом *Trichomonas vaginalis*. В мире трихомониазом страдает примерно 170 млн человек. Почти одна треть всех визитов к врачу по поводу инфекционного вульвовагинита обусловлена инфицированием трихомонадами. Распространенность трихомониаза у женщин составляет 5–30%, среди мужчин — 10% всех инфекционных заболеваний половой сферы. В развитых странах *Trichomonas vaginalis* выделяют менее чем у 15% мужчин с негонококковым уретритом и менее чем у 5% мужчин при отсутствии жалоб. Важность проблемы состоит в том, что наибольшую опасность представляют посттрихомонадные осложнения. Трихомонадная инфекция может служить причиной не только бесплодия, но и различных патологий беременности, родов, послеродового периода, новорожденного, а также детской смертности. Часто трихомонады обнаруживают при хронических простатитах, уретритах и мужском бесплодии.

Инфекционным агентом трихомониаза человека (синонимы — трихомоноз, трихомонадоз) является исключительно *T. vaginalis*. По систематике одноклеточное простейшее *T. vaginalis* относится к царству высших процистов — *Protozoa*, классу жгутико-

вых — *Flagella*, семейству — *Trichomonadidae*, роду — *Trichomonas*. Человек может быть носителем трех видов трихомонад: *Trichomonas tenax* (*elongata*), *T. hominis* (*abdominalis*), *T. vaginalis*. В ротовой полости на кариозных зубах обитает *T. tenax*. При диспепсических расстройствах, обычно у детей и реже у взрослых, выделяют комменсал толстого кишечника — *T. hominis*. Трихомонадой, живущей в урогенитальном тракте, считается исключительно *Trichomonas vaginalis*. Другие человеческие трихомонады, наблюдаемые при лабораторной диагностике, следует рассматривать как контаминацию во время забора материала. Такие ошибки в диагностике трихомониаза чаще случаются при обследовании детей.

*T. vaginalis* — это одноклеточный простейший организм (рис. 4). Он имеет пять жгутиков, четыре из которых расположены в его передней части, а пятый

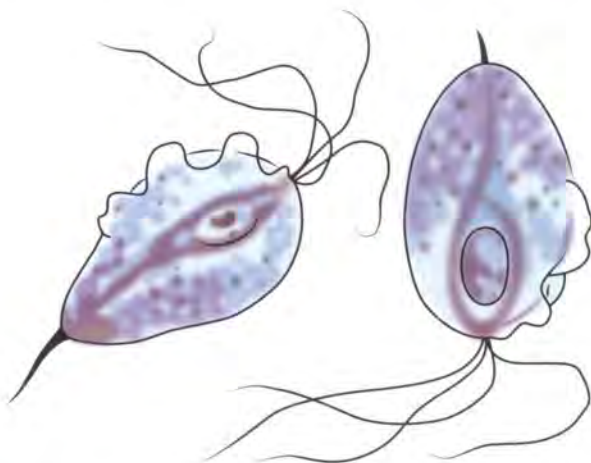


Рис. 4. *Trichomonas vaginalis*

жгутик располагается внутри ундулирующей мембраны, совершающей волнообразные движения.

То, что инфекция *T. vaginalis* передается от лица к лицу, как правило, при половых контактах подтверждается следующими фактами. Во-первых, высокая скорость инфицирования половых путей у мужчин-партнеров больных женщин; во-вторых, быстрая реинфекция у партнера в случае отсутствия или неэффективного лечения одного из них. Данные статистики указывают на то, что до 40% женщин, посещающих учреждения дерматовенерологического профиля, являются носителями *T. vaginalis*. Зарубежные данные обследования проституток демонстрируют носительство *T. vaginalis* до 70%. Возбудитель заболевания крайне редко обнаруживается у женщин в постменопаузальном периоде и у девственниц.

**Формы трихомониаза.** По особенностям течения болезни трихомоноз делят на несколько видов.

- Свежий трихомоноз. Так называют это заболевание в течение первых 2 мес после заражения. Этот вид включает в себя несколько стадий:
  - ✧ острую;
  - ✧ подострую;
  - ✧ торпидную (вялотекущую).
- При отсутствии лечения через 3–4 нед симптомы трихомониаза исчезают и болезнь переходит в хроническую форму.
  - ✧ Хронический трихомониаз. Эта форма болезни отличается длительным течением с периодическими обострениями. Чаще всего обострения провоцируются какими-либо гинекологическими заболеваниями, переохлаждением, несоблюдением половой гигиены.
  - ✧ Трихомонадоносительство. При такой форме трихомонады при лабораторном анализе

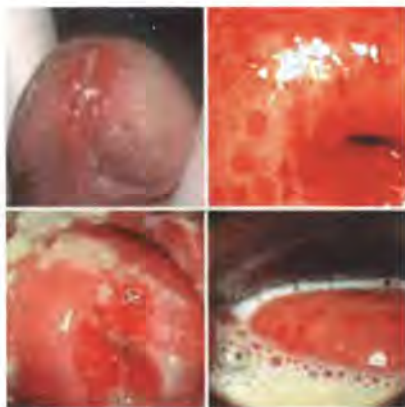


обнаруживаются, но симптомов у больного не наблюдается. Такая форма очень опасна тем, что носитель может, сам того не подозревая, заразить своего полового партнера.

Урогенитальный трихомониаз может протекать в виде моноинфекции, смешанной или сочетанной инфекции. Смешанная инфекция подразумевает заболевание, вызванное одновременно двумя или более возбудителями. Сочетанная инфекция — это последовательное развитие двух или более инфекционных болезней, причем их максимальные проявления могут наблюдаться как в одном, так и в разных органах. Таким образом, клинические симптомы трихомониаза определяются прежде всего количеством микробных агентов, обуславливающих развитие воспаления, и последовательностью вовлечения их в инфекционный процесс с учетом степени патогенности и вирулентности каждого из них. Не менее важен возраст инфицированного пациента, поскольку в различные физиологические периоды жизни человека состояние иммунологической реактивности имеет свои особенности, оказывающие влияние на течение воспалительных процессов.

Заболевание, как известно, протекает с поражением нескольких топических очагов мочеполовой системы, а в ряде случаев в воспалительный процесс вовлекается ампула прямой кишки. Половая система женщин может подвергаться заражению на всем протяжении — от вульвы до яичников и далее по протяжению до брюшины, но преимущественно воспаление ограничивается внутренним зевом шейки матки.

Диагностика трихомониаза основывается на классических симптомах, включающих желто-зеленые пенистые выделения, зуд, дизурию, диспареунию и клубничный вид шейки матки и вагины, представляющие собой точечные геморрагии (рис. 5).



**Рис. 5.** Трихомониаз

Ни один из клинических признаков трихомонадной инфекции не является строго специфичным. При остром трихомониазе воспалительный процесс протекает бурно с обильными, раздражающими кожу выделениями и сильным зудом наружных половых органов. Беспокоят жжение и болезненность при мочеиспускании. Жалобы появляются вскоре после начала половой жизни или случайной половой связи. Инкубационный период при трихомониазе равен в среднем 5–15 дням. Клинические проявления воспалительного процесса усиливаются после менструации. При подостром процессе симптомы незначительны, выделения обильны. Для торпидной формы трихомониаза, которая чаще всего встречается у мужчин, характерна скудность объективных и субъективных симптомов или их полное отсутствие. У женщин слизистые оболочки влагалища и наружных половых органов имеют нормальную окраску или слегка гиперемированы, выделения из влагалища молочного цвета, их количество незначительно. Стертые признаки воспалительного процес-

са (нередко выраженная очаговая или диффузная гиперемия, петехии) выявляют лишь при кольпоскопии. Переход инфекции в хроническую стадию происходит путем постепенного стихания острых и подострых явлений. Однако могут возникать периодические обострения, которые чаще всего обусловлены половыми сношениями, употреблением алкоголя, снижением сопротивляемости организма, нарушениями функции яичников и изменениями рН содержимого влагалища.

Тем не менее диагноз может быть поставлен исключительно на основании клинической картины по нескольким причинам:

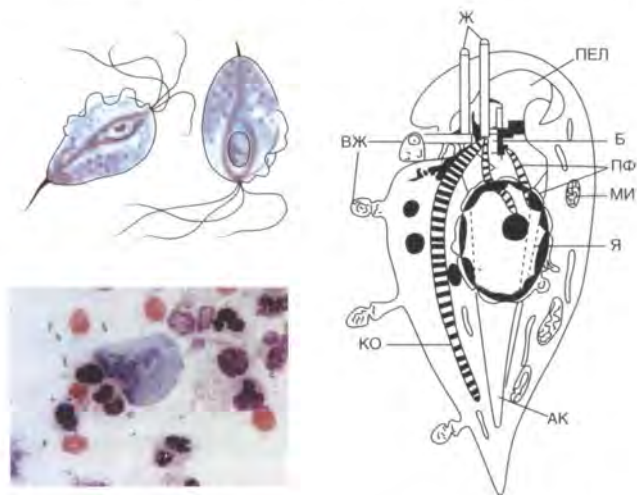
- указанные клинические симптомы могут быть проявлениями других инфекций урогенитального тракта;
- классический и патогномичный для трихомоноза «клубничный» симптом встречается только у 2% пациенток;
- пенистые выделения, которые можно связать с активным ростом трихомонад, наблюдаются примерно у 12% инфицированных женщин.

Еще в 1980 г. Фатс и Краус представили данные, свидетельствующие о том, что если диагноз трихомоноза ставился только на основании одной клиники, то у 88% инфицированных *T. vaginalis* женщин заболевание не было обнаружено, а у 29% неинфицированных женщин диагноз трихомонадоносительства был выставлен ошибочно.

В связи с тем что клинические симптомы довольно часто не отражают реальной картины заболевания, в обязательном порядке необходимо применение лабораторных методов диагностики. В настоящее время в России и за рубежом применяют четыре лабораторных метода определения *T. vaginalis*: микроскопический (нативного и окрашенного пре-

парата), культуральный, иммунологический и генодиагностический. Для получения более надежных результатов обследования больных необходимо проводить различными методами. С целью установления топического диагноза дополнительно используют клинико-инструментальное обследование.

Терапия урогенитальных инфекций всегда остается актуальной и обсуждаемой проблемой дерматовенерологии, акушерства и гинекологии, урологии. В отношении трихомониаза основной предмет для дискуссий — терапия микст-инфекций, а так же выбор оптимального противопротозойного препарата. Поскольку за счет незавершенного фагоцитоза три-



Строение трихомонады:

АК — акостиль, КО — коста, ВЖ — возвратный жгутик, Ж — жгутики, ПЕЛ — пелта, Б — базальное тельце, ПФ — парабазальный филамент, МИ — митохондрия, Я — ядро

**Рис. 6.** Схема трихомонады

хомонада зачастую является основной причиной неудач в терапии ИППП, при ассоциированных инфекциях необходимо в первую очередь проводить пульс-терапию трихомониаза. Для этого существует большой арсенал быстродействующих и эффективных антипротозойных средств. Все рекомендуемые препараты относятся к группе нитроимидазола. Родоначальником (впрочем, не потерявшим свою значимость и по сей день) является метронидазол. По данным ВОЗ (2001), однократный прием 2 г этого препарата приводит к излечению у 88% женщин, а при совместном лечении половых партнеров положительный эффект достигается в 95% случаев. Такая же высокая эффективность и у тинидазола. Как правило, для излечения достаточно однократного применения 2 г внутрь. Наиболее современные и эффективные антипротозойные препараты — орнидазол и секнидазол: однократный прием 1,5 или 2 г соответственно гарантирует элиминацию возбудителя практически у всех больных с неосложненным трихомониазом. Однократные пульс-курсы терапии также удобны для лечения половых партнеров. Однако частое отсутствие клиники или ее минимальные проявления, невысокий лейкоцитоз не позволяют достоверно определить сроки инфицирования, довольно проблемно исключить и поражение трихомонадами парауретральных желез, простаты и т.д. В связи с этим мы рекомендуем использовать вышеназванные препараты пролонгированными курсами по 5–10 дней. Для курсового системного лечения могут быть использованы и другие препараты группы нитроимидазола: ниморазол и нифурател.

В последние годы в России появляется все большее количество методических рекомендаций, указаний, стандартов по терапии ИППП. Все они осно-

ваны на большом клиническом материале, а выпускают их ведущие дерматовенерологические учреждения, Ассоциация акушеров-гинекологов. Существуют также международные европейские рекомендации, рекомендации ВОЗ. Все они построены по единому принципу и предлагают как рекомендуемые схемы терапии, так и альтернативные.

По данным ВОЗ, рекомендуемыми являются схемы терапии трихомониаза метронидазолом или тинидазолом в однократной дозировке 2 г. Альтернативно применение тех же препаратов по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5–7 дней. Сходные данные представляют специалисты США, выводя метронидазол на первое место (2,0 г однократно).

Согласно данным европейских рекомендаций, оптимальный способ лечения трихомониаза — прием метронидазола по 500 мг каждые 8 ч в течение 7 дней.

В отечественных Методических материалах по диагностике и лечению наиболее распространенных ИППП и заболеваний кожи, утвержденных МЗ РФ и разработанных ЦНИКВИ, первое место занимает однократный прием 1,5 г орнидазола или тинидазола 2 г внутрь.

Эти же схемы предлагаются Российской ассоциацией акушеров-гинекологов в Методических рекомендациях по диагностике и лечению наиболее распространенных ИППП и ассоциированных с ними заболеваний, где схемой № 1 указан однократный прием орнидазола, следующей схемой — однократный прием тинидазола. В качестве альтернативных предложены тот же орнидазол по 500 мг каждые 12 ч в течение 5 дней, метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки (7 дней), а также ниморазол, секнидазол и нифурател в стандартных дозировках.

Итак, как же выбрать оптимальный антипротозойный препарат? По международному опыту, а

также по данным части отечественных исследователей — это метронидазол.

Однако не все так однозначно. Что касается эффективности при соблюдении рекомендаций врача и одновременном лечении половых партнеров, то она примерно одинакова у всех препаратов (все производные нитроимидазола). В удобстве применения также все препараты схожи, но что касается побочных эффектов, то, по собственным данным и данным литературы, все-таки переносимость орнидазола и секнидазола несколько лучше, чем у метронидазола.

При приеме последнего чаще отмечают диспептические расстройства, головные боли, бессонницу, аллергические реакции, чем при приеме других препаратов данной группы.

При лечении трихомониаза необходимо соблюдать следующие принципы:

- лечение проводят одновременно обоим половым партнерам;
- на фоне лечения половая жизнь и принятие алкоголя не рекомендуются;
- устраняют факторы, снижающие сопротивляемость организма (сопутствующие заболевания, гиповитаминоз);
- лечению подлежат больные при всех формах заболевания (включая и трихомонадоносителей, и больных с воспалительными процессами, у которых трихомонады не обнаружены, но эти возбудители выявлены у полового партнера);
- местное лечение назначают одновременно с препаратами системного действия;
- контроль излечиваемости проводят через 1 нед после окончания лечения, затем после следующей менструации.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

Гасанова Т.А. Паразитозы — фактор риска воспалительных заболеваний органов малого таза // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 2002. — № 1. — С. 3–8.

Гусейнов В.А. Мужское бесплодие при трихомониазе // Здоровье мужчины. — 2003. — № 4 (7). — С. 95–97.

Кисина В.И., Канишева Е.Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин и их связь с инфекциями, передаваемыми половым путем. Диагностика, лечение, профилактика. — Ч. II // Вестник дерматологии и венерологии. — 2002. — № 4. — С. 16–23.

Коган Б.Г., Иваненко Т.В., Барабанчик Т.В. К вопросу о диагностике трихомониаза // В кн.: Заболевания, передающиеся половым путем в Украине // Мат. научно-практической конференции, 15–16 сентября 1998. — Киев — 1998. — С. 34.

Лесовой В.Н., Аркатов А.В., Мацак В.Ю. Значение генитальной микст-инфекции в формировании бесплодия у мужчин // Сексология и андрология. — 2000. — Вып. 5. — С. 94–96.

Мавров И.И. Половые болезни: Руководство для врачей, интернов и студентов. — Х.: Факт, 2002. — 789 с.

Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и заболеваний кожи. Протоколы ведения больных, лекарственные средства / Под ред. А.А. Кубановой. — М., 2003. — 448 с.

