



# Тактика ведения больных с ИППП

## Руководство CDC 2015

В Украине, как и во всем мире, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), являются большой медицинской, социальной и демографической проблемой. Большинство специалистов считает, что повышение частоты хронических заболеваний урогенитальной сферы, которые нередко имеют латентное течение связано с носительством возбудителей ИППП. Именно поэтому публикация в июне 2015 г. новых клинических рекомендаций по ведению пациентов с ИППП стало заметным событием для медицинского сообщества. Центры по контролю и профилактике заболеваний (Disease Control and Prevention, CDC) являются одним из подразделений департамента здравоохранения США. Их сфера деятельности – контроль и разработка методов предупреждения инфекционных и хронических заболеваний, травматизма и инвалидности. В отчетах CDC неоднократно отмечалась значимость ИППП как важного показателя общественного здоровья. Предлагаем вашему вниманию обзор последних рекомендаций по ведению пациентов с ИППП, в частности с микоплазмозом, хламидиозом, гонореей, трихомониазом и вульвовагинальным кандидозом (ВВК), разработанные специалистами CDC.

### Микоплазмоз

*Mycoplasma genitalium* является причиной уретритов у мужчин в 15-20% случаев негонококкового уретрита, 20-25% – нехламидийного негонококкового уретрита и приблизительно в 30% – персистирующего или рецидивирующего уретрита. Микоплазма выявляется чаще, чем *Neisseria gonorrhoeae*, но реже, чем *Chlamydia trachomatis*.

Несмотря на наличие четких и последовательных доказательств роли *M. genitalium* в развитии уретритов у мужчин, остается неизвестным, может ли эта инфекция вызывать мужское бесплодие или другие заболевания аногенитальной области. В ограниченном количестве случаев микроорганизм был обнаружен у мужчин с эпидидимитом. Аналогично *M. genitalium* была выявлена в прямой кишке, но ее обнаружение нечасто сопровождается клинической симптоматикой, т.е. развитием проктита.

Патогенная роль *M. genitalium* менее выражена у женщин. Бактерия может быть обнаружена во влагалище, шейке матки, эндометрии, но, как правило, инфекция протекает бессимптомно. *M. genitalium* обнаруживают в 10-30% случаев клинически выраженного цервицита. У пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) *M. genitalium* выявляется чаще, чем у женщин без таковых. Однако по сравнению с *C. trachomatis* микоплазма реже является причиной ВЗОМТ у женщин.

В нескольких исследованиях показано, что женщины с трубным фактором бесплодия чаще имеют антитела к *M. genitalium*, чем лица с сохраненной фертильностью. На основе этих данных сделано предположение, что инфицирование *M. genitalium* может привести к женскому бесплодию.

### Диагностика

*M. genitalium* является медленно растущим микроорганизмом. Процесс роста при проведении культурального исследования может продолжаться до 6 мес. Ввиду такой особенности для идентификации возбудителя более предпочтительны методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). Для исследования посредством МАНК применяются различные материалы: образцы мочи, мазки из уретры, влагалища, шейки матки и ткани эндометрия, взятые путем биопсии.

В ситуациях, когда проведение тестов затруднено, заподозрить инфицирование *M. genitalium* нужно в случаях персистирующих или рецидивирующих уретритов, цервицитов или ВЗОМТ.

### Лечение

*M. genitalium* не имеет клеточной стенки, следовательно, антибиотики, действие которых направлено на нарушение ее биосинтеза ( $\beta$ -лактамы, включая пенициллин и цефалоспорины), не эффективны для элиминации этого возбудителя. Лечебная тактика разрабатывается соответственно клинической картине заболевания – уретрита, цервицита или ВЗОМТ.



### Лечение уретрита и цервицита

Рекомендованный для лечения уретрита семидневный курс доксициклина неэффективен в отношении *M. genitalium* (средний уровень излечения составляет приблизительно 31%). В соответствии с результатами двух рандомизированных клинических исследований, однократный прием 1 г азитромицина более эффективен по сравнению с применением доксициклина. Однако оказалось, что устойчивость к азитромицину развивается довольно быстро. Средний уровень излеченности как для мужчин, так и для женщин составляет приблизительно 85%, но по данным последнего исследования эффективности азитромицина таковой достиг только 40%. При обследовании лиц, у которых терапия по схеме, включающей 1 г азитромицина, оказалась неэффективной, часто выявляются устойчивые к макролидам штаммы *M. genitalium*. Более длительный курс азитромицина (стартовая доза 500 мг, затем 250 мг/сут в течение 4 дней) незначительно эффективнее однократного дозирования.

Препарат моксифлоксацин (400 мг/сут в течение 7; 10 или 14 дней) был успешно применен для лечения ассоциированных с *M. genitalium* инфекций у мужчин и женщин, имевших предыдущие неудачные попытки лечения (согласно первоначальным отчетам, уровень излечения достигал 100%). Тем не менее препарат был использован лишь в нескольких случаях и не был протестирован в клинических испытаниях. В ряде исследований, проведенных в Японии, Австрии и США, показана неэффективность лечения моксифлоксацином в течение 7 дней.

