

УДК: 618.17

Терапия инфекций, передающихся половым путем, в соответствии с международными стандартами

Ю.П. Вдовиченко, Е.Н. Голчук

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье представлен обзор современных международных протоколов терапии хламидийной инфекции. Азитромицин используется в качестве препарата выбора для терапии хламидийных цервицитов, в том числе у беременных.

Ключевые слова: *S. trachomatis*, лечение, диагностика, азитромицин.

В структуре урогенитальных инфекций на современном этапе основную часть составляют инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), которые являются ключевыми этиологическими факторами в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) [1]. Особую роль среди этиологических факторов ВЗОМТ отводят *S. trachomatis* [1, 2].

При развитии симптомной урогенитальной хламидийной инфекции у женщин чаще всего возникает цервицит. В случае бессимптомного течения хламидийная инфекция может привести к поражению верхних отделов генитального тракта и возникновению ВЗОМТ. Как клинически диагностированные случаи ВЗОМТ, так и субклинические варианты поражения органов малого таза, могут привести к фиброзу, образованию рубцов и нарушению проходимости маточных труб, что служит причиной серьезных нарушений репродуктивной функции, включая трубное бесплодие, эктопическую беременность и развитие синдрома хронической тазовой боли [3]. У беременных, по данным ВОЗ, частота обнаружения *S. trachomatis* в среднем составляет 6–8% и достигает 70% у пациенток с хроническими ВЗОМТ и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом [4]. Литературные данные свидетельствуют о том, что наличие хламидийной инфекции половых путей во время беременности приводит к повышению частоты случаев невынашивания, мертворождения, преждевременных родов, преждевременного разрыва плодных оболочек, к развитию эндометрита и сальпингита в послеродовой период, а также к рождению детей с малой массой тела [5].

Кроме того, урогенитальный хламидиоз у беременных является фактором риска развития хламидийной инфекции у новорожденных. По мнению различных авторов, инфицирование происходит в 23–70% случаев, преимущественно при прохождении плода через родовые пути [4].

Диагноз урогенитальной хламидийной инфекции устанавливают на основании клинической картины заболевания и выявления *S. trachomatis* при проведении лабораторных исследований, к которым относят [5]:

- молекулярно-биологические методы (ПЦР-диагностика);
- метод прямой иммунофлюоресценции;
- культуральное исследование.

Для идентификации *S. trachomatis* рекомендуется использование методов амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР-диагностика) [6].

В соответствии с Рекомендациями CDC, Европейским руководством по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *S. trachomatis*, только ПЦР-диагностика может быть ре-

комендована для обнаружения *S. trachomatis*. Данная методика обладает высокой чувствительностью и специфичностью, при ее проведении возможно использование проб клинического материала, полученных неинвазивным способом, что позволяет достаточно эффективно применять диагностические экспресс-тест-системы [7].

Терапия урогенитального хламидиоза (УГХ) отличается сложностью и нередко низкой эффективностью. Противохламидийная терапия основывается на рациональной антибиотикотерапии. Выбор того или иного антибиотика проводится в соответствии с действующими инструкциями и схемами лечения, которые представлены в отечественных и международных стандартах лечения.

Однако соблюдение принципов, схем и методов терапии, далеко не всегда может гарантировать элиминацию *S. trachomatis*, а частота рецидивов УГХ, по данным различных исследователей, достаточно высока и составляет от 2% до 50% [6]. Причины возникновения рецидивов носят разнообразный характер и связаны с устойчивостью *S. trachomatis* к антибиотикам, персистенцией возбудителя, количеством половых партнеров и нерациональной контрацепцией, наличием осложнений [8].

Актуальной проблемой является совершенствование качества лечения больных УГХ, кроме того, необходимо учитывать тот факт, что нередко пациенты обращаются за медицинской помощью уже на стадии развития осложнений.

Препараты для лечения ИППП по рекомендации Всемирной организации здравоохранения должны обладать следующими характеристиками [9]:

- эффективность не ниже 95%;
- доступная цена;
- низкая токсичность и хорошая переносимость;
- медленное наступление устойчивости возбудителя болезни;
- возможность однократного приема;
- пероральный прием;
- возможность использования во время беременности и лактации;
- возможность применения у детей.

С 1980 года начали появляться сообщения о резистентности *S. trachomatis* к антибиотикам только *in vitro*, особенно часто к тетрациклину, доксициклину, эритромицину и клиндамицину [10]. В дальнейшем в литературе появились данные об устойчивости *S. trachomatis in vivo* к широко используемым в лечении препаратам и даже описан случай одновременной резистентности к азитромицину, офлоксацину и доксициклину [11]. Некоторые авторы допускают возможность возникновения резистентности к фторхинолонам, которая обусловлена изменениями в гене *gyrA* [12].