Молочков В.А. Урогенитальный трихомониаз и ассоциированные уретрогенные инфекции (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) // Рос. журнал кожных и венерических болезней. — 2000. — № 3. — С. 48–56.

Нешков Н.С., Пепенин В.П., Родионов Д.В. О состоянии фертильности у больных простатозекулитом, инфицированных трихомониазом // Сексология и андрология. — 2000. — Вып. 5. — С. 98–100.

Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология. — СПб.: Медиа Пресс, 1999. — 464 с.

Borchardt K.A., al-Naraci S., Maida N. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* in a male sexually transmitted disease clinic population by interview, wet mount microscopi, and the In Pouch TV test // Genitourin Med. — 1995. — Vol. 71. — P. 405–406.



Bowden F.J., Paterson B.A., Mein J. et al. Estimating the prevalence of *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, and *Neisseria gonorrhoeae* in indigenous women in Northern Australia // *Sex. Transm. Inf.* — 1999. — Vol. 75. — P. 431–434.

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

Fouts A., Kraus S.J. *Trichomonas vaginalis*: reevaluation of its clinical presentation and laboratory diagnosis // *J. Infect. Dis.* — 1980. — Vol. 141. — P. 137–143.

Goldsmid J., Davies N. Venereal trichomoniasis role for men // *Int. J. G. Med.* — 1996. — Vol. 63. — № 4. — P. 262–264.

Lin P.R., Shao M.F., Liu J.Y. One-tube, nested-PCR assay for the detection of *Trichomonas vaginalis* in vaginal discharges // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* — № 19 (6). — 437. — 440.

Petrin D., Delgaty K., Bhatt R., Garber G. Clinical and microbiological aspect of *Trichomonas vaginalis*. Dept of Med, Univ of Ottawa, Ontario, Canada // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1998. — Vol. 11 (2). — P. 300–317.

World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Diseases: Overview and Estimates. — World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1996.

# ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

---

*Прилепская В.Н., Абакарова П.Р.*

Вирусным инфекциям по своему повреждающему действию на организм в целом и на репродуктивную систему в частности отводится лидирующее место. Герпес-вирусная инфекция — одна из самых распространенных вирусных инфекций человека и представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Свыше 90% людей земного шара инфицировано вирусом простого герпеса (ВПГ) и до 20% из них имеют те или иные клинические проявления. ВПГ обладает тропизмом к эпителиальным и нервным клеткам и поражает кожу и слизистые оболочки (чаще всего на лице и области половых органов), глаза (конъюнктивиты, кератиты), центральную нервную систему (менингиты, энцефалиты) и т.д.

По данным ВОЗ, заболевания, вызванные ВПГ, занимают второе место после гриппа в качестве причин смерти от вирусных инфекций. Наиболее частые проявления ВПГ-инфекции — генитальный и оролабиальный герпес.

Генитальный герпес — хроническое, рецидивирующее, вирусное заболевание, передающееся преимущественно половым путем. Основным возбудителем генитального герпеса в большинстве случаев (70–80%) бывает ВПГ типа 2. ВПГ типа 1 обычно вызывает поражения губ, лица, рук, туловища, однако в последние годы увеличилась частота генитального герпеса, обусловленного этим типом вируса

(20–30% случаев), что, по всей видимости, связано с изменением сексуального поведения.

Инфицирование происходит при половом контакте с партнером, у которого существуют клинически выраженная или бессимптомная герпетическая инфекция. Входными воротами служат неповрежденные слизистые и поврежденная кожа.

Первичное заражение сопровождается размножением вируса в месте проникновения, затем он перемещается по нервному стволу или распространяется гематогенным путем.

Известно, что ВПГ может длительно персистировать в коже и слизистых оболочках, а также в половых секретах. В латентном состоянии вирус находится в паравертебральных ганглиях пояснично-крестцового отдела позвоночника на протяжении всей жизни человека. Под воздействием стрессов, гормональных нарушений, ультрафиолетового или радиоактивного облучения, при тяжелых соматических заболеваниях, снижении местной и общей реактивности организма происходит активация вируса.

## Классификация

Согласно МКБ-10 следует выделять следующие клинические формы этой инфекции (приведены в разделе А60):

- А60. Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (*Herpes simplex*).
- ✧ А60.0. Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта.

Герпетические инфекции полового тракта:

- женского + (N77.0–N77.1\*).
- мужского + (N51).
- А60.1. Герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки.

- А60.9. Аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная.

По клинико-морфологическим проявлениям генитальный герпес подразделяют на четыре типа:

- первый клинический эпизод первичного генитального герпеса;
- первый клинический эпизод при существующем генитальном герпесе;
- рецидивирующий генитальный герпес;
- бессимптомный (атипичный) генитальный герпес.

## Клиника и диагностика

Первый клинический эпизод первичного генитального герпеса — истинное проявление первичной герпетической инфекции. Этот тип заболевания характеризуется наиболее выраженными клиническими проявлениями. У пациенток, ранее никогда не отмечавших у себя симптомов генитального герпеса и у которых в крови отсутствуют антитела к ВПГ, в среднем через 3–9 сут после полового контакта с инфицированным партнером в области наружных половых органов образуются сгруппированные болезненные пузырьки, которые в дальнейшем вскрываются с образованием эрозий. Это сопровождается продолжительными местными симптомами: болью, зудом, жжением. У некоторых больных отмечаются лихорадочное состояние, головная боль, общее недомогание.

У женщин чаще всего поражаются вход во влагалище, устье мочеиспускательного канала или половые губы. Но могут также отмечаться и поражения промежности, перианальной области, бедер и ягодиц, причем у 70% женщин диагностируют цервицит.

Внешний вид шейки матки обычно не изменен, хотя иногда ее поверхность может быть гиперемированной, рыхлой, покрытой эрозиями и гнойным экссудатом.

Типичные поражения у мужчин располагаются на головке полового члена, венечной борозде, в уретре, на теле полового члена или в перианальной области (рис. 7). Реже высыпания появляются на мошонке, в промежности, на бедрах или ягодицах.

У большинства женщин и мужчин при первичном генитальном герпесе возникают дизурические расстройства. Часто отмечают боль, зуд, парестезии, повышение температуры тела, озноб, недомогание,



**Рис. 7.** Кондиломы на половом члене

выделения из влагалища и уретры, паховый лимфаденит.

Следует отметить, что первичный генитальный герпес у женщин протекает более остро и длительно по сравнению с мужчинами.

Продолжительность первого эпизода без лечения может составлять 2–3 нед, тогда как продолжительность рецидива заболевания обычно меньше — 5–7 дней.

Первый клинический эпизод при существующей герпетической инфекции наблюдается у пациентов, уже имеющих антитела к одному из типов ВПГ. Чаще встречается вариант, когда человек, уже имеющий антитела к ВПГ-1, впервые инфицируется ВПГ-2. Выраженность клинических симптомов менее интенсивна, чем при первом эпизоде первичной инфекции.

У 50% людей после первого эпизода генитального герпеса возникает по меньшей мере один рецидив заболевания в течение жизни. Генитальный герпес, обусловленный ВПГ-2 дает более частые рецидивы в сравнении с инфекцией, обусловленной ВПГ типа 1. Частота рецидивов коррелирует с тяжестью первичной инфекции: чем тяжелее протекал первый эпизод, тем чаще возникают рецидивы в будущем.

Факторы, способствующие рецидивированию генитального герпеса: снижение иммунологической реактивности организма, психоэмоциональное напряжение, переохлаждение и перегрев организма, тяжелые интеркуррентные заболевания, резкая перемена климата, ультрафиолетовое облучение, менструации, медицинские манипуляции (аборты и введение внутриматочной спирали, гистероскопия и др.).

Клинические проявления рецидивирующего генитального герпеса могут быть различными: от бессим-

птомного выделения вируса из половых путей до очень болезненных сливных изъязвлений. В большинстве случаев в продромальном периоде за несколько часов до появления высыпаний больные ощущают зуд, жжение, болезненность или покалывание в зоне поражения, в некоторых случаях боль иррадирует в ногу, паховую область и ягодицы. Чаще во время рецидива вместо истинной язвы образуются микроскопические везикулезно-язвенные очаги. В ряде случаев типичных высыпаний не бывает, а в области наружных половых органов появляются отечность, чувство дискомфорта, болевые ощущения и лимфаденит. В зависимости от частоты обострений выделяют три степени тяжести рецидивирующего генитального герпеса:

- легкую — обострения 3–4 раза в год, ремиссия не менее 4 мес;
- средней тяжести — обострения 4–6 раз в год, ремиссия не менее 2–3 мес;
- тяжелую — ежемесячные обострения, ремиссии от нескольких дней до 6 нед.

Атипическая форма генитального герпеса характеризуется реактивацией инфекции, вызванной ВПГ, без развития клинических признаков заболевания и наблюдается у пациенток с неполноценным специфическим противогерпетическим иммунитетом или системным иммунодефицитом. Установлено, что в 40–75% случаев генитальный герпес протекает атипично, не только во время рецидивов заболевания, но и при первом эпизоде. Наиболее значимые жалобы при атипической форме генитального герпеса: обильные без запаха выделения из половых путей, не поддающиеся традиционной антибактериальной терапии (85%), упорная вульводиния (78,4%), тазовый ганглионеврит (30%), рециди-

вирущие фоновые заболевания шейки матки (27,8%), кондиломы вульвы (17%).

Несмотря на то что клинические проявления генитального герпеса хорошо узнаваемы, не стоит забывать о том, что они могут широко варьировать у отдельных пациентов. У многих пациентов поражения в области гениталий могут быть приняты за другие генитальные дерматозы. В связи с этим стоит избегать постановки диагноза только на основании клинической картины, особенно при выявлении атипичных симптомов.

В качестве биологического материала для проведения исследования можно использовать содержимое везикул, соскобы со слизистой оболочки уретры, влагалища, цервикального канала, эндометрий, биологические жидкости и секреты организма (кровь, слизь, моча, слезная жидкость).

Для **диагностики** герпес-вирусной инфекции используют следующие методы:

- молекулярно-биологические (ПЦР, ПЦР в реальном времени и др.);
- вирусологические методы обнаружения и идентификации вирусов простого герпеса;
- иммуноморфологические — выявление антигена ВПГ с помощью прямой и непрямой иммунофлюоресценции;
- серологические — выявление специфических антител к ВПГ (IgA, IgM, IgG) и антигена методом иммуноферментного анализа;
- цитоморфологические методы;

У всех пациентов с первичным эпизодом генитального герпеса необходимо проводить типирование вируса, определяя ВПГ-1 и ВПГ-2, с целью выбора правильного подхода к лечению, профилактике и консультированию пациента. Выделение вируса в культуре клеток долгое время считалось



«золотым стандартом» диагностики герпетической инфекции. К преимуществам данного метода относятся высокая специфичность, возможность проведения типирования и определения чувствительности к противовирусным препаратам. В то же время культивирование занимает довольно длительное время, требует больших трудозатрат, при этом чувствительность метода невелика, так как вирусная нагрузка оказывает значительное влияние на чувствительность исследования. Кроме того, на результаты исследования может оказывать влияние нарушение условий хранения, транспортировки и сроков обработки материала.

В настоящее время выявление ДНК вируса с использованием ПЦР в реальном времени — предпочтительный метод диагностики. Он позволяет увеличить частоту обнаружения вируса в поражениях кожи и слизистой, проводить быструю идентификацию и типирование вируса и не требует жестких условий хранения и транспортировки.

Выявление антигена вируса с помощью прямой и непрямой иммунофлюоресценции обеспечивает быстрый ответ, но не считается ни достаточно чувствительным (70–75%), ни специфичным (90%). Цитологическое исследование (по Тцанку или Папаниколау) характеризуется низкими показателями чувствительности и специфичности, в связи с чем не может быть рекомендовано для постановки диагноза.

Обнаружение в крови антител к ВПГ-2 не позволяет достоверно судить о наличии у больного генитального герпеса, так как многие используемые коммерческие серологические наборы не способны точно различать антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2 из-за высокого (70%) антигенного сродства обоих типов. Помочь в диагностике могут типоспецифические методы,

основанные на определении антител к гликопротеину G2 для ВПГ-2 инфекции и G1 для ВПГ-1 инфекции. Чувствительность и специфичность серологических тестов, основанных на определении антител к гликопротеину G, при исследовании крови составляют 95–99 и 100% соответственно.

Дифференциальная диагностика генитального герпеса должна проводиться с сифилисом, красным плоским лишаем, болезнью Бехчета, рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, болезнью Крона, чесоткой, пузырчаткой, стрептококковым импетиго и др.

## Лечение

Современная медицина не располагает методами лечения, позволяющими элиминировать ВПГ из организма человека. Поэтому **цель лечения** — подавление репродукции ВПГ в период обострения, формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение для блокирования реактивации ВПГ в очагах персистенции. Тактика лечения во многом определяется частотой и степенью тяжести обострений, наличием психосоциальных проблем у пациента, а также возможностью риска передачи инфекции половому партнеру. В соответствии с международными рекомендациями (CDC, IUSTI) в качестве лекарственных препаратов для лечения генитального герпеса должны использоваться только пероральные аналоги нуклеозидов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир). Ациклические нуклеозиды (аналоги нуклеозидов) специфически встраиваются в вирусные ДНК, обрывают процесс репликации вирусов на любой стадии и препятствуют образованию новых вирусов. Эффективность ацикловира, валацикловира, фамцикловира и различ-

ных режимов их дозирования для лечения герпес-вирусной инфекции доказана во многих клинических исследованиях. Лечение должно быть направлено на следующие цели:

- снизить тяжесть и продолжительность текущего рецидива;
- снизить частоту последующих рецидивов;
- предотвратить передачу вируса партнеру.

Длительность, интенсивность и требуемый объем лечения больных генитальным герпесом определяются клинической формой, стадией и тяжестью течения процесса. Возможность проведения противовирусной терапии должна рассматриваться при всех случаях постановки диагноза генитального герпеса.

Течение и ведение первичных эпизодов генитального герпеса часто определяют дальнейшее течение инфекции. Поэтому пациентам с первым клиническим эпизодом генитального герпеса необходимо назначение противовирусной терапии (табл. 5).

**Таблица 5.** Рекомендуемые схемы лечения первичного эпизода генитального герпеса (2010 г.)

Препарат	CDC	IUSTI
Ацикловир	200 мг × 5 раз в день — 7–10 дней 400 мг × 3 раза в день — 7–10 дней	200 мг × 5 раз в день — 5 дней 400 мг × 3 раза в день — 5 дней
Фамцикловир	250 мг × 3 раза в день — 7–10 дней	250 мг × 3 раза в день — 5 дней
Валацикловир	1 г × 2 раза в день — 7–10 дней	500 мг × 2 раза в день — 5 дней

Существует два варианта терапии рецидивирующего генитального герпеса:

- эпизодическая терапия;
- супрессивная терапия.

**Эпизодическая терапия** используется периодически во время обострения инфекции и показана пациенткам с редкими, клинически невыраженными обострениями при наличии четкого продромального периода, во время которого необходимо начать прием одного из перечисленных противовирусных препаратов (табл. 6).

**Таблица 6.** Эпизодическая терапия рецидивирующего генитального герпеса. Рекомендуемые схемы лечения (2010 г.)

Препарат	CDC	IUSTI
Ацикловир	400 мг × 3 раза в день — 5 дней 800 мг × 2 раза в день — 5 дней 800 мг × 3 раза в день — 2 дня	200 мг × 5 раз в день — 5 дней 400 мг × 3 раза в день — 3–5 дней 800 мг × 3 раза в день — 2 дня
Фамцикловир	125 мг × 2 раза в день — 5 дней 1 г × 2 раза в день — 1 день 500 мг × 1 раз, затем 250 мг × 2 раза в день — 2 дня	125 мг × 2 раза в день — 5 дней 1 г × 2 раза в день — 1 день
Валацикловир	500 мг × 2 раза в день — 3 дня 1 г × 1 раз в день — 5 дней	500 мг × 2 раза в день — 5 дней 500 мг × 2 раза в день — 3 дня

Цель супрессивной терапии генитального герпеса — подавление возможной реактивации латентного герпес-вируса.

**Супрессивная терапия** показана пациенткам с тяжелыми и частыми рецидивами генитального герпеса (более шести обострений в год); парам, где один из партнеров не инфицирован генитальным герпесом и у него отсутствуют антитела в крови, с целью

профилактики передачи инфекции; при выраженных психосоциальных и психосексуальных реакциях на рецидивы; при значительном влиянии инфекции на качество жизни пациента (табл. 7).