### Лечение ВЗОМТ

Рекомендованные в настоящее время схемы терапии ВЗОМТ включают антибактериальные препараты, неэффективные в отношении *M. genitalium*. Поэтому практикующий врач может заподозрить инфицирование данным возбудителем в случае отсутствия положительной динамики через 7-10 дней лечения. Если лабораторная диагностика доступна, женщины с ВЗОМТ должны быть обследованы на наличие *M. genitalium*. В случае подтверждения инфицирования лечение моксифлоксацином по 400 мг/сут в течение 14 дней эффективно для эрадикации возбудителя.

### Наблюдение

Лицам с персистирующими уретритами, цервицитами или ВЗОМТ, особенно в случаях постоянного выделения *M. genitalium*, может быть назначен моксифлоксацин. Рутинное обследование после курса лечения при отсутствии симптомов не рекомендуется.

Ведение половых партнеров осуществляется в соответствии с рекомендациями для пациентов с негонококковым уретритом, цервицитом или ВЗОМТ.

### Хламидиоз

#### Хламидиоз у подростков и взрослых

Хламидиоз наиболее распространен среди лиц в возрасте  $\leq 24$  лет. Инфицирование *C. trachomatis* является причиной многих осложнений со стороны репродуктивной системы у женщин, в частности ВЗОМТ, внематочной беременности и бесплодия. Некоторые женщины, которым диагностируют неосложненный цервицит, уже имеют субклиническую инфекцию вышерасположенных половых органов.

Хламидиоз и у мужчин, и у женщин характеризуется бессимптомным течением. Ежегодный скрининг рекомендуется сексуально активным женщинам моложе 25 лет и в более старшем возрасте при повышенном риске инфицирования (лицам, имеющим нового или более одного сексуального партнера; партнера, контактирующего еще с несколькими лицами, или партнера с ИППП).

Необходимость скринингового обследования на *C. trachomatis* сексуально активных молодых мужчин должно рассматриваться в определенных учреждениях с высокой распространенностью инфекции (подростковые клиники, отделения для больных другими ИППП, исправительные учреждения) или среди лиц с повышенной угрозой инфицирования (например у мужчин, имеющих секс с мужчинами). Основное внимание скрининга хламидиоза у женщин должно быть направлено на выявление *C. trachomatis*, профилактику осложнений, а также обследование и лечение партнеров. В то же время целенаправленный скрининг у мужчин должен проводиться только при наличии достаточных ресурсов, высокой распространенности инфекции и если его проведение не является препятствием обследованию женщин. Некоторым женщинам (например подросткам) или мужчинам (например тем, кто практикует секс с мужчинами) может быть показано более частое тестирование.

#### Диагностика

Урогенитальный хламидиоз у женщин диагностируется на основании исследования порции утренней мочи или мазка с эндоцервикса или влагалища. У мужчин для диагностики уретрального хламидиоза исследуют мазок из уретры или утреннюю порцию мочи. Наиболее высокой диагностической чувствительностью обладают МАНК. Оптимальными материалами для МАНК являются порция утренней мочи у мужчин и вагинальные мазки у женщин.

Для выявления ректальной и орофарингеальной хламидийной инфекции среди лиц, практикующих анальный и оральный секс, необходимо исследование мазков, полученных из соответствующих анатомических зон. Большинство пациентов, у которых выявлена *C. trachomatis* в мазках со слизистой ротоглотки, не имеют симптомов поражения этой области. Однако при проведении обследования на гонорею орофарингеального участка,



может быть выделена и *C. trachomatis*, поскольку некоторые МАНК определяют обе бактерии в одном образце.

#### Лечение

Лечение пациентов, инфицированных *C. trachomatis*, предотвращает осложнения со стороны репродуктивной системы и распространение инфекции половым путем, а лечение их партнеров способствует профилактике реинфекции и заражению других лиц. Терапия беременных обычно предотвращает передачу микроорганизма новорожденным в процессе родов.

Лечение, направленное на элиминацию *C. trachomatis*, должно быть незамедлительно проведено всем лицам с положительными результатами обследования.

#### Рекомендованные схемы лечения

- азитромицин перорально 1 г однократно *или*
- доксициклин перорально 100 мг 2 раза/сут в течение 7 дней.

#### Альтернативные схемы лечения

- эритромицин 500 мг перорально 4 раза/сут в течение 7 дней *или*
- эритромицина этилсукцинат 800 мг перорально 4 раза/сут в течение 7 дней, *или*
- левофлоксацин 500 мг перорально 1 раз/сут в течение 7 дней, *или*
- офлоксацин 300 мг 2 раза/сут в течение 7 дней.