Одним из факторов, влияющих на результативность лечения и эпидемиологическую ситуацию, является способность *S. trachomatis* к персистирующему существованию. Персистенция представляет собой долговременную ассоциацию *S. trachomatis* с биологической мишенью, при этом воз-

будитель находится в инфицированной клетке на стадии заблокированного перехода ретикулярного тельца в элементарное тельце с сохранением способности к восстановлению типичного цикла развития при создании оптимальных условий [13]. Характерной особенностью *C. trachomatis* является способность стимулировать собственный эндоцитоз пораженной клеткой, а затем ингибировать слияние лизосом с содержащей *C. trachomatis* фагосомой. В результате этого, находясь в вакуолях, *C. trachomatis* остается защищенной клеткой хозяина и способна к длительной персистенции, в результате приостанавливается деление *C. trachomatis*, изменяются антигенные характеристики, при этом хламидийная инфекция находится в состоянии равновесия с организмом человека [14]. В период персистенции *C. trachomatis* метаболически неактивна и неконтагиозна, а также не чувствительна к антибактериальным препаратам [15].

Развитие устойчивости к антимикробным препаратам формируется по двум основным направлениям. Первое – это хромосомный тип, обусловленный мутациями в генах, кодирующих ферменты, которые являются «мишенью» антибиотика, или в генах, стимулирующих выработку собственных ферментов-антагонистов, блокирующих действие препарата. Второй механизм связан с нарушением проницаемости наружной клеточной мембраны, в результате чего затрудняется проникновение антибактериального средства в клетку [16].

Учитывая внутриклеточную локализацию *C. trachomatis*, в лечении следует применять препараты, хорошо проникающие внутрь клетки [17].

По степени проникновения противомикробные препараты условно делят на группы с низкой степенью (пенициллины, цефалоспорины, нитроимидазолы), средней степенью (тетрациклины, аминогликозиды, рифампицин, фторхинолоны) и высокой степенью (макролиды). Основными антибактериальными препаратами, применяемыми для лечения УГХ, являются антибиотики тетрациклинового ряда, макролиды и фторхинолоны, перспективы повышения эффективности лечения ассоциируют с внедрением антибиотиков новой группы – кетолидов (телитромицин и др.) [18].

Относительно определения чувствительности возбудителей ИППП, в частности хламидий, к антибиотикам авторы отмечают [23], что в мире есть 2 организации, занимающиеся стандартами выполнения таких исследований и разработкой критериев интерпретации результатов – это Clinical Laboratory Standards Institute, USA (CLSI) и European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (ESCMID). Все, что не разработано этими организациями – нестандартизировано и не может использоваться для проведения коммерческих анализов, поэтому любые исследования чувствительности хламидий к антибиотикам не имеют юридической силы. Кроме того, устойчивости хламидий к макролидам согласно данным авторов нет, что отменяет и необходимость исследования их чувствительности [22, 23].

На данный момент в рекомендациях по лечению заболеваний, передаваемым половым путем (Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines), CDC [7] и в Европейском руководстве по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis* (European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections) (табл. 1), основными препаратами в лечении хламидийной инфекции у небеременных пациенток являются азитромицин и доксициклин, у беременных – азитромицин.

Что касается терапии хламидийной инфекции у беременных, то и в Рекомендациях по лечению заболеваний, передаваемым половым путем, CDC (2011 г.) и в Европейском руководстве по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis*, основным препаратом является азитромицин, также используют амоксициллин и эритромицин (табл. 2).

Таблица 1

Международные рекомендации по выбору антибактериального препарата для терапии хламидийной инфекции у женщин вне беременности

Рекомендации центров по лечению заболеваний, передаваемым половым путем (CDC), 2011	Европейское руководство по ведению пациентов с инфекцией, вызванной <i>C. trachomatis</i> , 2011
Препараты выбора	
Азитромицин 1,0 внутрь однократно или Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки 7 дней	
Альтернативные режимы терапии	
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки 7 дней или Левифлоксацин 500 мг 1 раз в сутки 7 дней или Офлоксацин 300 мг 2 раза в сутки 7 дней	Джозамицин 500-1000 мг в сутки 7 дней или применение других макролидов в соответствующих дозах

Таблица 2

Международные рекомендации по выбору антибактериального препарата для терапии хламидийной инфекции (лечение хламидийного цервицита) у женщин во время беременности