**Таблица 7.** Супрессивная терапия рецидивирующего генитального герпеса. Рекомендуемые схемы лечения (2010 г.)

Препарат	CDC	IUSTI
Ацикловир	400 мг × 2 раза в день	800 мг × 1 раз в день 200 мг × 4 раза в день 400 мг × 2 раза в день
Фамцикловир	250 мг × 2 раза в день	250 мг × 2 раза в день
Валацикловир	500 мг × 1 раз в день 1 г × 1 раз в день	500 мг × 1 раз в день 250 мг × 2 раза в день 1 г × 1 раз в день

При супрессивной терапии противовирусные препараты назначают ежедневно в непрерывном режиме в течение длительного времени (от 4–6 мес до 1–2 лет и более). В ходе супрессивной терапии следует оценивать необходимость дальнейшего приема препаратов не менее чем 1 раз в год. По желанию пациента возможно прекращение приема препаратов, что позволит оценить частоту рецидивов и, возможно, пересмотреть тактику лечения. Следует проводить наблюдение в течение как минимум двух последовательных обострений, что позволит оценить не только частоту, но и тяжесть рецидивов. У некоторых пациентов можно использовать короткие курсы супрессивной терапии для предотвращения развития клинических симптомов на определенный период (например, на период отпуска, экзаменов и т.п.).

Отечественные специалисты считают правомочным с целью блокады персистенции вируса применение противовирусной терапии в сочетании с иммунокоррекцией и интерферонотерапией с учетом данных иммунологического обследования и изучения интерферонового статуса.

Критерии эффективности противогерпетической терапии:

- ускорение разрешения клинических проявлений;
- развитие стойкой ремиссии или двукратное уменьшение частоты рецидивов;
- нормализация показателей иммунитета;
- улучшение качества жизни пациентов.

#### **Профилактика:**

- санитарно-просветительская работа в рамках полового воспитания и гигиенического образования;
- исключение случайных половых контактов;
- использование презервативов и средств индивидуальной профилактики во время половых контактов с непостоянными партнерами;
- ввиду особой опасности заражения ВПГ во время беременности в течение всего ее срока — использование презервативов при всех видах сексуальных отношений;
- отказ от сексуальных отношений во время рецидива инфекции, если кто-либо из половых партнеров не инфицирован ВПГ;
- полноценное специфическое лечение первичного эпизода генитального герпеса;
- использование супрессивной терапии;
- контроль факторов, провоцирующих заболевание.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

Борисенко К.К. Генитальный герпес // Неизвестная эпидемия: герпес / Под ред. Л.Н. Хахалина. — М.: Фармагرافикс, 1997. — С. 75–82.

Генитальная герпетическая инфекция / Под ред. акад. Кулакова В.И. — М., 2001. — С. 29.

Генитальный герпес. Клинические рекомендации под ред. акад. Кубановой А.А. — М.: ДЭКС-ПРЕСС, 2010.

Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпес-вирусная инфекция (рекомендации для врачей), Санкт-Петербург. — 2006.

Манухин И.Б., Захарова Т.П. Клиника, диагностика и лечение генитального герпеса у женщин // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. — М.: МЕДпресс, 2000. — С. 427.

Марченко Л.А. Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение); Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1997.

Марченко Л.А., Лушкова И.П. Дифференцированная тактика ведения больных с генитальным герпесом / Гинекология. — Т. 07. — N 3. — 2005.

Пател Р., Алдерсон С., Геретти А. и др. Европейское руководство по ведению больных генитальным герпесом (2010) // Эффективная фармакотерапия (акушерство и гинекология). — № 2. — 2012. — С. 4–15.

Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Баев О.Р., Буданов П.В. Генитальные инфекции. — М.: Династия, 2003. — С. 96–107.

Шуршалина А.В. Оптимизация методов лечения генитального герпеса у женщин вне беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001.

Chosidow O., Drouault Y., Leconte-Veyriac F. et al. Famciclovir vs. aciclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-groups randomized, double-blind clinical trial. *BrJ Dermatol.* — 2001. — 144. — С. 818–824.

Corey L., Wald A., Patel R. et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *NenglJMed.* — 2004. — 350. — С. 11–20.

Nadelman C.M., Newcomer V.D. Herpes simplex virus infections: new treatment approaches make early diagnosis even more important. *PostgradMed.*, 2000. — № 107. — С. 189–200.

Patel R., Barton S.E., Brown D. et al. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передающихся

половым путем. — М.: Медицинская литература, 2004. — С. 106–108.

Simpson D., Lyseng-Williamson K.A. Famciclovir: a review of its use in herpes zoster and genital and orolabial herpes. *Drugs*. — 2006. — 66. — 2397–416.

Spruance S.L., Bodsworth N., Resnick H. et al. Single-dose, patient-initiated famciclovir: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial for episodic treatment of herpes labialis. *J Am Acad Dermatol*. — 2006. — 55. — С. 47–53.



# УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ МИКОПЛАЗМОЗ

---

Фофанова И.Ю.

Проблеме взаимосвязи микоплазменной инфекции и патологии урогенитального тракта посвящено большое количество публикаций в отечественной и зарубежной литературе. Однако окончательного и однозначного решения этот вопрос в настоящее время не имеет. До сих пор нет четких ответов на такие вопросы:

- является ли микоплазменная инфекция *причиной* или *кофактором* развития воспалительных заболеваний?
- должна ли строиться тактика терапии пациента с учетом присутствия урогенитальных микоплазм?
- необходимо ли добиваться полной элиминации микоплазм?
- необходимо ли лечение полового партнера?
- почему лишь у части пациентов наличие генитальных микоплазм сопровождается развитием воспаления?
- от чего зависит риск реализации заболевания?

В настоящее время существует два мнения о роли урогенитальных микоплазм в развитии патологических процессов в акушерстве и гинекологии:

- урогенитальные микоплазмы — это условно-патогенные микроорганизмы, способные лишь

при определенных условиях вызывать инфекционные процессы;

- патогены, ответственные за развитие определенных нозологических форм (уретрит, простатит, пиелонефрит, артрит, послеродовой эндометрит, патология беременности, плода и новорожденного, сепсис и др.).

Широкое распространение микоплазм среди здоровых женщин разного возраста, с одной стороны, и высокая частота выявления их при различных патологических процессах в акушерстве, гинекологии, педиатрии, урологии, онкологии, ревматологии и др., с другой стороны, затрудняют решение этого вопроса в настоящее время. Кроме того, уже накопленные данные получены исследователями в разных популяциях и группах с использованием разных методов, что также оказывает влияние на возможность амбивалентной оценки полученных фактов.

Однако, несмотря на неоднозначность мнений исследователей в отношении патогенной роли *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, в этиологической классификации ВОЗ (2006) и синдромальной классификации *Centers for Disease Control and Prevention* эти микроорганизмы выделены как возможные этиологические агенты неспецифических негонококковых уретритов, воспалительных заболеваний органов малого таза и бактериального вагиноза.

Согласно МКБ-10, диагноз урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, устанавливается следующим образом: топический диагноз + гриф B96.8. Например, **B07.0+B96.8** — вагинит, вызванный уточненным бактериальным агентом [*M. genitalium* и/или *Ureaplasma urealyticum* и/или *Mycoplasma hominis*] или **N72.0+B96.8**- цервицит, вызванный уточненным

бактериальным агентом (*M. genitalium* и/или *Ureaplasma urealyticum* и/или *Mycoplasma hominis*].

В настоящее время известно более 100 видов микоплазм. Человек является хозяином по крайней мере 14 видов: *M. buccale*, *M. faucium*, *M. fermentans*, *M. genitalium*, *M. lipophilum*, *M. orale*, *M. hominis*, *M. salivarium*, *M. penetrans*, *M. pirum*, *M. pneumoniae*, *M. spermatophilum*, *U. urealyticum*, *Acholeplasma laidlawii*. Большинство микоплазм, по-видимому, комменсалами здоровых людей. К патогенным для человека микоплазмам в настоящее время относят только два вида: *Mycoplasma pneumoniae* и *Mycoplasma genitalium*. Для других видов микоплазм патогенность строго не доказана.

Установлено, что инфекции, вызываемые микоплазмами, имеют следующие **характерные черты**.

- Не имеют собственных клинических проявлений.
- Чаще имеют хроническое рецидивирующее течение.
- Развитие микоплазменной инфекции в значительной степени определяется свойствами и чувствительностью организма-хозяина к инфекции.
- Часто сопровождаются различными иммунопатологическими и аутоиммунными реакциями, которые осложняют и во многом определяют течение инфекции.
- Характер патологического процесса зависит от входных ворот инфекции. Так, *M. hominis* может вызывать у человека фарингит, пневмонию и заболевания урогенитального тракта. При внутриутробном инфицировании плода инфекция развивается в верхних дыхательных путях, легких, урогенитальном тракте, центральной нервной системе.

- Для микоплазменных инфекций характерна длительная персистенция возбудителя в инфицированном организме. Одна из причин — широкая вариабельность мембранных белков, которая в значительной степени связана с наличием в геноме их множественных генных копий с возможностью гомологичных рекомбинаций между ними. Благодаря этому увеличивается генетическое разнообразие микоплазм и, следовательно, их способность ускользать от иммунного надзора хозяина.

Известно, что генитальные микоплазмы передаются при половом контакте, при прохождении плода через половые пути матери, содержащие микоплазмы. Распространение микоплазм происходит так же, как других микроорганизмов, передающихся половым путем, восходящим и гематогенным путем, доказан и трансплацентарный путь инфицирования. Имеют значение возраст начала половой жизни, ее характер и активность, число половых партнеров и т.п.

Согласно результатам исследований, в течение последних лет (1998–2012 гг.) частота выявления урогенитальных микоплазм в цервикальном канале у практически здоровых женщин составляет 13–18%. При патологии урогенитального тракта у женщин частота выявления урогенитальных микоплазм значительно возрастает: патология шейки матки — 25–37%, вагинит — 35–48%, хроническое воспаление органов малого таза — 45–64%, бесплодие — 47–65%, цистит — 40–75%, эндометриоз — 45–86%.

Представляют интерес современные исследования, посвященные анализу выявления урогенитальных микоплазм при различной патологии шейки матки. Так, исследования R. Verteramo (2009) посвященные анализу ассоциации ВПЧ и урогенитальных

микоплазм у 857 пациенток с цервицитами, показали, что у пациенток с ВПЧ *U. urealyticum* выявляется в 5 раз чаще, чем без ВПЧ (25 и 5,24% соответственно). Исследования С.Д. McIver (2009), проведенные в Австралии у женщин с цервицитами показали, что частота выявления микоплазм при этой патологии составила: *U. Parvum* — 57%, *U. Urealyticum* — 6,1%, *M. Hominis* — 13,7%, что значительно превышало частоту выявления других микроорганизмов. Большая работа польских авторов, посвященная оценке распространенности урогенитальных микоплазм у женщин с ASCUS, LSIL, HSIL по сравнению со здоровыми женщинами, показала, что у последних частота выявления урогенитальных микоплазм не превышает 23%, тогда как при ASCUS она составляет 34,4%, при HSIL — 68%. Все эти результаты, несомненно, привносят новое понимание в этипатогенез указанных патологических состояний и расширяют возможности своевременной терапии.

Очень важен вопрос выявления урогенитальных микоплазм при беременности. Установлено, что при неосложненном течении беременности урогенитальные микоплазмы выявляются у 13–15% беременных, в то время как при осложненном течении беременности эта частота возрастает до 48–78%. По сводным данным, частота выявления урогенитальных микоплазм при различных осложнениях беременности в течение последних лет достаточно высока: при неразвивающейся беременности они выявляются в 35–56% случаев, при привычном невынашивании — в 35–68%, угрожающем выкидыше — 46–60%, плацентарной недостаточности — 66–78%, угрожающих преждевременных родах — 33–39%, гестозе — 24–49%, преждевременном излитии вод — 24–48%, гестационном пиелонефрите — 19–28%, послеродовом эндометрите — 22–27%, внутриутробном инфи-

цировании — 17–32%, мертворождении — 45–58%, врожденных пороках развития плода — 42–67%, врожденной пневмонии — 30–35%. Частота врожденных пороков в группе мертворожденных и умерших новорожденных, инфицированных микоплазмами, составляет около 50%, что в 3 раза больше, чем в группе неинфицированных детей (преобладают пороки развития центральной нервной, сердечно-сосудистой системы).

При беременности наиболее частая патология ассоциированной с урогенитальными микоплазмами — внутриутробное инфицирование, хориоамнионит, плацентит. Согласно резолюции XX Европейского конгресса акушеров-гинекологов (2008), урогенитальные микоплазмы становятся триггером одной трети случаев преждевременных родов и одной трети случаев преждевременного излития вод при недоношенной беременности. При этом клинический или субклинический хориоамнионит диагностируют в 50% случаев. Исследования испанских и чешских ученых в 2012 г. установили, что при проведении амниоцентеза у беременных с преждевременным излитием вод в 24–36 нед наиболее частым микроорганизмом, определяемым с помощью PCR-real time, бывает *U. urealyticum* (52%), в остальных случаях выделялись *Mycoplasma hominis* (4%), *Chlamydia trachomatis* (6%), *Streptococcus agalactiae* (12%), энтеро- и фузобактерии (2–4%). Полимикробная ассоциация была выявлена в 16% случаев. Во всех случаях был выявлен высокий уровень белков воспаления в амниотической жидкости, при этом не было отмечено различий в силе и типе воспалительного ответа (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, адипонектин, С-реактивный протеин, IFN- $\gamma$ , лептин, MMP-9, TNF- $\alpha$  в амниотической жидкости и др.) в группе пациенток только с микоплазменным

инфицированием или полимикробными ассоциациями.

Микоплазмы, являясь пристеночными паразитами, способны изменять антигенный профиль клеток организма-хозяина, что приводит к развитию иммунопатологических реакций, взаимодействуют со многими компонентами иммунной системы, индуцируя активацию макрофагов и продукцию цитокинов. Некоторые компоненты микоплазменной клетки могут действовать как суперантигены, и в литературе описано несколько случаев аутоиммунных реакций. Открытие микоплазменных адгезинов, ответственных за прикрепление к клеткам хозяина, значительно способствовало пониманию механизмов патогенеза. В последние годы интенсивно изучаются механизмы ухода различных видов микоплазм от иммунного ответа хозяина, обусловленные антигенными вариациями поверхностных компонентов. Показано, что микоплазмы способны также проникать в клетки хозяина и вызывать слияние клеток, апоптоз и даже онкогенные эффекты. При этом выявлено, что *M. fermentas* и *M. penetrans* снижают скорость и уровень апоптоза, а *M. hominis* стимулирует апоптоз.

Наши исследования показали, что у беременных с микоплазменной инфекцией частота выявления аутоиммунных антител была значительно выше по сравнению с беременными без микоплазменной инфекции: а/т к хорионическому гонадотропину IgM — 28%, а/т к хорионическому гонадотропину IgG — 68%, а/т к фосфолипидам — 39% (в группе сравнения — 2, 12 и 5% соответственно).

Участие уrogenитальных микоплазм в развитии большого числа патологических состояний в гинекологии и акушерстве диктует необходимость своевре-

менной диагностики и при необходимости — этиопатогенетической терапии.

Показания к обследованию на *U. urealyticum* и *M. hominis* являются:

- клинические и/или лабораторные признаки воспалительного процесса органов урогенитального тракта (уретрит, простатит, цистит, цервицит, воспалительные заболевания органов малого таза, эрозия шейки матки, пиелонефрит, вагинит и др.);
- рецидивирующие патологические процессы, связанные с нарушением баланса вагинального биотопа (бактериальный вагиноз);
- предгравидарное обследование половых партнеров;
- предстоящие оперативные (инвазивные) манипуляции на органах малого таза;
- наличие отягощенного акушерского или гинекологического анамнеза (невынашивание беременности, перинатальные потери, бесплодие);
- осложнения беременности, предполагающие возможность инфицирования плода;
- донорство спермы.

Методы диагностики урогенитальных микоплазм в настоящее время следующие.