В метаанализе, включавшем 12 рандомизированных клинических исследований, посвященных сравнению азитромицина и доксициклина в терапии генитального хламидиоза, показано, что уровень элиминации возбудителя этими препаратами практически не отличался (97 и 98% соответственно). Испытания эффективности азитромицина при ректальном хламидиозе имели некоторые ограничения, потому необходимы проспективные клинические исследования для сравнения азитромицина и доксициклина при лечении этой формы хламидийной инфекции. При выявлении *C. trachomatis* в материале из орофарингеальной области рекомендовано лечение азитромицином или доксициклином. Эффективность альтернативных схем антимикробной терапии остается неизвестной.

Согласно результатам двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования, прием таблеток доксициклина пролонгированного действия 200 мг/сут в течение 7 дней был также эффективен для лечения урогенитального хламидиоза у мужчин и женщин, также как и генерический препарат доксициклина 100 мг 2 раза/сут в течение 7 дней. При этом отмечена более низкая частота гастроинтестинальных побочных эффектов. Однако ввиду большей дороговизны схема с применением доксициклина пролонгированного действия 200 мг/сут в течение 7 дней может рассматриваться как альтернатива

назначению доксициклина по 100 мг 2 раза/сут в течение 7 дней в лечении урогенитального хламидиоза. Частые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, приводящие к нарушениям лечебного режима, являются причиной более низкой эффективности эритромицина, чем азитромицина или доксициклина. Левофлоксацин и офлоксацин являются эффективными, но более дорогостоящими альтернативными препаратами. Другие фторхинолоны либо неэффективны в отношении хламидиоза, либо недостаточно исследованы.

Для максимального соблюдения схемы лечения лицами, склонными к невыполнению рекомендаций, должен быть доступен режим однократного дозирования под непосредственным надзором медицинского работника. Кроме того, прием первой дозы препарата в режиме многократного дозирования необходимо проводить в медицинском учреждении. Для предотвращения передачи инфекции партнерам пациенты, получающие терапию, должны воздерживаться от половых отношений в течение 7 дней после терапии одной дозой или до завершения семидневного применения препаратов. С целью снижения риска реинфекции пациентов также необходимо предостеречь от контактов со всеми половыми партнерами до окончания их лечения.

#### Наблюдение

Контрольное обследование после завершения лечения (через 3–4 нед) не рекомендуется, если только не возникают сомнения в выполнении пациентом предписаний, сохраняются симптомы или подозревается реинфекция. Более того, не рекомендуется проведение МАНК ранее 3 нед после терапии, так как продолжающееся присутствие нежизнеспособных организмов может привести к ложноположительным результатам.

В некоторых исследованиях была обнаружена высокая распространенность хламидиоза у мужчин и женщин, прошедших лечение в течение нескольких предыдущих месяцев. Такие результаты в большей степени связаны не с неэффективностью лечения, а с реинфекцией, вызванной недостаточным лечением сексуальных партнеров или началом отношений с новым инфицированным партнером, что свидетельствует о необходимости оптимизации просветительской работы. Мужчины и женщины, получившие лечение по поводу хламидиоза, должны быть повторно обследованы через 3 мес независимо от их уверенности в лечении партнера. Если обследование через 3 мес невозможно, провести тестирование необходимо при любом обращении пациента за медицинской помощью в последующие 12 мес после начала терапии.

#### Ведение сексуальных партнеров

Сексуальные партнеры должны быть направлены для осмотра, обследования и эмпирического лечения, если они имели контакт с пациентом в течение



60 дней, предшествующих появлению симптомов или установлению диагноза хламидиоза.

При наблюдении гетеросексуальных пациентов в случае нежелания партнеров обращаться к врачу или безуспешных попыток вызвать их для обследования и лечения следует рассмотреть возможность передачи им антибактериальных препаратов или рецепта непосредственно через самого больного. Данная терапевтическая стратегия не рекомендуется мужчинам, практикующим половую связь с мужчинами, так как у данной категории пациентов имеется большое количество сопутствующих инфекций.

### Особые случаи

#### Беременность

Доксициклин противопоказан во II и III триместрах беременности. В соответствии с результатами клинических испытаний, офлоксацин и левофлоксацин не обладают значительным влиянием на плод, но могут оказывать токсическое действие в период грудного вскармливания. Однако в исследованиях на животных получены данные, согласно которым прием этих препаратов может вызывать повреждения хрящей новорожденных. Поэтому для лечения хламидиоза во время беременности должны применяться альтернативные препараты. Клинический опыт и опубликованные результаты исследований свидетельствуют о безопасности и эффективности азитромицина. Оценка степени элиминации хламидии (предпочтительно посредством МАНК) рекомендуется через 3-4 нед после завершения лечения, поскольку в случае персистенции инфекции у матери и новорожденного могут возникнуть тяжелые последствия. *C. trachomatis* нередко обнаруживается при повторном скрининге во II триместре у подростков и молодых взрослых женщин, в т.ч. тех, у кого микроорганизм не был выявлен при первоначальном пренатальном обследовании. Женщины, имеющие повышенный риск инфицирования, и моложе 25 лет должны пройти повторный скрининг в III триместре для профилактики послеродовых осложнений у матери и развития хламидиоза у ребенка.