Рекомендации центров по лечению заболеваний, передаваемым половым путем (CDC), 2011	Европейское руководство по ведению пациентов с инфекцией, вызванной <i>C. trachomatis</i> , 2011
Препараты выбора	
Азитромицин 1,0 внутрь однократно или Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки 7 дней	Азитромицин 1,0 внутри однократно
Альтернативные режимы терапии	
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки внутрь 7 дней или Эритромицин 250 мг 4 раза в сутки 14 дней Эритромицина этилсукцинат 800 мг 4 раза в сутки внутрь 7 дней или 400 мг 4 раза в сутки внутрь 14 дней.	Амоксициллин 500 мг 4 раза в сутки 7 дней Эритромицин не рекомендуется

Существенным преимуществом азитромицина в терапии урогенитального хламидиоза является возможность однократного приема внутрь 1 г препарата, что делает азитромицин наиболее целесообразным антибиотиком (в том числе и с экономической точки зрения) в лечении всех пациенток, особенно при незащищенных сексуальных контактах, недостаточной комплаентностью назначенному лечению или с невозможностью проведения оценки излеченности во время последующих визитов к врачу [7].

Как показали исследования, комплаентность лечения значительно выше в случае однократного применения азитромицина как пациентками, так и их партнерами [19].

Указанный в Рекомендациях CDC эритромицин рассматривается (по сравнению с азитромицином или доксициклином) как менее эффективный препарат, что, в первую очередь, связано с достаточно часто возникающими нежелательными явлениями со стороны пищеварительного тракта, в значительной степени влияющими на комплаентность [20]. Левифлоксацин и офлоксацин являются эффективной альтернативной, однако не имеют преимуществ по режимам дозирования и длительности использования [21].

Рекомендации по применению макролидов у беременных и кормящих женщин*

Препараты	Категория FDA	Применение при беременности	Применение при грудном вскармливании
Азитромицин	B	Возможно применение при беременности	Нет данных о проникновении в грудное молоко, по показаниям
Эритромицин	B	При показаниях, с осторожностью	Проникает в грудное молоко при низких концентрациях
Кларитромицин	C	Не рекомендуется, есть данные об эмбриотоксическом действии у животных	Не рекомендуется; проникает в грудное молоко в высоких концентрациях
Джозамицин	–	Не рекомендуется, безопасность не изучена	Не рекомендуется; проникает в грудное молоко в высоких концентрациях
Спирамицин	–	Не рекомендуется, безопасность не изучена	Не рекомендуется, проникает в грудное молоко в высоких концентрациях

Примечание: Категория В – при изучении репродукции у животных при применении препарата не выявлено риска неблагоприятного действия на плод, исследований у беременных не проводилось; Категория С – при изучении репродукции у животных при применении препарата выявились неблагоприятные действия на плод, исследований у беременных не проводилось, однако потенциальная польза, связанная с применением средства у беременных, может оправдать его использование, несмотря на возможный риск.

* Хрянин А.А., Решетников О.В. // РМЖ, 2012 [22].

Согласно Клиническим рекомендациям Российского общества акушеров и гинекологов (2009), в качестве препаратов выбора при лечении УГХ указываются азитромицин [А] и доксициклин [А] с аналогичными степенями убедительности рекомендаций [9].

В систематическом Кокрановском обзоре, включавшем 11 рандомизированных контролируемых исследований, был проведен анализ сравнительной эффективности применения эритромицина, амоксициллина, азитромицина и клиндамицина у беременных с хламидийной инфекцией. На основании его результатов авторы указали, что показатель микробиологической эффективности (эрадикация возбудителя, свидетельствующая об отсутствии риска заболевания новорожденного или матери) составил «около 90% для всех исследованных антибиотиков» [18].

Согласно данным Российских коллег, азитромицин является наиболее безопасным антибактериальным препаратом согласно FDA (табл. 3).

ВЫВОДЫ

Согласно данным существующих протоколов и стандартов, в настоящее время общепризнано, что наиболее оптимальным препаратом для лечения урогенитального хламидиоза у женщин, в том числе во время беременности является азитромицин. Высокая эффективность, возможность од-

нократного приема, хорошая переносимость и, несомненно, низкая токсичность и благоприятный профиль безопасности для плода определяют место азитромицина в качестве препарата выбора для лечения урогенитальной хламидийной инфекции у беременных.

Терапія інфекцій, що передаються статевим шляхом, відповідно до міжнародних стандартів Ю.П. Вдовиченко, О.М. Гопчук

У статті представлений огляд сучасних міжнародних протоколів терапії хламідійної інфекції. Азитроміцин зазначають як препарат вибору для терапії хламідійних цервіцитів, у тому числі у вагітних.