- Культуральный метод, т.е. посев на питательные среды. Этот метод дает возможность оценить количество микоплазм, которые содержатся в исследуемом материале. Клинически значимым является обнаружение *U. urealyticum* или *M. hominis* в количестве более  $10^4$  КОЕ/мл. В качестве исследуемого материала используют материалы из влагалища, цервикального канала шейки матки, из уретры, моча, сперма, секционные материалы, а также околоплодные воды, плацента, слизь из носоглотки. Следует подчер-



кнуть, что до сих пор нет отечественных стандартизированных питательных сред, что зачастую искажает результаты исследования.

- МАНК, в частности ПЦР, упрощает лабораторную диагностику, однако при высокой чувствительности ПЦР и других генных методик он не может дать ответ о количестве микоплазм в клиническом образце, а регистрирует лишь факт их присутствия.
- PCR-real-time (ПЦР в реальном времени) обеспечивает не только качественное, но и количественное определение копий ДНК микоплазм или уреоплазм в материале, что позволяет более точно определиться в каждой конкретной ситуации.

Показаниями к назначению патогенетической терапии при выявлении урогенитальной микоплазменной инфекции служат:

- наличие клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса органов мочеполовой системы;
- предстоящие оперативные или другие инвазивные лечебно-диагностические манипуляции в области мочеполовых органов;
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (невынашивание беременности, бесплодие, перинатальные потери и др.);
- осложненное течение настоящей беременности, предполагающее возможное инфицирование плода;
- выявление *U. urealyticum* и *M. hominis* в титре более  $10^4$  КОЕ/мл при культуральном исследовании.

Основными целями лечения воспалительных заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами:

- достижение клинической эффективности лечения (уменьшение или исчезновение клинических симптомов заболевания);
- достижение лабораторной эффективности лечения [эрадикация *M. genitalium*, эрадикация или снижение количества *U. urealyticum* и/или *M. hominis* менее  $10^3$  КОЕ/мл];
- предотвращение развития осложнений;
- предупреждение инфицирования других лиц.

Выбор препаратов и схем терапии проводится с учетом анамнестических данных (аллергические реакции, индивидуальная непереносимость препаратов, наличие сопутствующих ИППП).

Половые партнеры лиц, инфицированных *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis*, подлежат лечению при наличии у них клинической симптоматики и лабораторных признаков.

Решение о проведении антибактериальной терапии заболеваний, вызванных *U. urealyticum* и/или *M. hominis* у беременных, принимается совместно после оценки предполагаемого риска возникновения патологии беременности и возможного влияния инфекционных агентов на плод. Оптимальными сроками для проведения терапии являются 17–19 недель беременности.

Схемы лечения урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных *M. genitalium*:

- джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней;
- или доксициклин моногидрат по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Схемы лечения урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных *U. urealyticum* и *M. hominis* вне беременности:

- джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней;

- доксициклин моногидрат по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней;
- левофлоксацин по 500 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Лечение беременных:

- джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Установление клинико-микробиологических критериев излеченности урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, проводится не ранее чем через 3 нед после окончания лечения (методом ПЦР для *M. genitalium* и культуральным методом или PCR-real-time с количественным определением для *U. urealyticum* и *M. hominis*). При отрицательных результатах обследования или при выявлении *U. urealyticum* или *M. hominis* в количестве менее чем  $10^3$  КОЕ/мл пациенты дальнейшему наблюдению не подлежат.

При отсутствии эффективности лечения урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных *M. genitalium*, необходимо назначение другого антибактериального препарата. При сохранении клинических проявлений заболевания и выявлении на контрольном обследовании *U. urealyticum* и/или *M. hominis*, в количестве более  $10^4$  КОЕ/мл рекомендуется назначение другого антибактериального препарата. При отсутствии клинических проявлений заболевания и выявлении *U. urealyticum* и/или *M. hominis* в количестве более  $10^4$  КОЕ/мл возможно динамическое наблюдение пациента с оценкой клинической картины заболевания и лабораторных показателей, при необходимости — повторное назначение терапии.

### Ведение половых партнеров

- Необходимо проведение клинико-лабораторного обследования и назначение лечения половым партнерам пациентов с выявленными урогенитальными инфекционными заболеваниями, вызванными *M. genitalium*.
- Половые партнеры лиц, у которых выявлены *U. urealyticum* и/или *M. hominis*, подлежат лечению при наличии у них клинической симптоматики воспалительного процесса мочеполовых органов и при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе у партнерши.
- В период лечения и диспансерного наблюдения рекомендуется воздержаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции при половых контактах до установления критерия излеченности.

### Заключение

Несмотря на пристальный интерес специалистов различных профилей, вопросы микоплазменной инфекции как в широком понимании, так и непосредственно в акушерстве-гинекологии довольно далеки от решения. Патогенные свойства генитальных микоплазм все еще окончательно не изучены и не определены. Проблемы бессимптомной колонизации, рецидивов, персистенции, развития воспалительных и/или аутоиммунных осложнений и т.п. не позволяют в настоящее время ограничиваться только выявлением *M. hominis* или *U. urealyticum*, не оценивая количественные параметры присутствия этих микроорганизмов, их ассоциации с другими микроорганизмами, а главное — особенности организма-хозяина, в котором происходит развитие процесса.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

Анкирская А.С., Гуртовой Б.Л., Елизарова И.П. Внутриутробная бактериальная инфекция плода и новорожденного // Акушерство и гинекология. — 1989. — № 5. — С. 70–77.

Байцур М.В., Екимов А.Н. Уреаплазменная инфекция // Кремлевская медицина. — 2000. — № 3. — С. 65–67.

Борисенко К.К. и др. О значении колонизации мочеполовых органов *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* // Инфекции, передаваемые половым путем. — 1999. — № 3. — С. 28–32.

Земляная А.А., Никонов А.П., Анкирская А.С., Демидова Е.М. Генитальные микоплазмы как фактор риска развития акушерской и перинатальной патологии // Вестник АМН СССР. — 1991. — № 6. — С. 17–19.

Карамова А.Э. Значение микоплазм в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта, генетические аспекты резистентности к антибиотикам, тактика ведения больных // Дисс. ... канд. мед. наук, 2003.

Концыба Л.Н., Гурьева В.А. Особенности течения беременности у женщин с врожденными пороками развития плода // Мат. 7-го Росс. форума «Мать и дитя», 11–14 октября 2005. — М. — С. 105–106.

Корнилова Т.Ю., Власова С.К., Чернова Н.Н. Роль инфекционного фактора в патогенезе невынашивания беременности. Мат. 7-го Росс. форума «Мать и дитя», 11–14 октября 2005. — М. — С. 107–108.

Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Туманова В.А. и др. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин // Росс. вестник акушера-гинеколога. — 2004. — № 5.

Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Овчинникова В.В. и др. Роль инфекции в генезе невынашивания беременности // Мат. 7-го Росс. форума «Мать и дитя», 11–14 октября 2005. — М. — С. 114–115.

Кубанова А.А. и др. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями // Клинические рекомендации. — М.: Деловой Экспресс, 2012. — 112 с.

Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. — М.: Мед. информационное агентство, 2005. — 592 с.

Лукач А.А., Ольховикова С.В. Состояние иммунитета у больных эндометриозом, инфицированных *Ureaplasma*

urealyticum // Мат. 7-го Росс. форума «Мать и дитя», 11–14 октября 2005. — М. — С. 434–435.

Маркарьян И.В., Сагамонова К.Ю., Бичуль О.К. Влияние микробиоценоза родовых путей беременных на внутриутробное инфицирование плода при задержке его развития // Мат. 7-го Росс. форума «Мать и дитя», 11–14 октября 2005. — М. — С. 149.

Пинаев К.И. Эпидемиологические особенности мочевого уреамикоплазмоза и хламидиоза и пути оптимизации тактики выявления инфицированных. Дис. ... канд. мед. наук, 2004.

Подзолкова Н.М., Истратов В.Г., Мукова Б.Б. и др. Инфекционные аспекты неразвивающейся беременности // Мат. 3-го Росс. форума «Мать и дитя», 22–26 октября 2001: Тезисы докладов. — М. — С. 151–152.

Протопопова Н.В., Маранян А.Ю., Дружинина Е.Б. Особенности течения беременности и исходы родов при уреоплазменной инфекции // Мат. 7-го Росс. форума «Мать и дитя», 11–14 октября, 2005. — М. — С. 210.

Раковская И.В., Лабораторная диагностика микоплазмозов человека. Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — № 8. — С. 50–53.

Сафина Г.Г. Частота обнаружения микоплазмы у детей с врожденным незаращением губы и нёба // Казанский вестник стоматологии. — 1996. — № 2. — С. 110.

Шаджил К.В.П.П., Клинико-эхографическая характеристика перинатальных повреждений центральной нервной системы у новорожденных детей с внутриутробными инфекциями различной этиологии: Дис. ... канд. мед. наук, 1998.

Cobo T. et al. Intra-Amniotic Inflammatory Response in Subgroups of Women with Preterm Prelabor Rupture of the Membranes., PLoS One. — 2012. — № 7(8). — e43677.

Ekiel A.M. et al. Occurrence of *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* in Women with Cervical Dysplasia in Katowice // Poland. J Korean Med Sci. — 2009 December. — № 24 (6). — P. 1177–1181.

Hopfe et al. In *Mycoplasma hominis* the OppA-mediated cytoadhesion depends on its ATPase activity // BMC Microbiology. — 2011. — № 11. — P. 185.

McIver C.J. et al. Multiplex PCR Testing Detection of Higher-than-Expected Rates of Cervical *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, and *Trichomonas* and Viral Agent Infections in Sexually

Active Australian Women. — *Journal of Clinical Microbiology*, 2009 May. — Vol. 47. — №. 5. — P. 1358–1363.

Verteramo R. et al. Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients *BMC Infect Dis.* — 2009. — № 9. — P. 16.

# **ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ**

---

*Ледина А.В., Прилепская В.Н.*

Ежедневно человек вступает в контакт с огромным количеством микроорганизмов и вирусов, которые могут вызывать изменения функций систем организма, приводя к различным по тяжести и длительности заболеваниям, а также неблагоприятным последствиям этих болезней.

Если для лечения бактериальных и грибковых инфекционных заболеваний созданы высокоэффективные антибактериальные и антимикотические препараты, то лечение больных с вирусными поражениями представляет значительные трудности в связи с особенностями биологии вирусов, характером взаимодействия вирусных частиц и организма хозяина, состоянием иммунной системы последнего и многими другими факторами.

Отличительным свойством вирусов является то, что они не могут самостоятельно размножаться, но способны эффективно репродуцироваться в чувствительных клетках макроорганизма, где реализуют свою генетическую программу по созданию потомства.

Основные этапы взаимодействия вирусов с клеткой: адсорбция (это пусковой механизм, проявляющийся взаимодействием специфических рецепторов вируса и клетки хозяина), проникновение (слияние суперкапсида с мембраной клетки), освобождение (выделение нуклеиновых кислот нуклеокапсида и



активация вирусной нуклеиновой кислоты), синтез нуклеиновых кислот и вирусных белков (подчинение систем клеток хозяина и их работа на воспроизводство вируса), сборка вирионов и выход новых вирусных частиц из клеток в межклеточное пространство, кровь или лимфу.

Противовирусная защита организма хозяина — очень сложный и многокомпонентный механизм. При первичном взаимодействии с вирусами инфекционным агентам противостоят неспецифические защитные механизмы организма, к которым относятся эпителий кожи, слизистые оболочки. После проникновения вируса внутрь клетки основную роль в обеспечении местного иммунитета играют интерфероны и другие цитокины, вырабатываемые зараженными клетками. Важное значение для сдерживания вирусной инфекции после заражения имеют также лимфоциты, макрофаги, обеспечивающие фагоцитоз и разрушение вирусов. Образующиеся при вирусных инфекциях антитела действуют непосредственно на вирусы или на клетки, инфицированные ими.

Практически все вирусы индуцируют выработку интерферонов, их образование — одна из наиболее ранних защитных реакций организма на внедрение вирусов. Интерфероны подавляют внутриклеточные этапы репродукции вирусов в зараженных клетках, обеспечивают невосприимчивость к вирусам, окружающим здоровые клетки, и предотвращают диссеминацию вирусов в организме.

Применение иммуностимулирующих препаратов, интерферона и его индукторов становится необходимой частью общепринятого патогенетического лечения различных инфекционных заболеваний.

Широко распространенной инфекцией, циркулирующей в человеческой популяции, является цито-

мегаловирусная инфекция. На 1-м году жизни антитела в цитомегаловирусной инфекции обнаруживаются у 20% детей, у детей посещающих детские сады распространенность инфекции составляет 25–80%, во взрослой популяции антитела к цитомегаловирусу встречаются у 85–90% населения.

Актуальность изучения цитомегаловирусной инфекции обусловлена тем, что цитомегаловирус способен вызывать неблагоприятные последствия после перенесенной инфекции у новорожденных и детей 1-го года жизни, матери которых перенесли инфекцию во время беременности.

Источником инфицирования может быть вирусоносите́ль, больной острой формой (в случае первичного инфицирования) или больной в период обострения инфекции. Основные передачи инфекции — воздушно-капельный, половой, контактный, пероральный, парентеральный, энтеральный и вертикальный пути, при этом передача вирусов осуществляется через все биологические жидкости и выделения организма (слюна, моча и др.). При попадании в организм иммунокомпетентных лиц вирус после первичного инфицирования может оставаться в организме пожизненно. Инфекция может протекать бессимптомно (вирусоносительство) вследствие того, что вирус защищен лимфоцитами от действия специфических антител и интерферона.

В литературе латентное течение инфекции, вызванной цитомегаловирусом, обозначается как «цитомегаловирусная инфекция», а клинически выраженное течение с поражением органов — как «цитомегаловирусная болезнь». Развитие цитомегаловирусной болезни характеризуется лейкоцитарной инфильтрацией различных органов, что косвенно свидетельствует об участии в этом патологическом процессе интерлейкина-8, макрофагального

воспалительного протеина-1 альфа (MIP-1 alpha) и других хемокинов и адгезивных молекул.

Клинически выраженное заболевание может развиваться при первичном инфицировании или активации латентной инфекции на фоне снижения резистентности организма. Это может наблюдаться у детей, беременных, взрослых со сниженным иммунитетом, возникшим в результате воздействия неблагоприятных экологических факторов, ятрогенных вмешательств, при иммунодефиците, приеме цитостатиков и иммунодепрессантов, после трансплантации или проведения химиотерапии у онкологических больных и в других случаях иммуносупрессии.

Клиническая картина цитомегаловирусной инфекции неспецифична и во многом зависит от пути инфицирования, состояния иммунной системы. Наиболее типичные симптомы цитомегаловирусной болезни — лихорадка выше 38 °С, лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности печеночных ферментов. При цитомегаловирусной болезни могут развиваться поражения различных отделов желудочно-кишечного тракта, возникать характерные для простудного заболевания воспалительные процессы носо- и ротоглотки. Наиболее тяжелой формой заболевания становится цитомегаловирусная пневмония, характеризующаяся развитием тяжелой дыхательной недостаточности и резистентностью к антибиотикам.

Период первичного инфицирования длится около 2–3 нед, при отсутствии иммунного ответа переходит в генерализованную форму; при недостаточном иммунном ответе острое заболевание может переходить в локализованную форму, а при достаточном происходит излечение. Вирусоносительство, проявляющееся стойким обнаружением антител G к цито-

мегаловирусу, наблюдается у 90–95% взрослого населения (цитомегаловирусная позитивность), при этом вирусоноситель не опасен для окружающих, но при снижении иммунитета носительство может перейти в активную форму. Генерализованная форма может возникать у лиц с выраженным иммунодефицитом и проявляться воспалением околоушных и подчелюстных слюнных желез, печеночной ткани, надпочечников, селезенки, суставов и других органов. Проявлениями локализованной формы у женщин может быть цервицит, эндометрит, сальпингоофорит, воспаление подчелюстных и околоушных слюнных желез, шейных лимфатических узлов, у мужчин может быть бессимптомное носительство или вялотекущий уретрит.

Цитомегаловирусная инфекция и антитела к вирусам обнаруживаются у 50–85% беременных женщин, в то время как первичное инфицирование наблюдается у 1–12% беременных, что представляет опасность для беременности и плода.