**Рекомендованные схемы терапии:** азитромицин 1 г перорально однократно.

#### Альтернативные схемы терапии

- амоксициллин 500 мг перорально 3 раза/сут в течение 7 дней *или*
- эритромицин 500 мг перорально 4 раза/сут в течение 7 дней, *или*
- эритромицин 250 мг перорально 4 раза/сут в течение 14 дней, *или*
- эритромицина этилсукцинат 800 мг перорально 4 раза/сут в течение 7 дней, *или*
- эритромицина этилсукцинат 400 мг перорально 4 раза/сут в течение 14 дней.

Вследствие устойчивости хламидий к антибиотикам группы пенициллина, продемонстрированной в исследованиях на животных и *in vitro*, в настоящее время амоксициллин считается альтернативной терапией хламидиоза у беременных. Частое развитие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, связанное с применением эритромицина, может привести к несоблюдению пациентом предложенного альтернативного режима лечения. Прием более низких доз эритромицина в течение 14 дней может быть рекомендован при появлении гастроинтестинальных проблем. Эритромицина эстолат противопоказан во время беременности, так как обладает гепатотоксичностью.

#### ВИЧ-инфекция

Режимы лечения больных хламидиозом с сопутствующей ВИЧ-инфекцией не отличаются от рекомендованных для других пациентов.

#### Хламидиоз у новорожденных

Пренатальный скрининг и лечение беременных является лучшим методом профилактики хламидиоза у новорожденных. Передача инфекции новорожденному происходит при прохождении зараженной шейки матки матери.

При неонатальном хламидиозе в процесс вовлекаются слизистые оболочки глаза, полости рта и глотки, урогенитального тракта, прямой кишки. Следует отметить, что возможно бессимптомное течение инфекции. Чаще всего хламидиоз у новорожденного проявляется симптомами конъюнктивита на 5-12-й день жизни. Также инфекция приводит к развитию подострой афебрильной пневмонии в возрасте 1-3 мес.

#### Ведение матерей и их сексуальных партнеров

Матери новорожденных, страдающих офтальмией или пневмонией, вызванной *C. trachomatis*, и их сексуальные партнеры должны пройти обследование и эмпирическое лечение по поводу хламидиоза.

#### Хламидиоз у младенцев и детей

В качестве причины хламидиоза у младенцев и детей должно рассматриваться сексуальное насилие. Кроме того, перинатально переданный хламидиоз носоглотки, урогенитального тракта или прямой кишки может сохраняться в течение 2-3 лет.

Для диагностики хламидиоза у девочек рекомендовано обследование мазков со слизистой влагалища и порций мочи посредством МАНК. Недостаточно данных, чтобы рекомендовать МАНК у мальчиков. Предпочтение отдается культуральным методам диагностики урогенитального хламидиоза у мальчиков и экстрагенитального — у девочек и мальчиков.

**Рекомендуемые схемы терапии для детей весом < 45 кг:** эритромицин или эритромицина этилсукцинат перорально 50 мг/кг/сут, разделенные на 4 приема, в течение 14 дней.

Ограничены данные об эффективности и оптимальной дозе азитромицина.



**Рекомендуемые схемы терапии для детей весом  $\geq 45$  кг, но младше 8 лет:** азитромицин 1 г перорально однократно.

**Рекомендуемые схемы терапии для детей в возрасте  $\geq 8$  лет**

- азитромицин 1 г перорально однократно *или*
- доксициклин 100 мг перорально 2 раза/сут в течение 7 дней.

Контрольное бактериологическое исследование проводится приблизительно через 2 нед после завершения лечения.

### Гонококковая инфекция

#### Гонококковая инфекция у подростков и взрослых

Уретральные инфекции, обусловленные *N. gonorrhoeae*, у мужчин вызывают симптомы, побуждающие их обратиться к врачу довольно быстро для профилактики осложнений, но недостаточно для предотвращения передачи инфекции другим лицам. У женщин гонорея часто протекает бессимптомно до появления осложнений (например ВЗОМТ), которые могут стать причиной рубцевания маточных труб, ведущего к бесплодию или внематочной беременности.

Ежегодный скрининг гонококковой инфекции рекомендуется всем сексуально активным женщинам моложе 25 лет и более старшего возраста при повышенном риске инфицирования. Дополнительные факторы риска заражения гонореей включают непостоянное использование презервативов лицами, не состоящими во взаимно моногамных отношениях; предыдущая или текущая ИППП и проституция. Мужчины, практикующие половую связь с мужчинами, имеют высокий риск заражения гонореей и должны обследоваться по месту выявления. Проводить скрининговые обследования женщин и мужчин, имеющих низкий риск инфицирования, не рекомендуется.