Ключові слова: *C. trachomatis*, лікування, діагностика, азитроміцин.

STI treatment in accordance with international standards Y.P. Vdovichenko, E.N. Gopchuk

This paper presents an overview of current international protocols treatment of chlamydial infection. Azithromycin is indicated as the drug of choice for the treatment of chlamydial cervicitis, including in pregnant women.

Key words: *C. trachomatis*, treatment, diagnosis, azithromycin.

Сведения об авторах

Вдовиченко Юрий Петрович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

Гопчук Елена Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gopchuk@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология/ Под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 703–710.
2. Land J.A., Van Bergen J.E.A.M., Morre S.A., Postma M.J. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the costeffectiveness of screening // Human Reproduction Update. 2010; 16 (2): 189–204.
3. Fiest A., Sydler T., Gebbers S.S. et al. No association of Chlamydia with abortion // J. Soc. Med. – 1999. – 92 (5): 237–238.
4. Miller J.M., Martin D.H. Treatment of Chlamydia trachomatis infections in pregnant women // Drugs. 2000; 60 (3): 597–605.
5. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: Литтерра, 2010.
6. WHO. Prevention and control of sexually transmitted infections: draft global strategy, 2006. Available from: http://www.who.int/reproductive-health/docs/stis_strategy.pdf.
7. Sexually Transmitted Diseases 2011 Treatment Guidelines <http://www.cdc.gov/std/PID/treatment.htm>
8. Andrews W.W., Goldenberg R.L., Mercer B. et al. The Preterm Prediction Study: Van de Laar M.J., Fontaine J. ECDC guidance on chlamydia control in Europe: next steps // Euro Surveill. 2009, Jul 2; 14 (26). pii: 19260.
9. Протокол ведения больных «Инфекции, передаваемые половым путем». «Урогенитальная хламидийная инфекция» / Под ред. В.И. Кисиной. – М.: Ньюдиамед. – 2011. – С. 164–191.
10. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // MMWR Recomm Rep. 2010; 59 (RR-12): 1–10.
11. Watson E.J., Templeton A., Russell I. et al. The accuracy and efficacy

- cy of screening tests for Chlamydia trachomatis: a systematic review // J. Med. Microbiol. – 2002. – Vol. 51. – P. 1021–1031.
12. Golden M.R., Whittington W.L., Handsfield H.H. et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection // N Engl J Med. – 2005; 352: 676–685.
13. Lucisano A., Vitale A. M., Cinque B., Morandotti M.G., Leone F., Sanna A., Dell'Acqua S. Josamycin in the treatment of chlamydial genital infections in infertile women // J Chemother. 1989, Jul; 1 (4 Suppl): 906–908.
14. Primiero F.M., Caruso G., Grottanelli F., Chiarini F., De Stasio A., Guarino M., Martini A. Treatment of Chlamydia trachomatis cervicitis // J Chemother. 1989, Jul; 1 (4 Suppl): 909–910.
15. Simunic V., Vrcic H., Culig J. et al. Single dose of azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease in infertile and pregnant women. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 2. 21.
16. Kacmar J., Cheh E., Montagno A., Peipert J.F. A randomized trial of azithromycin versus amoxicillin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2001; 9: 197–202.
17. Brocklehurst P., Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
18. Кисина В.И. Отечественная и международная практика лечения хламидийной инфекции у беременных с позиции доказательной медицины // Гинекология. – 2010; 4: 8–13.
19. Miller Jr.J.M. Efficacy and tolerance of single-dose azithromycin for treatment of chlamydial cervicitis during pregnancy. Infect // Dis. Obstet. Gynecol. – 1995; 3: 189–192.
20. Юцковский А.Д., Юцковская Я.А., Ивашков Е.А. К проблеме урогенитальных инфекций у беременных: опыт лечения // Росс. журн. кож.-вен. болез. – 2002; 6: 67–70.
21. Берлев И.В., Тестова Г.В. Лечение урогенитального хламидиоза у беременных // Инфекции в хирургии. – 2003; 1: 4.
22. Хламидийная инфекция в гинекологии и акушерстве: тактика ведения пациенток в соответствии с современными зарубежными и российскими рекомендациями О.В. Решетников, Хрянин А.А., Стецок И. В. // Гинекология, Коллоквиум. – №3. – 2012 РМЖ. – С. 25–34.
23. Козлов Р.С., Хрянин А.А. Прошлое и настоящее венерологии, вопросы и ответы. – К., 2012. – 23 с.

Статья поступила в редакцию 31.01.2013