Первичная цитомегаловирусная инфекция и реактивация хронического процесса могут вызывать такие осложнения, как неразвивающаяся или недоношенная беременность, фето-плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода, многоводие, преждевременная отслойка плаценты и др. При первичной инфекции риск передачи вируса ребенку выше, чем при обострении хронической инфекции, и последствия для плода зависят от срока гестации, при котором произошло первичное заражение или реактивация инфекции.

В случае если первичное инфицирование женщины произошло в первой половине беременности, то у 8–10% детей, рожденных от этих матерей, могут возникать клинические проявления в виде гепатоспленомегалии, гепатита, тромбоцитопении, петехи-

альной сыпи, микроцефалии, ретинита, гипербилирубинемии, гипотрофии, синдрома задержки развития плода, пневмонии и других проявлений.

Инфицирование во второй половине беременности может приводить к хронической врожденной цитомегаловирусной инфекции, в тяжелых случаях — к нарушению функции центральной нервной системы, печени, нарушению зрения и слуха. Интранатальное и раннее постнатальное инфицирование, возникающее при кормлении серопозитивными матерями, протекает, как правило, без клинических проявлений и встречается чаще, чем трансплацентарное.

Трудности диагностики цитомегаловирусной инфекции связаны с отсутствием сезонной цикличности заболеваемости, с тем, что стерты инкубационный и продромальный периоды, отсутствуют характерные клинические проявления заболевания, часто встречаются латентные формы течения инфекционного процесса.

Основной метод диагностики цитомегаловирусной инфекции — серологический с выявлением специфических антител к антигенам вируса. Для выявления особенностей течения инфекции рекомендуется определение авидности иммуноглобулинов М и G и антител к надраннему белку. Молекулярно-биологические методы (ДНК-гибридизации, лигазная цепная реакция, ПЦР) позволяют выявлять ранние стадии, латентную и персистентную инфекцию, количественные параметры вирусемии. Цитологический метод применяется для проведения экспресс-диагностики цитомегаловирусной инфекции на поверхности хориона, плодных оболочек.

## Лечение

Этиотропные препараты для лечения цитомегаловирусной инфекции отсутствуют. При лечении тяжелых, генерализованных форм цитомегаловируса применяют препараты, обладающие противовирусным действием: ацикловир, ганцикловир, валацикловир, фамцикловир, фоскарнет, цидофовир, фомивирсен. Все они прямо или опосредованно ингибируют вирусную ДНК-полимеразу и снижают вирусную продукцию у пациентов с клиническими симптомами, характерными для герпес-вирусных инфекций. Однако эти агенты весьма токсичны, и требуется строгий контроль, особенно при длительном применении, за содержанием препарата в крови и, как правило, назначаются пациентам после трансплантации или при выраженном снижении иммунитета.

Токсичность препаратов в значительной степени ограничивает их применение, они противопоказаны беременным, кормящим матерям и новорожденным, а также не рекомендуются пациенткам, планирующим беременность.

В случае заражения цитомегаловирусной инфекцией во время беременности с целью профилактики и лечения внутриутробной инфекции, а также лечения генерализованных форм инфекции рекомендуется применение иммуноглобулина. Возможно назначение препаратов интерферона (виферон, пегинтерферон-а2) или индукторов интерферона (неовир, циклоферон, полиоксидоний, галавит и др.).

Препарат растительного происхождения, основным действующим компонентом которого является очищенный экстракт побегов растения *Solanum tuberosum* (картофель), оказывает противовирусное действие. На основе экстракта создан препарат

панавир, представляющий собой полисахарид, относящийся к классу гексозных гликозидов. Панавир повышает неспецифическую резистентность организма к инфекциям и способствует индукции интерферона, стабилизации показателей тканевого и гуморального иммунитета.

Форма выпуска препарата: раствор для внутривенных инъекций, ректальные суппозитории, гель для наружного применения. При местном применении панавира отмечается выраженный противовоспалительный эффект, а панавир в виде геля, помимо общих эффектов, обладает антисептическим действием и способствует быстрой регенерации тканей.

Препарат показал свою активность в лечении ПВИ, цитомегаловирусной и герпетической инфекций, вирусного гепатита С, клещевого энцефалита.

Так, лечение экзофитных кондилом, хирургическое лечение кондиломатозных высыпаний — криодеструкцию, радиоволновую хирургию, медикаментозную коагуляцию, лазерную вапоризацию — рекомендуется комбинировать с проведением местного лечения панавиром. При этом обработка кондилом панавир-гелем, вагинальное орошение спреем или применение вагинальных (ректальных) суппозиториями способствуют более быстрому заживлению кожных рубцов, уменьшению частоты рецидивов. Экзофитные формы ПВИ могут возникать на фоне герпетических высыпаний или у женщин — носительниц ВПГ, а также при хламидиозе или наличии других инфекций. В связи с этим рекомендуется проведение предварительного обследования женщин, а в случае выявления инфекций — проведение этиотропной терапии с последующим восстановлением микробиоценоза влагалища, что дает хорошие результаты лечения. По данным Г.Г. Анташян (2010), при комплексном лечении экзофитных форм ПВИ

отмечается достоверное снижение частоты проведения деструктивных процедур, а также увеличение межрецидивных интервалов.

Помимо комплексной терапии, препарат может применяться и в монотерапии локальных (необширных) проявлений ПВИ (плоская кондилома). Эффективно применение панавира при лечении герпетических поражений кожи и слизистых оболочек, а также вирусоносительства.

Т.В. Кузовковой и соавт. (2005) при лечении пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом было выявлено статистически достоверное повышение относительного и абсолютного показателя CD16<sup>+</sup>-клеток, индекса CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, увеличение количества лейкоцитов и иммуноглобулинов класса М. У 77,8% пациентов сроки ремиссии увеличились с 4 до 12 мес и у 22,2% пациентов — с 3 до 6 мес, что свидетельствует об эффективности панавира.

В проведенном Редькиным и соавт. исследовании (2007) по изучению динамики иммунологических показателей и цитокинов крови при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С отмечено иммунокорректирующее и противовоспалительное действие панавира.

В результате проведенных исследований было выявлено, что в терапевтических дозах панавир переносится хорошо. Клинические испытания также показали отсутствие мутагенного, тератогенного, канцерогенного, алергизирующего и эмбриотоксического действий препарата при наличии слабого цитотоксического и антипролиферативного эффектов.

Панавир с осторожностью следует назначать пациентам, страдающим аллергией, больным с серьезной патологией почек и селезенки, детям до 12 лет. Безопасность использования панавира в



период беременности и лактации изучена не до конца, но в экспериментальных исследованиях на животных негативного влияния на репродуктивную функцию и развитие плода не установлено.

Для лечения заболеваний, вызванных вирусами, рекомендуется внутривенное введение панавира, при этом терапевтическая доза препарата составляет 200 мкг действующего вещества. Кратность введения и длительность лечения зависят от возбудителя заболевания.

Для лечения цитомегаловирусной и ПВИ панавир применяют трехкратно в течение 1-й недели с интервалом 48 ч и двукратно в течение 2-й недели с интервалом 72 ч.

Для лечения герпес-вирусных инфекций и клещевого энцефалита препарат применяют двукратно с интервалом 48 или 24 ч. При необходимости курс лечения повторяют через 1 мес. Возможно применение панавира в форме суппозитория ректально двукратно с интервалом 48 или 24 ч, с возможным повтором курса лечения через 1 мес. В случае лечения цитомегаловирусной инфекции и ПВИ суппозитории вводят трижды в течение первой недели лечения с интервалом 48 ч и дважды с интервалом 72 ч в течение второй недели.

Возможно интравагинальное введение суппозитория при лечении ПВИ-ассоциированной патологии шейки матки или ВПГ-инфицировании, при этом рекомендуемая длительность лечения составляет 5 дней. Для лечения экзофитных кондилом рекомендуется нанесение панавир-геля тонким слоем на пораженные участки кожи и/или слизистых оболочек 5 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 4–5 дней, при необходимости курс лечения может быть продлен до 10 дней.

Результаты проведенных исследований убедительно доказали, что противовирусный препарат панавир — эффективное средство при лечении больных с цитомегаловирусной инфекцией, ВПГ, клещевым энцефалитом и некоторыми другими вирусными инфекциями. Препарат может применяться в случае подготовки к беременности женщин с отягощенным анамнезом, с хронической, недавно перенесенной острой или обострением вирусной инфекции, в том числе цитомегаловирусной инфекции, а также женщинами у которых диагностировано нарушение интерферонового статуса. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения терапевтических свойств препарата панавир в отношении герпес-вирусных инфекций. Поиск натуральных природных фармакологических агентов и анализ механизмов их действия представляются весьма актуальными для создания не только новых лекарственных средств при герпес-вирусных инфекциях, но и в целом для нового поколения противовирусных препаратов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Антащян Г.Г. Комплексное лечение заболеваний гениталий, вызванных вирусом папилломы человека // *Врач*. — 2010. — № 10. — С. 62–65.

Букринская А.Г. Вирусология. — М: Медицина, 1986. — 336 с.

Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. Клещевые энцефалиты Евразии. — Новосибирск: Наука, 2002. — 438 с.

Дерябин П.Г. и др. Действие панавира на экспериментальную инфекцию, вызванную вирусом гепатита С в культуре клеток // *Инфекции, передаваемые половым путем*. — 2003. — № 3. — С. 31–33.

Жданов В.М., Гайдамович С.Я. Вирусология. — М., 1996. — 480 с.

Зинченко А.И., Паруль Д.А. Основы молекулярной биологии вирусов и антивирусной терапии // Паруль. Минск: Высш. шк. — 2005. — 208 с.

Климова Р.Р. и др. Влияние препарата Панавир на течение герпес-вирусных инфекций *in vitro* // Вестник дерматологии и венерологии. — 2005. — № 6. — С. 52–56.

Кузовкова Т.В. и др. Терапия и профилактика рецидивов при тяжелом лечении генитальной герпес-вирусной инфекции // Клиническая дерматология и венерология. — 2005. — № 2. — С. 26–28.

Кунгуров Н.В. и др. Опыт работы Уральского противогерпетического центра // Российский журнал кожных и венерических болезней 2001. — № 6. — С. 59–63.

Масюкова С.А. и др. Клиническое изучение эффектов препарата «Панавир» при лечении генитального герпеса // Вестн. последипломн. Мед. Образования. — 2002. — № 4. — С. 14–16.

Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Гинекология. — 2007. — Т. 9. — № 1.

Панавир в лечении вирусных инфекций. Сборник под ред. проф. Сергиенко В.И. — М., 2005. — С. 51–86.

Попонина А.М. Панавир — новое этиотропное лечение клещевого энцефалита // В сборнике статей по материалам 67-й Международной научной студенческой конференции им. Н.И. Пирогова / Под ред. проф. В.В. Новицкого, д-ра мед. наук Л.М. Огородовой. — Томск, 2008. — 477 с.

Прокопенко Е.И. Вирусные инфекции и трансплантация почки (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. — 2003. — Т. 5. — № 2.

Редькин Ю.В., Дронь Е.В. Иммунный и цитокиновый статус у больных хроническим вирусным гепатитом с использованием противовирусного средства Панавир и иммуномодулятора Галавит // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6. — № 1. — С. 40–46.

Титов Л.П., Казак Н.Ф., Канашкова Т.А. и др. Вирусология (характеристика возбудителей, патогенез и диагностика вирусных инфекций), Минск: БГМУ, 2003. — 76 с.

Шульженко А.Е. Клиническая эффективность и безопасность применения полиоксидония в лечении хронической рецидивирующей инфекции, вызванной вирусами простого герпеса. // Иммунология. — 2002. — № 6. — С. 349–351.

Adler S.P. Screening for cytomegalovirus during pregnancy // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. — 2011. — P. 1–9.

Bedard J. et al. Comparative study of the anti-human cytomegalovirus activities and toxicities of a tetrahydrofuran phosphonate analogue of guanosine and cidofovir // *J. Antimicrob Agents. Chemother.* — 1999. — № 43. — P. 557–567.

Cannon M.J. et al. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection // *Rev Med Virol.* — 2010. — V. 20. — N. 4. — P. 202–213.

Dunkelberger J.R., Song W.C. Role and mechanism of action of complement in regulating T cell immunity // *Mol. Immunol.* — 2010. — V. 47. — N. 13. — P. 2176–2186.

Feldman D.M. et al. Toxoplasmosis, parvovirus, and cytomegalovirus in pregnancy // *Clin. Lab M.* — 2010. Sep. — 30(3). — P. 709–720.

Kak V. et al. Immunotherapies in infectious diseases // *Med. Clin. North. Am.* — 2012. — 6(3). — P. 455–474.

Nelson C.T., Demmler G.J. Cytomegalovirus infection in the pregnant mother, fetus and newborn infant // *Clin. Perinatol.* — 1997. — V. 24. — № 1. — P. 151–160.

Nordoy I. et al. Chemokines and soluble adhesion molecules in renal transplant recipients with cytomegalovirus infection // *Clin. Exp. Immunol.* — 2000. — V. 120. — № 2. — P. 333–337.

Rafailidis P.I. et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review // *Virol J.* — 2008. — V. 27. — № 5. — P. 47.

Revello M.G., Gerna G. Human cytomegalovirus tropism for endothelial/epithelial cells: scientific background and clinical implications // *Rev. Med. Virol.* — 2010 May. — V. 20. — № 3. — P. 136–155.

Stone S.F. et al. Cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+ T cells in individuals with HIV infection: correlation with protection from CMV disease // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2006 Apr. — V. 57. — № 4. — P. 585–588.

van den Berg A.P. et al. Cytomegalovirus antigenemia as a useful marker of symptomatic cytomegalovirus infection after renal transplantation — a report of 130 consecutive patients // *Transplantation.* — 1989. — T. 48. — P. 991–996.

Verma S., Benedict C.A. Sources and signals regulating type I interferon production: lessons learned from cytomegalovirus // *J. Interferon. Cytokine Res.* — 2011 Feb. — V. 31. — № 2. — P. 211–218.

Yinon Y. et al. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2010 Nov. — V. 65. — № 11. — P. 736–743.

# УРЕАПЛАЗМЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ И НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

---

*Прилепская В.Н., Фофанова И.Ю.*

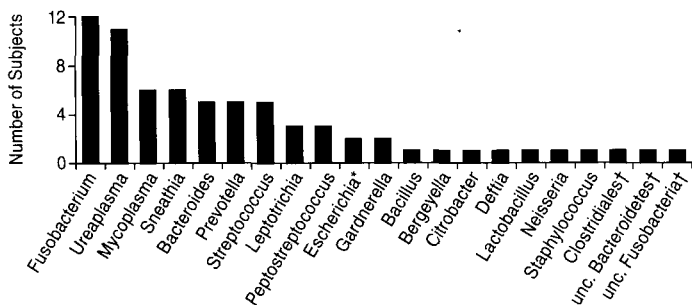
Проблема охраны здоровья матери и ребенка рассматривается как важнейшая часть здравоохранения, имеющая первостепенное значение для формирования здорового поколения, т.е. потенциала страны. Одно из первых мест среди проблем практического акушерства занимает проблема невынашивания беременности.

В настоящее время общепризнано, что инфекционный фактор является ведущей причиной прерывания беременности: спорадического, привычного выкидыша, преждевременных родов. Согласно данным последнего опубликованного (2013) мета-анализа, основанного на анализе 4712 научных статей и охватывающего период 1960–2013 гг., убедительно показано, что инфекционный процесс у матери напрямую влияет на развитие осложнений беременности, частоту и сроки преждевременных родов, перинатальную заболеваемость, раннюю детскую заболеваемость и развитие отдаленных осложнений у детей. Известно также, что проблему невынашивания сложно решать непосредственно в течение беременности, поскольку для эффективного лечения необходимо знать причины и глубоко понимать патогенез тех нарушений, которые ведут к прерыванию беременности.

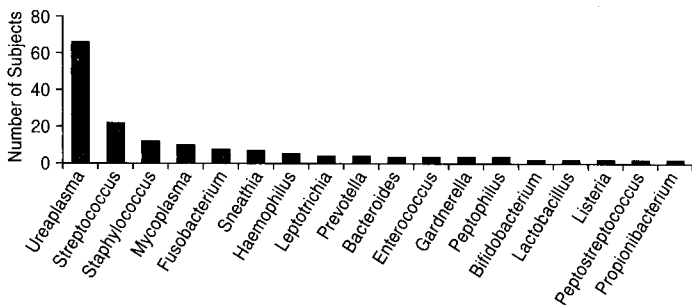
По мнению большинства исследователей, при невынашивании беременности наиболее часто опре-

деляются ассоциации условно-патогенных микроорганизмов: урогенитальные микоплазмы (*Ureaplasma* spp., *M. hominis*) и аэробно-анаэробные штаммы, которые также определяются при хроническом эндометрите, гистологическом и клиническом хорио-амнионите.