#### Диагностика

Определение специфического диагноза может снизить риск развития осложнений, реинфекции и передачи инфекции партнерам. Для обнаружения инфекции мочеполовой системы, вызванной *N. gonorrhoeae*, используются бактериологическое исследование и МАНК. Для культурального исследования берут эндоцервикальные (у женщин) и уретральные (у мужчин) мазки. Для МАНК используют различные биологические материалы, в т.ч. мазки из эндоцервикса, влагалища, уретры и порции мочи. Для обнаружения гонококковой инфекции прямой кишки, ротоглотки, конъюнктивы применяются методы культурального исследования. Чувствительность МАНК для обнаружения гонореи мочеполовой и других анатомических областей превосходит таковую для культуральных методов, но варьирует в зависимости от типа МАНК. В случаях предполагаемой или установленной неэффективности

лечения необходимо проводить бактериологический посев с определением чувствительности к антибиотикам.

#### Резистентность к антибиотикам *N. gonorrhoeae*

Лечение гонореи затруднено в связи со способностью *N. gonorrhoeae* формировать устойчивость к антибиотикам. В 2007 г. появление устойчивой к фторхинолонам *N. gonorrhoeae* побудило CDC отменить рекомендации касательно применения препаратов этой группы в лечении гонореи. В настоящее время в США единственной группой, приемлемой для лечения гонококковой инфекции, остаются цефалоспорины. В руководстве CDC по лечению ИППП (2010) рекомендована двойная терапия гонореи: препарат из группы цефалоспоринов в сочетании или с азитромицином, или с доксициклином, даже если получены отрицательные результаты МАНК в отношении *C. trachomatis*. Однако в течение 2006-2011 гг. отмечено повышение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) цефиксима, необходимой для подавления роста штаммов гонореи, циркулирующих в США и многих других странах, что свидетельствует о снижении эффективности препарата. Кроме того, случаи неэффективного лечения цефиксимом или другими пероральными цефалоспоридами были зарегистрированы в странах Азии, Европы, Южной Африки и Канаде. Также в Австралии, Японии и Европе установлена неэффективность цефтриаксона для лечения гонококковой инфекции глотки. Учитывая вышеизложенное, CDC больше не рекомендует применение цефиксима как препарата первого выбора для лечения гонореи. Следует помнить, что штаммы *N. gonorrhoeae*, которым требуется повышенная МИК цефиксима, могут быть устойчивы к тетрациклинам и чувствительны к азитромицину. Следовательно, для лечения гонореи может быть рекомендована только одна схема двойной терапии: цефтриаксон в комбинации с азитромицином.

#### Двойная терапия гонококковой инфекции

На основе опыта работы с другими микроорганизмами, которые имеют свойство быстрого развития устойчивости к противомикробным препаратам, сформулированы теоретические основы комбинированной терапии с применением двух антибиотиков с различным механизмом действия. Применение азитромицина в качестве второго антибиотика более предпочтительно по сравнению с доксициклином, поскольку первый имеет преимущества, связанные с приемом однократной дозы. Кроме того, в клинических испытаниях продемонстрирована эффективность применения 1 г азитромицина в лечении неосложненной урогенитальной гонококковой инфекции.

Имеются данные, свидетельствующие, что назначение азитромицина может повысить эффективность пероральных цефалоспоринов при локализации инфекции в глотке. Поскольку у лиц,



инфицированных *N. gonorrhoeae*, часто наблюдается коинфекция *C. trachomatis*, при лечении пациентов с гонококковой инфекцией рекомендуется назначать режим, эффективный в отношении неосложненного генитального хламидиоза. Этим еще раз подтверждается целесообразность комбинированной терапии, включающей азитромицин.

#### **Неосложненная гонококковая инфекция шейки матки, уретры и прямой кишки**

**Рекомендованная схема терапии:** цефтриаксон 250 мг внутримышечно однократно и азитромицин 1 г перорально однократно.

Цефтриаксон и азитромицин должны назначаться вместе в один день, желательно одновременно и под непосредственным наблюдением специалиста. Однократная инъекция 250 мг цефтриаксона обеспечивает устойчивый высокий бактерицидный уровень в крови. Обширный клинический опыт свидетельствует о безопасности и эффективности цефтриаксона при лечении неосложненной гонорее разных анатомических зон. В клинических исследованиях установлен уровень излечения неосложненной урогенитальной и аноректальной гонококковой инфекции 99,2% и инфекции глотки 98,9%. Клинических данных касательно применения доз цефтриаксона > 250 мг на сегодняшний день не имеется.

Режимы однократного инъекционного назначения других цефалоспоринов, безопасных и эффективных против неосложненной урогенитальной и аноректальной гонококковой инфекции, включают цефтизоксим (500 мг внутримышечно), цефокситин (2 г внутримышечно с пробенецидом 1 г перорально) и цефотаксим (500 мг внутримышечно). Ни один из этих препаратов группы цефалоспоринов не имеет преимуществ по сравнению с цефтриаксоном.

**Альтернативная схема терапии,** если цефтриаксон недоступен: цефиксим 400 мг перорально однократно и азитромицин 1 г перорально однократно.