Одними из условно-патогенных микроорганизмов, которые интенсивно изучаются исследователями разных специальностей в последние десятилетия, являются урогенитальные микоплазмы. По данным разных авторов, частота выделения уреаплазменной инфекции во влагалище при угрожающем выкидыше составляет 46–60%, неразвивающейся беременности — 35–40%, угрожающих преждевременных родах — 33–62%. Демонстративными являются данные D. DiGiulio (2012), объединившего результаты исследований ряда авторов по изучению состава микроорганизмов в амниотической жидкости при преждевременных родах (рис. 8, 9).



**Рис. 8.** Распространенность микроорганизмов, определяемых в амниотической жидкости при преждевременных родах с интактными плодными оболочками (Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2012. — Vol. 17, Issue 1, P. 2–11, February 2012).



**Рис. 9.** Распространенность микроорганизмов, определяемых в амниотической жидкости при преждевременных родах и преждевременном излитии вод (Seminars in Fetal & Neonatal Medicine Volume 17, Issue 1, P. 2–11, February 2012)

Как видно на рис. 8 и 9, наиболее часто определяемыми микроорганизмами (более 60% случаев) при преждевременных родах являлись уреаплазмы, особенно при преждевременных родах, сопровождающихся преждевременным излитием околоплодных вод.

В связи со значительной ролью в развитии патологических процессов в акушерстве и гинекологии, высокой частотой рецидивирования заболеваний вопросы терапии воспалительных процессов, ассоциированных с урогенитальными микоплазмами, повсеместно привлекают внимание ученых. В частности, исследования, проведенные в течение последних лет в разных странах, показали, что наибольшая чувствительность уреаплазм, выделенных от гинекологических пациенток и от беременных, отмечается к доксициклину, джозамицину, кларитромицину. Однако, несмотря на то что антибактериальная терапия при преждевременных родах является практически стандартной практикой, до настоящего времени нет единого мнения относительно:

- 1) выбора препарата для лечения уреоплазменной инфекции при беременности;
- 2) сроков назначения препарата;
- 3) показаний для назначения антибактериальной терапии при уреоплазменной инфекции при беременности.

### **Цели исследования**

1. Изучение частоты выявления *Ur. urealyticum* у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и без такового.
2. Определение эффективности джозамицина при лечении уреоплазменной инфекции вне и во время беременности.
3. Сравнение течения и исхода беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и в контрольной группе после лечения уреоплазменной инфекции в предгравидарном периоде.
4. Оценка приемлемости джозамицина и частоты возникновения побочных реакций при его применении.

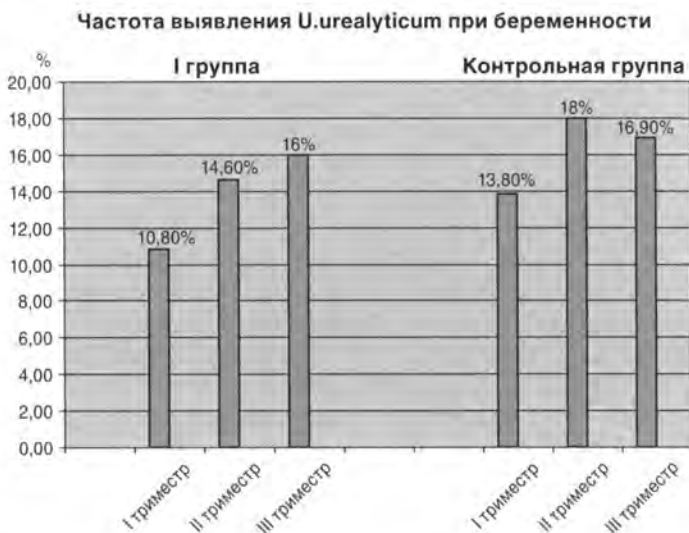
**Материалы и методы исследования.** Нами было обследовано 273 женщины фертильного возраста (средний возраст  $26 \pm 3,4$  года). Из них 162 пациентки (1-я группа) имели в анамнезе невынашивание беременности (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды); контрольную группу составили 110 первобеременных в I триместре беременности, не имеющих репродуктивных потерь. Методом выявления уреоплазменной инфекции являлся метод PCR-real-time.

**Результаты исследования.** При обследовании пациенток в предгравидарном периоде было выявлено, что частота выявления *Ur. urealyticum* у женщин I группы составила 72,2% ( $n = 117$ ), тогда как в контрольной группе — 13,6% ( $n = 15$ ) ( $p \leq 0,01$ ). Всем



пациенткам с выявленной уреаплазменной инфекцией до беременности было проведено антибактериальное лечение совместно с половыми партнерами препаратом джозамицин по стандартной методике (500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней). Контроль излеченности проводился обоим половым партнерам не ранее 3 нед после окончания курса терапии. При контрольном исследовании частота выявления *Ur. urealyticum* в 1-й группе составила 10,5% ( $n = 17$ ), т.е. уровень элиминации уреаплазм составил 85,5%. В дальнейшем у всех пациенток наступила беременность, протекавшая под нашим наблюдением.

В течение беременности в обеих группах проводилось определение *Ur. urealyticum* во влагалище в I, II и III триместрах беременности (рис. 10).



**Рис. 10.** Частота определения *Ur. urealyticum* в течение беременности в двух группах пациенток.

Как видно на рис. 10, частота выявления *Ur. urealyticum* в течение беременности в обеих группах практически не отличалась и составляла 10–13,8% в I триместре и до 17% в III триместре беременности.

Анализ течения беременности в двух группах пациенток показал, что нормальное течение беременности было в 82,3% случаев в 1-й группе и 89,2% в группе контроля. При этом частота угрожающего выкидыша в I триместре беременности и угрожающих преждевременных родов в группе с невынашиванием беременности в анамнезе была достоверно выше, чем в контрольной табл. 8.

**Таблица 8.** Течение беременности в двух группах беременных

Осложнения беременности	I группа, %	Контрольная группа, %
Угрожающий выкидыш	10,4*	5,4*
Угрожающие преждевременные роды	6,4*	2,8*
Плацентарная недостаточность	1,8	0,9
Гипотрофия	1,2	0,9

Примечание. \* —  $p \leq 0,01$ .

Учитывая наличие угрозы прерывания беременности во II триместре беременности у пациенток с выявленной уреоплазменной инфекцией, в 1-й группе беременных в 31 случае (19,1%) был проведен повторный курс антибактериальной терапии джозамицином по стандартной схеме в сроках беременности 17–18 нед. Показаниями служили наличие угрозы прерывания беременности на фоне наличия *Ur. urealyticum* и лабораторных маркеров воспалительной реакции (лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение уровня фибриногена, агрегации тромбоцитов, изменения показателей  $\beta$ -ХГ,  $\alpha$ -ФР, наличие уль-

тразвуковых маркеров интраамниального воспаления). После проведения антибактериальной терапии отмечалось выраженное снижение частоты и степени выраженности угрозы прерывания беременности. Частота побочных реакций в виде легкой тошноты составила 3,5%.

Исход беременности в двух группах беременных практически не различался: своевременные роды — 95,7% и 96,4%, преждевременные роды (34–36 нед) — 2,4% и 1,8%, самопроизвольный выкидыш — 1,9% и 1,8% соответственно. Частота кесарева сечения составила 19,8% и 11,8% соответственно, что, с нашей точки зрения, было обусловлено отягощенным акушерским анамнезом в 1-й группе. Масса новорожденных и оценка по шкале Апгар также не отличались в обеих группах и составили  $3162 \pm 715$  г и  $3427 \pm 426$  г и  $7,9 \pm 0,63$  и  $8,1 \pm 0,21$  балла соответственно ( $p \geq 0,05$ ).

### Обсуждение результатов

Несмотря на многочисленные работы по изучению влияния уреоплазм на течение и исход беременности, до настоящего времени нет единого мнения относительно тактики ведения беременности у этой группы беременных. Это связано с различными причинами. Во-первых, не ясно, почему, являясь условно-патогенными микроорганизмами, уреоплазмы лишь у некоторых беременных вызывают интраамниальное воспаление, приводящее к прерыванию беременности. Известно, что *Ureaplasma spp.* в ряде случаев могут длительно колонизировать хориодецидуальное пространство, не вызывая воспалительную реакцию, проявляя низкий уровень патогенности. В то же время, интраамниальная локализация *Ureaplasma spp.* может вызвать сильную воспалительную реакцию в амниотической полости с развитием хориоамнионита, плацентита, вплоть до

системной воспалительной реакции со стороны матери. Существует мнение, что именно интраамниальная локализация уреоплазм приводит к мощному воспалительному ответу, а не только влагалитическая колонизация ими. Однако не известно, почему эти микроорганизмы проникают в амниотическую полость только у некоторых женщин. Значительное число исследователей подчеркивают важное значение особенностей и характера ответных реакций макроорганизма в ответ на инфицирование. Однако эти исследования в основном касаются изучения уровня выделения различных провоспалительных белков и цитокинов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при интраамниальном воспалении, вызванном уреоплазмами, выделение IL-6, IL-8, IL-10, BDNF, GM-CSF, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MMP-9, NT-3 и TREM-1 в амниотической жидкости сопоставимо с таковым при кокково-бациллярном инфицировании. Однако последние исследования показали, что характер и выраженность интраамниального воспаления значительно различаются в зависимости от гестационного срока (до и после 32 нед беременности) — с более выраженным воспалительным ответом до 32 нед беременности. Показано также, что основной фактор вирулентности уреоплазм *multiple banded antigen* (МВА) изменяет свой размер с течением беременности, что коррелирует с выраженностью воспалительного процесса.

Данные научных исследований диктуют необходимость поиска и проведения превентивных мер, направленных на прогнозирование и предотвращение воспалительного процесса при беременности. С нашей точки зрения, своевременный активный поиск маркеров воспалительного ответа и проведение антибактериальной терапии до развития выраженного воспаления, приводящего к прерыванию бере-

менности, являются наиболее продуктивными и перспективными с практической точки зрения. По нашим данным, наиболее оптимальным является клинико-лабораторное обследование в 17–18 нед беременности (начало второго витка плацентации) с проведением антибактериальной терапии при выявлении маркеров воспалительного ответа (лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение уровня фибриногена, агрегации тромбоцитов, изменения показателей  $\beta$ -ХГ,  $\alpha$ -ФР, наличие ультразвуковых маркеров интраамниального воспаления) в эти же сроки. Своевременное проведение оценки и, при необходимости, антибактериальной терапии позволило сохранить беременность у всех женщин с последующим родоразрешением живыми новорожденными. Препаратом выбора для проведения антибактериальной терапии в нашей работе являлся джозамицин. Это обусловлено не только достаточно широким спектром его действия, но и тем, что, являясь макролидом, джозамицин — бактериостатический препарат, который в отличие от бактерицидных препаратов не приводит к разрушению микроорганизмов и выделению эндотоксинов, что достаточно важно при беременности.

## Заключение

Полученные результаты позволяют заключить, что частота выявления *Ur. urealyticum* в группе женщин с невынашиванием беременности в анамнезе является достаточно высокой и составляет 72,8% по сравнению с группой контроля (13,8%). Проведение антибактериальной терапии пациенткам в предгравидарном периоде позволило достичь элиминации *Ur. urealyticum* в 85,5% случаев. К моменту наступления беременности уреаплазменная инфек-

ция выявлялась в 1-й группе беременных в 10,8% случаев, что статистически не отличалось от контрольной группы (13,8%). Несмотря на то что число пациенток в нормальным течением беременности достоверно не различалось в двух группах, в 1-й группе беременных число беременных с явлениями угрозы прерывания беременности было достоверно выше, чем в контрольной, что, с нашей точки зрения связано с явлениями хронического эндометрита, субклинического хориоамнионита, начиная с ранних сроков беременности. Проведенная своевременная этиопатогенетическая антибактериальная терапия препаратом джозамицин 17–18 нед беременности позволила предотвратить выраженный воспалительный процесс и пролонгировать беременность до срока своевременных родов. Проведение антибактериальной терапии именно в эти сроки обусловлено сроками начала второй волны инвазии трофобласта и наибольшим эффектом от проводимой терапии по сравнению с более поздними сроками беременности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Актуальные проблемы невынашивания беременности. Руководство для практических врачей. — М., 2009. — 561 с.

Chan G.J., Lee A., Baqui A.H. et al. Risk of Early-Onset Neonatal Infection with Maternal Infection or Colonization: A Global Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS Med. — Vol. 10, № 8. — e1001502.

Akila Subramaniam, Adi Abramovici, William W. Andrews, Alan T. Tita; Dis Obstet Gynecol. 2012; (2012): Article ID 157159. 12 pages. Antimicrobials for Preterm Birth Prevention: An Overview. PLoS One. 2013; 8(3): e60399.

Marian Kacerovsky, Peter Celec, Barbora Vlkova, 3 Kristin Skogstrand, David M. Hougaard, 4 Teresa Cobo, Bo Jacobsson- Amniotic Fluid Protein Profiles of Intraamniotic Inflamma-

tory Response to *Ureaplasma* spp. and Other Bacteria. ; J Clin Microbiol. 2006 January; 44(1): 51–55.

Soromon Kataoka, Takashi Yamada, Kazutoshi Chou, Ryutaro Nishida, Mamoru Morikawa, Mashiho Minami, Hideto Yamada, Noriaki Sakuragi, and Hisanori Minakami J Clin Microbiol. 2006 January; 44(1): 51–55. Association between Preterm Birth and Vaginal Colonization by Mycoplasmas in Early Pregnancy.

Nigro G. et al. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. J. Matern Fetal Neonatal Med 2011 Aug; 24(8):983–9.

Joste N.E., Kundsinn R.B., Genest D.R. Histology and *Ureaplasma urealyticum* culture in 63 cases of first trimester abortion. Am J Clin Pathol. 1994; 102(6):729–732.

Goldenberg R.L., Andrews W.W., Goepfert A.R. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and vaginitis during the first trimester of pregnancy. BJOG. 2009 Sep; 116(10):1315–24

Kasper D.C., Mechtler T.P., Reischer G.H. et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010 Jun; 67(2):117–21. The bacterial load of *Ureaplasma parvum* in amniotic fluid is correlated with an increased intrauterine inflammatory response.

Ye L.L., Zhang B.Y., Cao W.L. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2004 Feb; 39(2):83–5. Relationship between the endocervical mycoplasma infection and spontaneous abortion due to early embryonic death.

Daniel B. DiGiulio. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, Volume 17, Issue 1, February 2012, Pages 2–11. Diversity of microbes in amniotic fluid.

Seong Jin Choi, Soon Deok Park, In Ho Jang, Young Uh, Anna Lee. Ann Lab Med. 2012 May; 32(3): 194–200. Ann Lab Med. 2012 May; 32(3): 194–200- The Prevalence of Vaginal Microorganisms in Pregnant Women with Preterm Labor and Preterm Birth.

De Francesco M.A., Caracciolo S., Bonfanti C., Manca N.J. Infect Chemother. 2012 Nov 29. [Epub ahead of print] Incidence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* isolated in Brescia, Italy, over 7 years.

Changtai Zhu, Jinming Liu, Yang Ling, Chunlei Dong, Tingting Wu, Xiaoyuan Yu, Yanfeng Hou, Liping Dong, Xiaowei Cheng; Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in Chinese

women with genital infectious diseases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012 May-Jun;78(3):406-7.

Krausse R., Schubert S. *In vitro* activities of tetracyclines, macrolides, fluoroquinolones and clindamycin against *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* ssp. isolated in Germany over 20 years. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Nov;16(11):1649-55.

Mehmet Refik Bayraktar, Ibrahim Halil Ozerol, Nilay Gucluer, Onder Celik. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women. *International Journal of Infectious Diseases* Volume 14, Issue 2, Pages e90-e95, February 2010.

Кубанова А.А. и др. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями // Клинические рекомендации. — М.: Деловой Экспресс, 2012. — 112 с.