В соответствии с результатами недавних клинических исследований, при назначении для лечения неосложненной урогенитальной гонорее гемифлоксацина 320 мг перорально однократно в сочетании с 2 г азитромицина перорально уровень излечения составил 99,5%, а при двойной терапии с однократным применением гентамицина 240 мг внутримышечно и азитромицина 2 г перорально излечивались 100% пациентов. Оценка эффективности указанных схем в лечении ректальной или фарингеальной формы инфекции не была целью этих исследований, но при их применении в нескольких случаях достигнуто излечение. Любой из этих режимов может быть рассмотрен в качестве альтернативного варианта лечения в случае аллергии на цефалоспорины. Однако из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта может быть ограничено их применение.

Спектиномицин может применяться у пациентов с непереносимостью цефалоспоринов, но является дорогостоящим препаратом и имеет низкую эффективность против фарингеальной гонококковой инфекции.

Установлено, что эффективность монотерапии неосложненной урогенитальной гонорее азитромицином 2 г перорально однократно достигает уровня 99,2%. Однако монотерапия не рекомендуется из-за развития резистентности *N. gonorrhoeae* к макролидам и наличия данных нескольких исследований, в которых установили неэффективность лечения азитромицином.

#### **Неосложненная гонококковая инфекция глотки**

В большинстве случаев гонококковая инфекция глотки протекает бессимптомно и относительно часто наблюдается в некоторых популяциях. Эрадикация возбудителя при поражении глотки происходит труднее, чем при урогенитальной и аноректальной локализации инфекции. Лишь немногие режимы антимикробной терапии, в т.ч. включающие пероральные цефалоспорины, являются надежными в лечении > 90% случаев гонококковой фарингеальной инфекции. Врач должен интересоваться у пациентов с урогенитальной или ректальной формой гонорее о применении ими орального секса; в случае подтверждения больному необходимо назначить схему лечения препаратами с достаточной эффективностью против гонококкового поражения глотки.

**Рекомендуемая схема терапии:** цефтриаксон 250 мг внутримышечно однократно и азитромицин 1 г перорально однократно.

#### **Наблюдение**

Оценка эффективности лечения не требуется лицам с диагнозом неосложненной урогенитальной или ректальной гонорее, получившим лечение по любой из рекомендованных или альтернативных схем. Однако пациенты с фарингеальной формой гонококковой инфекции должны посетить врача через 14 дней после лечения для контроля излеченности посредством или культурального исследования, или МАНК. При положительных результатах МАНК необходимо провести подтверждающее бактериологическое исследование перед началом повторной терапии. Все посевы на микрофлору с положительными результатами должны сопровождаться определением чувствительности к антибиотикам.

При персистенции симптомов после лечения необходимо выделить культуру *N. gonorrhoeae* (с/без одновременного проведения МАНК) с определением чувствительности к антибиотикам. Следует учитывать, что персистирующие уретриты, цервициты или проктиты могут быть вызваны другими микроорганизмами.

Высокая распространенность гонококковой инфекции наблюдается среди мужчин и женщин, прошедших лечение по поводу гонорее.



Причиной этому в большинстве случаев является не низкая эффективность терапии, а реинфекция вследствие отказа сексуальных партнеров от лечения или начала новой половой связи с инфицированным партнером. Эти данные свидетельствуют о необходимости улучшения просветительской работы среди пациентов, а также повышения качества лечения сексуальных партнеров.

Мужчины и женщины, получившие лечение по поводу гонореи, должны быть повторно обследованы через 3 мес, независимо от их уверенности в лечении партнера. Если обследование в указанный срок невозможно, провести тестирование необходимо при любом обращении пациента за медицинской помощью в последующие 12 мес после начала лечения.

#### Ведение сексуальных партнеров

Лица, имевшие половой контакт с пациентом в течение 60 дней, предшествующих появлению симптомов или установлению диагноза гонореи, должны быть направлены на обследование и проведение эмпирического двойного лечения. Если после последнего сексуального контакта пациента прошло > 60 дней до появления симптомов или установления диагноза, самый последний его партнер должен быть пролечен. Чтобы избежать реинфекции, необходимо рекомендовать воздержание от незащищенных сексуальных контактов в течение 7 дней после завершения терапии пациентом и его партнером (-ами) или после купирования симптомов.

#### Особые случаи

##### Аллергия, непереносимость и побочные реакции

Применение цефтриаксона или цефиксима противопоказано лицам, у которых в анамнезе есть сведения об аллергической реакции на пенициллин (например анафилактический шок, синдром Стивенса – Джонсона или токсический эпидермальный некролиз). Имеются ограниченные данные касательно применения альтернативных режимов в терапии пациентов с аллергическими реакциями или на цефалоспорин, или на пенициллин. Потенциальными терапевтическими вариантами являются двойное лечение, включающее однократный прием гемифлоксацина 320 мг перорально и азитромицина 2 г перорально или однократное назначение гентамицина 240 мг внутримышечно и азитромицина 2 г перорально. Если доступен спектиномицин, его применение может быть рассмотрено для лечения урогенитальной и аноректальной гонореи. Специалисты, обеспечивающие лечение лиц с аллергией на цефалоспорины или пенициллин, должны консультироваться с инфекционистами.

##### Беременность

Беременные, инфицированные *N. gonorrhoeae*, должны получать двойную терапию, состоящую из цефтриаксона 250 мг внутримышечно однократно и азитромицин 1 г перорально однократно.

Если аллергия на цефалоспорины или другие обстоятельства препятствуют назначению этой схемы, а спектомицин недоступен, рекомендована консультация инфекциониста.

##### ВИЧ-инфицирование

Пациенты с гонореей и сопутствующей ВИЧ-инфекцией должны получать такую же терапию, как и неинфицированные ВИЧ.

##### Предполагаемая неэффективность терапии цефалоспоринами

Неэффективной терапия цефалоспоринами считается в случаях персистенции гонококковой инфекции, несмотря на адекватное лечение. Недостаточное излечение лиц с низким риском реинфекции, партнеры которых получили правильное лечение, является признаком инфицирования резистентной к цефалоспоринам *N. gonorrhoeae*. Неэффективность лечения должна рассматриваться, если:

- симптомы не купируются в течение 3–5 дней после адекватного лечения при отсутствии половых контактов в периоде наблюдения;
- выявлены положительные результаты контрольного обследования (т.е. бактериальный посев через  $\geq 72$  ч или МАНК через  $\geq 7$  дней после рекомендованного лечения) при отсутствии половых контактов в периоде наблюдения.

Неэффективность терапии также должна предполагаться у лиц с позитивным результатом контрольного культурального исследования и признаками снижения чувствительности к цефалоспоринам независимо от сексуальных контактов в периоде наблюдения после терапии.

Пациентам с предполагаемой неэффективностью терапии необходимо назначить повторный курс лечения по рекомендуемым схемам, учитывая, что реинфекция более вероятна, чем истинная неэффективность. Однако в ситуациях высокой вероятности неэффективного лечения должно быть проведено выделение культуры микроорганизма (предпочтительно одновременно с МАНК) и определение чувствительности к антибиотикам перед назначением повторного лечения. Рекомендуется двойное лечение, включающее однократный пероральный прием гемифлоксацина 320 мг и азитромицина 2 г или однократное назначение гентамицина 240 мг внутримышечно и азитромицина 2 г перорально, особенно когда определяется повышенная МИК цефалоспоринов по отношению к выделенным бактериям.

Лицам с неэффективностью лечения по альтернативной схеме рекомендовано однократное назначение цефтриаксона 250 мг внутримышечно и азитромицина 1 г перорально. Контрольная оценка излечения должна быть проведена через 7–14 дней после повторного лечения. Рекомендованным методом исследования является бактериологический посев (желательно с одновременным применением МАНК) с определением



чувствительности к антибиотикам при выделении *N. gonorrhoeae*. Лечащие врачи должны убедиться, что сексуальные партнеры, имевшие контакт с пациентом в течение предшествующих 60 дней, оперативно обследованы культуральным методом и получили эмпирическое лечение, аналогичное назначенному пациенту.

#### **Гонококковый конъюнктивит**

В соответствии с результатами единственного опубликованного исследования (1989) по лечению гонококкового конъюнктивита у взрослых, терапия цефтриаксоном 1 г внутримышечно однократно у всех 12 участников была успешной. Поскольку гонококковый конъюнктивит наблюдается нечасто и данные о его лечении у взрослых ограничены, рекомендовано консультироваться с инфекционистами.

**Рекомендованная схема терапии:** цефтриаксон 1 г внутримышечно однократно и азитромицин 1 г перорально однократно.

Рекомендуется одноразовое промывание инфицированного глаза физиологическим раствором.

#### **Ведение сексуальных партнеров**

Пациенты должны быть осведомлены о необходимости направления их половых партнеров на обследование и лечение.

#### **Диссеминированная гонококковая инфекция**

Проявлением диссеминированной гонококковой инфекции (ДГИ) часто являются петехиальная или пустулезная сыпь на коже конечностей, асимметричная полиартралгия, теносиновиты или олигоартикулярные септические артриты. В редких случаях инфекция вызывает развитие перигепатита, эндокардита или менингита. Некоторые штаммы *N. gonorrhoeae*, вызывающие ДГИ, могут быть причиной минимального воспаления гениталий. При подозрении на ДГИ должны быть проведены МАНК и посевы материала с уrogenитальных и экстрагенитальных участков наряду с образцами с зон диссеминации (например кожи, синовиальной жидкости, крови, ликвора). Обязательно определение чувствительности к антибиотикам всех выделенных штаммов *N. gonorrhoeae*.