Aaltonen R., Heikkinen J., Vahlberg T., Jensen J., Alanen A. (2007) Local inflammatory response in choriodecidua induced by *Ureaplasma urealyticum*. *BJOG* 114: 1432-1435.

Kacerovsky M., Pliskova L., Bolehovska R. et al. The microbial load with genital mycoplasmas correlated with the degree of histologic chorioamnionitis in preterm PPRM. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 205: 213.e1-e7.

Oh K.J., Lee K.A., Sohn Y.K. et al. Intraamniotic infection with genital mycoplasmas exhibits a more intense inflammatory response than intraamniotic infection with other microorganisms in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Sep;203(3):211.e1-8.

Maria von Chamier, Ayman Allam, Mary B. Brown, Mary K. Reinhard, Leticia Reyes. Host Genetic Background Impacts Disease Outcome During Intrauterine Infection with *Ureaplasma parvum*. *PLoS One.* 2012; 7(8): e44047.

Kacerovsky M., Celec P., Vlkova B. et al. Amniotic Fluid Protein Profiles of Intraamniotic Inflammatory Response to *Ureaplasma* spp. and Other Bacteria. *PLoS One.* 2013; 8(3): e60399.

Marian Kacerovsky, Ivana Musilova, Ali Khatibi, Kristin Skogstrand, David M. Hougaard, Vojtech Tambor, Jindrich Tosner, Bo Jacobsson. Intraamniotic inflammatory response to bacteria: analysis of multiple amniotic fluid proteins in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Oct;25(10):2014-9.

Robinson J.W., Dando S.J., Ilias Nitsos, John Newnham, Graeme R. Polglase, Suhas G. Kallapur, J. Jane Pillow, Boris



W. Kramer, Alan H. Jobe, Diane Payton, Christine L. Knox. *Ureaplasma parvum* Serovar 3 Multiple Banded Antigen Size Variation after Chronic Intra-Amniotic Infection / Colonization. PLoS One. 2013; 8(4): e62746.

# ВОПРОСЫ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

---

*Фофанова И.Ю., Короткова Н.А.*

Одно из наиболее частых осложнений в современном акушерстве — ВУИ. Под ВУИ плода и новорожденного подразумевают патологические состояния, формирующиеся под влиянием многих неблагоприятных факторов, ведущая роль среди которых принадлежит инфекционной патологии матери, связанной с ней внутриутробной колонизацией околоплодных вод, плаценты, плода и соответствующими изменениями иммунной и других систем новорожденного.

Многочисленные факторы риска ВУИ можно условно объединить в три группы. Первая группа — постоянные очаги инфекции у беременных — хронические заболевания органов дыхания, носоглотки, пищеварения, почек. Особое значение придается урогенитальным инфекциям и, в частности, ИППП. Ко второй группе относятся инфекционные осложнения беременности и, в частности, истмикоцервикальная недостаточность, ее хирургическая коррекция. В третью группу входят осложнения родов: острые респираторные вирусные инфекции в родах, длительный безводный промежуток, слабость родовой деятельности, затянувшиеся роды, многократные влагалищные исследования, акушерские операции.

Проблема ВУИ — одна из ведущих в акушерской практике в связи с высоким уровнем инфицирования беременных, рожениц и родильниц и непосредственным влиянием воспалительного процесса на развитие осложнений беременности, нарушения развития плода и рождения больного ребенка. Несмотря на многочисленные исследования во всем мире, до настоящего времени нет ясного понимания всех взаимосвязей между микроорганизмами, организмом беременной и плодом.

В настоящее время у 65–82% беременных женщин при исследовании материала мочеполовых путей выявляется разнообразная патогенная и условно-патогенная микрофлора (чаще ИППП), при этом в 80% случаев отмечается бессимптомное течение.

Наличие инфекции у матери служит фактором риска неблагоприятного исхода беременности и родов, но не всегда означает инфицирование плода. Показано, что около половины (45–55%) неблагоприятных исходов беременности связаны с инфекционным процессом. Однако, при наличии инфекции у матери современные методы диагностики позволяют определить инфицирование плода в 2–12% случаев. С другой стороны, данные статистики свидетельствуют о высокой частоте инфицирования у госпитализированных новорожденных: у доношенных — 50–60%, у недоношенных — 75–85%. По результатам вскрытий новорожденных, у 37,5% инфекционная патология стала основной причиной смерти, сопровождала или осложняла течение основного заболевания.

Доказано, что спектр акушерской и перинатальной патологии, связанной с внутриутробным инфицированием, очень широк: самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременности, отслойка хориона и плаценты, истмико-цервикальная недо-

статочность, преэклампсия, преждевременные роды, послеродовые эндометриты, недоношенность, гипотрофия, гипоксии, пороки развития плода, мертворождения, пери- и постнатальная заболеваемость и т.д. Кроме того, наряду с острым течением инфекции у плода и новорожденного может наблюдаться длительная персистенция возбудителя с формированием латентного, медленнотекущего хронического инфекционного процесса с развитием постнатальных заболеваний.

Данные метаанализа за 2012 г. (26 клинических исследований и 5 метаанализов за 1990–2011 гг.) свидетельствуют о том, что спонтанные преждевременные роды составляют 65–85% всех преждевременных родов и строго связаны с инфекционным фактором, являясь причиной и определяя 75% перинатальной смертности и до 50% долговременных психоневрологических и других соматических нарушений у детей.

Под ВУИ понимают процесс внутриутробного проникновения микроорганизмов к плоду, при котором отсутствуют признаки инфекционной болезни плода. Диагноз внутриутробного инфицирования у новорожденного устанавливают на основании выделения возбудителя из клеток крови, спинномозговой жидкости и других источников, выявления антител IgM и низкоактивных антител IgG на патоген в пуповинной крови.

Внутриутробное инфицирование не означает неизбежного развития инфекционного заболевания. Для выявления ВУИ необходимо наличие данных лабораторного исследования в сочетании с клинической картиной инфекционного заболевания.

Под внутриутробной инфекцией подразумевают процесс распространения инфекционных агентов в организме плода и вызванные ими морфофункцио-

нальные нарушения различных органов и систем, характерные для инфекционной болезни, возникшей анте- или интранатально и выявляемой пренатально или после рождения.

Возможный спектр возбудителей внутриутробной инфекции весьма разнообразен и широк. Это бактерии, грибы, простейшие, микоплазмы, хламидии, вирусы. Чаще всего наблюдается сочетание возбудителей — бактериально-вирусная смешанная инфекция.

Принимая во внимание, что источником инфекции для плода всегда становится его мать, выделяют следующие факторы риска внутриутробных инфекций:

- острые инфекции во время беременности;
- хронические очаги инфекции в организме матери (в том числе наличие воспалительных заболеваний органов малого таза, урогенитальные инфекции);
- первичное инфицирование во время беременности и активация персистирующей хронической инфекции;
- повышение проницаемости плацентарного барьера во II и III триместрах беременности при наличии инфекционных очагов у матери;
- истмико-цервикальная недостаточность;
- инвазивные вмешательства во время беременности при наличии инфекции в материнском организме;
- нарушение целостности плодных оболочек;
- наличие вторичного иммунодефицита (сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, микозы).

Основные пути проникновения и распространения инфекционного агента — восходящий, нисходящий, гематогенный.

Восходящий путь проникновения инфекции характерен для ИППП и условно-патогенных микроорганизмов. Этот путь инфицирования самый частый, когда инфекты проникают из нижних отделов половых путей (влагалище, шейный канал) непосредственно в полость матки, к плоду или к плодным оболочкам, далее в околоплодные воды. Характерно, что инфекционные поражения влагалища в 80% случаев протекают бессимптомно. Стоимость лечения бактериального вагиноз-ассоциированных осложнений беременности в США ежегодно составляет около 1 миллиарда долларов. В I триместре беременности восходящая инфекция может вызвать острый или латентный эндометрит, приводя к самопроизвольным выкидышам, отслойке хориона. В ряде случаев плодное яйцо подвергается иммунному отторжению, приводя к неразвивающейся беременности. Во II и III триместре восходящая инфекция может приводить к инфицированию плодных оболочек, околоплодных вод, хориоамниониту, инфицированию плода. Клиническими проявлениями служат угроза прерывания, истмико-цервикальная недостаточность, многоводие, маловодие, плацентарная недостаточность, задержка развития плода, пороки развития плода. Однако наибольшую проблему представляют субклинические формы хориоамнионита, которые в результате приводят к тем же осложнениям, но сложны в диагностике.

Нисходящий путь происходит при наличии воспалительного очага в брюшной полости (хронический аппендицит, холецистит) или в придатках матки (аднексит, сактосальпинкс, абсцесс яичника). Через маточные трубы бактерии проникают в полость матки, вызывая тотальное воспаление тканей матери, плаценты и плода.

Гематогенный путь возникает при наличии в крови матери инфектов, что приводит к плацентиту, хорионамниониту, фунизиту, генерализации инфекции у плода.

Общие характерные черты инфекционно-воспалительных процессов при беременности:

- частое протекание в латентной или субклинической форме, что затрудняет своевременную диагностику и терапию;
- возможность активации процесса при любом нарушении гомеостаза беременной;
- невозможность прогнозирования состояния плода, новорожденного.

Большое количество исследований посвящено изучению вопроса о том, какие же микроорганизмы наиболее часто приводят к внутриутробным инфекциям. Сложность представляет диагностика, поскольку интраамниальная инфекция вызывается в основном облигатно и факультативно-анаэробными микроорганизмами и только культуральное исследование не всегда дает возможность адекватной оценки. В большинстве случаев выявляют полимикробные ассоциации, среди которых преобладают генитальные микоплазмы, анаэробы, стрептококки группы В, гарднереллы, грамотрицательные палочки, *E. coli*. Безусловно, большое значение для оценки результатов исследований имеет качество и уровень лабораторных исследований. По данным Watts и соавт. ошибки (большой частью ложноотрицательные результаты) при микробиологическом исследовании могут достигать 40%.

По данным, представленным на XX Европейском конгрессе акушеров-гинекологов (2008), при невынашивании беременности, преждевременном излитии околоплодных вод чаще всего выделяют условно-патогенные микроорганизмы: *U. urealyticum*, мико-

плазмы, фузобактерии. Отмечено, что эти микроорганизмы могут быть триггером одной трети преждевременных родов и одной трети случаев преждевременного излития вод при недоношенной беременности. При этом клинические или субклинические формы хориоамнионита выявляются в 50% случаев преждевременных родов.

Исследования последних лет, проведенные с применением современной методики PCR-real-time, позволили приблизиться к ответу на вопрос, какие же микроорганизмы наиболее часто определяют в амниотической жидкости при интраамниальном воспалении. Установлено, что преимущественно выделяемыми являются *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, пептострептококки, энтеро- и фузобактерии, бактероиды. Микоплазмы также наиболее часто определяют в плацентарной ткани и оболочках при гистологическом, субклиническом и клиническом хориоамнионите. Кроме того, по данным R.L. Goldenberg *Ureaplasma urealyticum* и /или *Mycoplasma hominis* определяются в крови и спинномозговой жидкости в 23% у недоношенных новорожденных при спонтанных преждевременных родах в 24–32 нед (при индуцированных 3,2%) (34,7% versus 3,2%,  $P < 0,001$ ).

Принципиален тот факт, что как при инфицировании только микоплазмами, так и в сочетании с бактериальными агентами в амниотической жидкости определяется высокий уровень белков воспаления (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, адипонектин, С-реактивный белок, IFN- $\gamma$ , лептин, MMP-9, TNF- $\alpha$  и др.), что определяет развитие последующего воспалительного каскада и развития осложнений беременности. Накапливаются данные о влиянии воспаления на ремоделирование шейки матки. Установлено, что при доношенной беременности и своев-



ременных родах основной причиной выделения ММР-9 цервикальными фибробластами, приводящей к деградации коллагена в шейке матки, является падение уровня прогестерона перед родами, тогда как при недоношенной беременности и ВУИ источником выделения ММР-9 являются макрофаги (амниона, эндоцервикса).

Диагностика внутриутробных инфекций основывается на оценке клинических признаков, лабораторных данных и результатах функциональных методов обследования. Выраженные клинические признаки внутриутробной инфекции при внутриутробном инфицировании встречаются в 10–12% случаев, в остальных случаях отмечается бессимптомное течение.

К лабораторным методам обследования относятся:

- бактериоскопическое исследование вагинального мазка (повышенное содержание лейкоцитов, кокковая флора, признаки дисбиоза);
- культуральное исследование цервикального и вагинального содержимого;
- PCR-диагностика с целью выявления гонореи, хламидий, микоплазм, вирусов;
- метод PCR-real-time с целью количественной оценки урогенитальных микоплазм, факультативных и облигатных анаэробов;
- исследование системы гемостаза (уровень фибриногена, агрегации тромбоцитов, растворимых комплексов мономеров фибрина, продуктов деградации фибрина);
- исследование клинического анализа крови (лейкоцитоз, ускорение скорости оседания эритроцитов, лимфопения, палочкоядерный сдвиг);
- определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови;

- выявление аутоиммунных антител (антитела к фосфолипидам, в хорионическом гонадотропине).

Косвенный признак внутриутробного инфицирования — изменение показателей генетических маркеров  $\beta$ -ХГ, Э<sub>3</sub>.

Ультразвуковой метод исследования позволяет выявить следующие изменения, характерные для внутриутробной инфекции:

- деформация плодного яйца, отслойка, гипоплазия хориона;
- изменение толщины и структуры плаценты;
- много- или маловодие, наличие взвеси в водах;
- пороки развития плода;
- кисты желудочковых сплетений плода, гидроцефалия;
- задержка развития плода;
- пиелэктазия, гепатоспленомегалия, расширение петель кишечника плода;
- фиброзные включения на створках клапанов сердца плода;
- неиммунная водянка плода;
- прогрессирующее укорочение шейки матки, истмико-цервикальная недостаточность.

При доплерометрии при ВУИ возможно изменение кровотока как маточно-плацентарного, так и кровотока в пуповине (ускорение или замедление). Применение компьютерной томографии позволяет выявить признаки внутриутробной гипоксии плода.

## Лечение

Лечение ВУИ следует проводить с учетом выявленного возбудителя и данных клинико-лабораторного обследования.

В I триместре беременности в случае развития острой инфекции ВПГ и цитомегаловирусной, заболевания краснухой или токсоплазмозом показано прерывание беременности.

При выявлении урогенитального хламидиоза, гонореи, трихомониаза этиопатогенетическое лечение следует проводить во II триместре, а при выявлении кандидоза, бактериального вагиноза необходимо дообследование и коррекция микробиоценоза влагалища препаратами для местного применения (сертаконазол, эконазол, клиндамицин, метранидазол, клотримазол, вагинорм-С вагинально) Целесообразно проведение антиоксидантной (витамин Е, лимонгар, эссенциале), метаболической (актовегин, хофитол, магне В<sub>6</sub>) терапии с целью профилактики и коррекции плацентарной недостаточности.

При выявлении клинико-лабораторных признаков ВУИ лечение наиболее целесообразно начинать со сроков беременности 17–19 нед (до начала второй волны инвазии плаценты), что способствует снижению уровня воспаления в плацентарной системе, нормализации ее функции, профилактике плацентарной недостаточности угрозы прерывания беременности.

Выбор препарата для лечения ВУИ следует проводить с учетом выявленного возбудителя, при этом не оказывающего эмбриотоксического действия и неопасного для плода.

При выявлении грамположительной и грамотрицательной инфекции используются препараты пенициллинового ряда (с ингибиторами бета-лактамаз) и цефалоспорины в стандартных общепринятых дозировках в течение 7–9 дней. Противопоказания — гиперчувствительность, заболевания крови, печеночная недостаточность.

Название	Доза	Курс, дни
Амоксициллин	500–600 мг × 2 раза в сутки	7–9
Амоксициллин/ клавулановая кислота	Таблетки диспергируемые 1000 мг × 2 раза в сутки в/в 1 г × 2 раза в сутки	5–10
Цефазолин	в/в, в/м 1 г × 2 раза в сутки	7–10
Цефуроксим	в/м 1,5 г × 3 раза в сутки	7–9
Цефаклор	Таблетка 0,5 г × 2 раза в сутки	7–9
Цефиксим	Таблетки диспергируемые 400 мг × 1 раз в сутки	7–10
Цефотаксим	в/в, в/м 1 г × 2 раза в сут- ки	7–9
Цефтриаксон	в/в 2 г × 1 раз в сутки	7–9

Наличие хламидийной, микоплазменной инфекции определяет применение препаратов группы макролидов, которые оказывают бактериостатическое действие и на большинство грамположительных и грамотрицательных бактерий. Эти препараты обладают свойством проникновения и накопления в фагоцитах с последующим освобождением препарата в очаге инфекции. Современный макролид, разрешенный к применению при беременности — джозамицин. Джозамицин (Вильпрафен) применяют по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Обладая широким спектром действия, высокой комплаентностью применения, низкой частотой развития резистентности микроорганизмов, джозамицин на современном этапе относится к препаратам первой линии при выявлении атипичных возбудителей при ВУИ.

В комплексную этиопатогенетическую терапию целесообразно включение метаболической, антиоксидантной терапии и препаратов магния, так как

воспалительный процесс развивается на фоне и сопровождается усугублением магнийдефицитного состояния.

## **Профилактика внутриутробных инфекций**

Основной метод профилактики внутриутробного инфицирования — преконцепционная подготовка, санация очагов инфекции, лечение урогенитальной инфекции у половых партнеров.

## **Заключение**

Проблема внутриутробного инфицирования до настоящего времени далека от решения, несмотря на достижения и развитие методов диагностики, фармакологии и т.п. Нет окончательных ответов на многие вопросы, важные для клиницистов: всегда ли нужно лечить выявленную урогенитальную инфекцию, особенно в I триместре беременности? От чего зависит проникновение инфекции к плоду и в какие сроки беременности это наиболее вероятно? Каковы результаты терапии в различные триместры беременности? Каковы и насколько верны диагностические методы в прогностическом плане? Какова патфизиология воспаления при беременности и от чего зависит выраженность воспалительного ответа? Доказательством этого служит отсутствие отрицательной динамики в уровне осложнений беременности, ассоциированных с внутриутробной инфекцией как в России, так и за рубежом.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

Акушерство. Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой, М., 2009.

Руководство по акушерству: Учебное пособие / И.С. Сидорова, В.И. Кулаков, И.О. Макаров. — М.: Медицина, 2006.

Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. — М., 2011.

Сидельникова В.М. Инфекция как фактор риска невынашивания беременности // Гинекология. — 2008. — Т. 10. — № 5. — С. 28–30.

Cobo T. et al. Intra-Amniotic Inflammatory Response in Subgroups of Women with Preterm Prelabor Rupture of the Membranes // PLoS One. — 2012. — № 7 (8). — e43677.

Goldenberg R.L., Andrews W.W., Goepfert A.R. et al. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis cultures in very preterm newborn infants. American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2008. — № 198 (1). — P. 43e1–43e5.

Gonzales J.M., Dong Z., Roberto Romero, Giirardi G. Cervical Remodeling / Ripening at Term and Preterm Delivery: The Same Mechanism Initiated by Different Mediators and Different Effector Cells. PLoS One. — 2011. — № 6 (11). — e26877.

Gonzales M.J., Roberto Romero et al. Widespread Microbial Invasion of the Chorioamniotic Membranes is a Consequence and not a Cause of Intra-amniotic Infection. Lab Invest. — 2009 August. — № 89 (8). — P. 924–936.

Kim M.J., Roberto Romero et al. Widespread Microbial Invasion of the Chorioamniotic Membranes is a Consequence and not a Cause of Intra-amniotic Infection. Lab Invest. — 2009 August. — № 89 (8). — P. 924–936.

Klein L.L., Gibbs R.S. Infection and Preterm Birth. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, 2007. — Vol. 32. — Is. 3. — P. 397–410.

Subramaniam A., Abramovici A., Andrews W., Tita A. Antimicrobials for Preterm Birth Prevention: An Overview. Infect Dis Obstet Gynecol. — 2012. — P. 157–159.

Watts D.H., Krohn M.A., Hillier S.L. et al. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. Obstet Gynecol. — 1992. — № 79. — P. 351–7.

White B.A., Douglas J.J., Nelson K.E., Wilson B.A. The vaginal microbiome in health and disease // Trends Endocrinol Metab. — 2011 October. — № 22 (10).

## **ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ**

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

**ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ**  
учебной литературы для вузов и колледжей, атласов,  
руководств для врачей, переводных изданий

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.  
Тел. (495) 921-39-07.

*Научно-практическое издание*

## **ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ** **Клинические лекции**

**Под редакцией**  
**В.Н. Прилепской**

Зав. редакцией *А.В. Андреева*  
Выпускающий редактор *И.А. Клепикова*  
Корректор *Л.В. Ким*  
Компьютерная верстка *С.И. Евдокимов*  
Дизайн обложки *И.Е. Сорокин*

Подписано в печать 02.10.2013.  
Формат 84x108 <sup>1</sup>/<sub>32</sub>. Бумага мелованная.  
Печать офсетная. Объем 8,4 усл. печ. л.  
Тираж 16 700 экз. Заказ № 3211

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».  
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.  
Тел.: 8 (495) 921-39-07.  
E-mail: [info@geotar.ru](mailto:info@geotar.ru), <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в ОАО «Тверской  
полиграфический комбинат».  
170024, г. Тверь, пр. Ленина, д. 5.

ISBN 978-5-9704-2752-1



9 785970 427521 >

**Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»  
вы можете приобрести у следующих региональных представителей:**

**Архангельск.** «АВФ-книга»:

163061, ул. Ленина, 3;  
тел.: (8182) 65-38-79

**Астрахань.** «Медицинская книга»:

ул. Бакинская, 121 / ул. Кирова, 51  
(около Медицинской академии);  
тел.: (8512) 60-87-06, (917) 170-25-22;  
факс: (8512) 25-87-06

**Барнаул.** «Книжный мир»:

656922, Социалистический пр-т, 117А;  
тел.: (3852) 62-82-60, 36-66-10;  
e-mail: natali@salesbook.ru

**Барнаул.** ИП Сидоренко П.А.:

ул. Новоугольная, 24;  
тел.: (902) 999-22-22

**Владивосток.** «Медицинская книга»:

Партизанский пр-т, 62А,  
Дворец культуры железнодорожников;  
тел.: (914) 792-11-26

**Владикавказ.** «Книги»:

ул. Маркуса, 26;  
тел.: (8672) 45-16-08, 50-56-63

**Волгоград.** «Либрис»:

400002, г. Волгоград;  
ул. Мира, 15, библиотека  
им. М. Горького; тел.: (8442) 33-11-56

**Волгоград.** «Либрис»:

ул. Казахская, 11;  
тел.: (8442) 47-88-77;  
e-mail: librisvolga@mail.ru

**Волгоград.** «Современник»:

пр-т Ленина, 2;  
тел.: (8442) 38-33-94, 38-33-96

**Вологда.** «Деловая книга»:

160035, Вологда,  
ул. Предтеченская, 31;  
тел.: (8172) 72-61-28

**Воронеж.** ИП Собацкий Б.Н.,

«Медицинская книга»:  
ул. Кольцовская, 6;  
тел.: (4732) 40-59-56 (моб.)

**Ессентуки.** «РОССЫ»:

ул. Октябрьская, 424;  
тел.: (8793) 46-93-09

**Иваново.** «Новая мысль»:

пр-т Ленина, 5;  
тел.: (4932) 41-64-16

**Ижевск.** «Свиток»:

426057, ул. Красная, 156;  
тел.: (3412) 78 22 24, 51-05-37

**Иркутск.** «Медкнига»:

ул. 3-го июля, 8, ИГМУ;  
м/р Юбилейный, 100, ИИУВ;  
тел.: (914) 901-91-17

**Йошкар-Ола.** «Деловая книга»:

424002, Ленинский пр-т, 30Б;  
тел.: (8362) 45-23-32

**Казань.** «Тайс»:

420029, ул. Татарстан, 13;  
тел.: (843) 272-34-55

**Казань.** «Медлитература»:

(ЧП Мухаммадиев): а/я 73;  
тел.: (843) 236-32-29, 247-82-72

**Киров.** «Мир книги»:

610014, ул. Попова, 61;  
тел.: (8332) 63-05-55

**Краснодар.** ИП Белик Е.Н.:

ул. Седина, 4 (киоск на территории КГМУ);  
тел.: (918) 330-08-73

**Краснодар.** «Медицинская литература»

(ИП Кривоносов С.А.):  
ул. Седина, 15;  
ул. 40 лет Победы, 5/1;  
тел.: (918) 485-00-41

**Красноярск.** «Академкнига»:

660049, ул. Сурикова, 45;  
тел.: (391) 227-03-90, 227-34-26;  
e-mail: akademkniga@bk.ru

**Красноярск.** «Книжный мир»:

пр. Мира, 86;  
тел.: (391) 227-39-71

**Красноярск.** ЧП Войда С.А.

ул. Гусарова, 27-26;  
тел.: (3912) 58-52-66, (902) 925-20-36

**Махачкала.** «АРБАТ-МЕДИА»:

ул. Толстого, 9;  
ул. А. Акушского, 11М  
(напротив старой автостанции);  
тел.: (8722) 78-06-38;  
e-mail: arbat@td-arbat.ru

**Махачкала.** ЧП Хаджалиев З.С.

пр-т Иمامа Шамиля, 55-201;  
тел.: (8722) 67-87-92

**Москва.** Фирменный магазин медицинской литературы:

м. «Фрунзенская», Комсомольский пр-т, д. 28 (здание  
Московского дворца молодежи), вход со стороны  
Детского парка;  
тел.: (499) 685-12-47, (916) 877-06-84

**Москва.** Фирменный магазин медицинской литературы

ТД «Медкнигасервис» (выставка-продажа):  
м. «Новокузнецкая», ул. Садовническая, 9, стр. 4;  
тел.: (495) 228-09-74, 921-39-07 (доб. 139)

**Москва.** Фирменный магазин медицинской литературы

ТД «Медкнигасервис»:  
ул. Островитянова, 1  
(основной корпус РГМУ);  
тел.: (495) 434-55-29

**Москва.** Дом книги «Молодая гвардия»:

ул. Б. Полянка, 28, стр. 1;  
тел.: (495) 780-33-70, 238-50-01

**Москва.** Торговый дом «БиблиоГобус»:

ул. Мясницкая, 6/3, стр. 1;  
тел.: (495) 781-19-00;  
факс: (495) 628-87-58



**Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»  
вы можете приобрести у следующих региональных представителей:**

**Мурманск.** «Глобус»:  
183038, Театральный бульвар, 8;  
тел. (8152) 47-39-96

**Нижний Новгород.** «Дом книги»:  
603098, ул. Советская, д. 14;  
тел.: (831) 246-22-92, 246-22-73, 277-52-07;  
e-mail: kniga@kis.ru

**Нижний Новгород.** ЧП Толстолюбова Г.А.  
а/н 101;  
тел. (831) 239-11-33

**Пенза.** «Текст»:  
440028, ул. Циолковского, 20;  
тел. (8412) 49-84-80  
e-mail: tekst@sura.ru

**Пермь.** «Лира-2х»:  
ул. Леонова, 10А;  
тел.: (3422) 26-66-91, 26-44-10,  
факс (3422) 26-20-91

**Петрозаводск.** «Книги для Вас»:  
185035, пр-т Ленина, 38;  
тел. (8142) 76-38-99

**Петигорск.** «Твоя книга»:  
ул. Береговая, 14;  
тел.: (8793) 39-02-54, 39-02-53

**Ростов-на-Дону.** «Дом книги»:  
344082, Большая Садовая, 41;  
тел. (863) 240-80-40,  
e-mail: rskniga@aanet.ru

**Ростов-на-Дону.** «Азбука+»  
ул. Социалистическая, 58;  
тел.: (8632) 63-63-88, 99-90-66

**Рязань.** Супермаркет «Книги»:  
Московское ш., 5А,  
ТД «БАРС-1»;  
тел. (4912) 93-29-54

**Санкт-Петербург.** «Санкт-Петербургский дом книги»:  
Невский пр-т, 28;  
тел.: (812) 318-49-15, 312-01-84

**Санкт-Петербург.** МАПО (книжный киоск):  
ул. Кирочная, 41

**Санкт-Петербург.** СПбГМА им. И.И. Мечникова  
(книжный киоск): Пискаревский пр-т, 47/1;  
тел. (901) 310-31-48

**Санкт-Петербург.** ИП Кузьменок И.В.  
(медицинская и ветеринарная литература):  
ДК им. Крупской, 2-й этаж, место № 54, № 80;  
тел. (962) 708-77-64 (место № 54)  
Тел. (911) 24-22-54 (место № 80)  
<http://krupaspb.ru/uchastniki/>;  
e-mail: personal@medkniga.html

**Санкт-Петербург.** «Медицинская литература на Бот-  
кинской, 3»:  
ул. Боткинская, д. 3 (ТК «У метро», помещение 203);  
тел.: (921) 927-27-37, (905) 259-85-84

**Саранск.** «Книжный мир»:  
430004, г. Саранск, Советская ул., 33  
Тел. (8342) 47-65-83

**Саратов.** «Канцелярия»:  
430002, ул. Чернышевского, 184,  
тел. (8452) 29-27-92

**Саратов.** «Стержень»:  
ул. Валовая, 92;  
тел.: (8452) 23-46-44;  
факс: (8452) 23-56-99

**Смоленск.** СГМА, «Путь»:  
ул. Крупской, 28;  
тел.: (4812) 31-09-25

**Ставрополь.** «Книжный остров»:  
ул. 50 лет ВЛКСМ, 186;  
тел.: (8652) 55-14-18, 55-06-32

**Ставрополь.** «Мир Знаний»:  
355000, ул. Лермонтова, 191, к. 43;  
тел. (8652) 24-28-77;  
e-mail: miz@kavkazinterpress.ru

**Сыктывкар.** «Книга за книгой»:  
167000, ул. Чернова, 10,  
тел.: (812) 57-93-01, 44-10-62

**Томск.** «Книжный бизнес»:  
пр. Ленина, 24;  
тел./факс: (3822) 56-46-15

**Тюмень.** «Знание»:  
625000, ул. Володарского, 34;  
тел.: (3452) 46-28-70, 46-83-84, 97-32-44,  
e-mail: znaniem@mail.ru

**Ульяновск.** ИП Крикова Р.А.:  
ул. 3-го Интернационала, 7;  
тел.: (8422) 46-36-59, 8 (927) 800-77-33

**Уфа.** Сахаутдинов Р.Г.:  
ул. Рязанская, 66;  
тел.: (3472) 37-87-93, 56-29-06, 56-53-23,  
56-52-86, 8 (917) 342-51-63

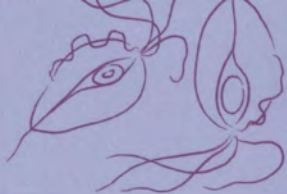
**Хабаровск.** «Деловая книга»:  
ул. Промышленная, 20Д, Д1;  
тел.: (4212) 45-06-65, 46-95-31,  
45-06-64

**Чебоксары.** Библиотечный коллектор  
Республики Чувашия  
ул. Петрова, 7;  
тел.: (8352) 62-15-67, 62-03-70

**Челябинск.** «Челябинский дом книги»:  
454080, пр. Ленина, 68,  
тел. (351) 263-22-78;  
e-mail: cheldk@yandex.ru

**Челябинск.** ЧП Луговых А.Ю.; Челябинская ГМА  
(главный корпус, 1-й этаж);  
ул. Воровского, 64;  
тел.: (351) 775-77-47, (912) 895-26-36

**Якутск.** «Книжный мартет»:  
ул. Ярославского, 16/1,  
тел.: (4112) 36-62-47, 49-12-69,  
ул. П. Алексеева, 77,  
тел.: (4112) 32-40-74



В книге в виде клинических лекций авторами, занимающимися проблемой инфекций в акушерстве и гинекологии, представлены данные о наиболее частых заболеваниях, встречающихся в акушерско-гинекологической практике.

Материал изложен таким образом, чтобы помочь практикующему врачу фиксировать внимание на основных методах диагностики и лечения данных заболеваний.

Издание предназначено для врачей акушеров-гинекологов, дерматологов и всех специалистов, интересующихся данной проблемой.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

[www.geotar.ru](http://www.geotar.ru)

[www.medknigaservis.ru](http://www.medknigaservis.ru)

ISBN 978-5-9704-2752-1



9 785970 427521 >