Госпитализация пациента и консультация инфекциониста рекомендуются для назначения стартовой терапии, особенно лицам, склонным к нарушению режима лечения, с неточным диагнозом или имеющим гнойный синовиальный выпот и другие осложнения. Необходимо проведение обследования для исключения эндокардита и менингита.

#### **Лечение артрита и синдрома артрита-дерматита**

**Рекомендованная схема терапии:** цефтриаксон 1 г внутримышечно или внутривенно каждые 24 ч и азитромицин 1 г перорально однократно.

**Альтернативные схемы терапии:** цефотаксим 1 г внутривенно каждые 8 ч или цефтизоксим 1 г внутривенно каждые 8 ч и азитромицин 1 г перорально однократно.

При лечении синдрома артрита-дерматита можно перейти на прием перорального препарата соответственно результатам определения антибактериальной чувствительности через 24-48 ч после стойкого клинического улучшения, продолжая курс терапии по меньшей мере в течение 7 дней.

#### **Лечение гонококкового менингита и эндокардита**

**Рекомендованная схема терапии:** цефтриаксон 1-2 г внутривенно каждые 12-24 ч и азитромицин 1 г перорально однократно.

Длительность лечения ДГИ должна определяться при консультации с инфекционистом. Вопросы лечения ДГИ регулируются в соответствии с результатами исследования чувствительности к антибиотикам. В ожидании результатов обследования решение о лечении принимается исходя из клинических проявлений. Терапия менингита по рекомендуемым схемам должна продолжаться в течение 10-14 дней. Парентеральная антимикробная терапия эндокардита назначается как минимум на 4 нед.

#### **Ведение половых партнеров**

У партнеров пациентов с ДГИ гонорея часто имеет бессимптомное течение. Врачи должны инструктировать пациентов о необходимости направления половых партнеров, с которыми они имели контакт в течение последних 60 дней, на обследование и эмпирическое лечение.

#### **Гонококковая инфекция у новорожденных**

Пренатальный скрининг и лечение беременных является лучшим методом профилактики гонореи у новорожденных. Передача инфекции новорожденному происходит при прохождении родовых путей матери.

Инфекция обычно начинается остро на 2-5-й день после рождения. Самыми тяжелыми проявлениями гонококковой инфекции у новорожденных являются офтальмия новорожденных и сепсис, клиника которого может включать артрит и менингит. Менее тяжелыми признаками инфекции являются ринит, вагинит, уретрит.

Матери детей с офтальмией новорожденных, вызванной *N. gonorrhoeae*, и их сексуальные партнеры должны пройти обследование и эмпирическое лечение по поводу гонореи.

#### **Гонококковая инфекция у детей**

Сексуальное насилие является самой частой причиной гонококковой инфекции у младенцев и детей. У девочек препубертатного возраста инфекция чаще всего проявляется в виде вагинитов, развитие ВЗОМТ наблюдается реже. У детей, подвергшихся сексуальному насилию, аноректальная и фарингальная инфекции, вызванные *N. gonorrhoeae*, часто протекают бессимптомно.

#### **Диагностика**

У девочек диагностику проводят посредством МАНК в образцах вагинального секрета и мочи. Имеется недостаточно данных, чтобы





рекомендовать это обследование мальчикам и при экстрагенитальной локализации инфекции у детей обоих полов. Культуральные методы остаются предпочтительными в диагностике заболевания у мальчиков и выявлении возбудителя в материале с экстрагенитальных участков независимо от гендерной принадлежности. Окрашивание по Граму является недостаточным для обследования детей препубертатного периода и не рекомендуется для диагностики и исключения гонореи. При наличии признаков ДГИ необходимо провести выделение бактериальной культуры и определение чувствительности к антибиотикам в образцах с соответствующих участков.

**Рекомендованная схема терапии неосложненных гонококкового вульвовагинита, цервицита, уретрита, фарингита и проктита у детей с весом  $\leq 45$  кг:** цефтриаксон 25-50 мг/кг внутривенно или внутримышечно однократно, доза не должна превышать 125 мг.

**Рекомендованная схема терапии неосложненных гонококкового вульвовагинита, цервицита, уретрита, фарингита и проктита у детей с весом  $> 45$  кг:** лечение по одной из схем, рекомендованных для взрослых.

**Рекомендованная схема терапии бактериемии или артрита у детей с весом  $\leq 45$  кг:** цефтриаксон 50 мг/кг (максимальная доза 1 г) внутримышечно или внутривенно 1 раз/сут в течение 7 дней.

**Рекомендованная схема терапии бактериемии или артрита у детей с весом  $> 45$  кг:** цефтриаксон 1 г внутримышечно или внутривенно 1 раз/сут каждые 24 ч в течение 7 дней.

Касательно применения двойной терапии у детей с гонококковой инфекцией данных не имеется.

Контрольное бактериологическое исследование в периоде наблюдения не требуется. Для применения у детей рекомендованы цефалоспорины только для парентерального введения. Все дети с выявленной гонококковой инфекцией должны быть обследованы с целью исключения хламидиоза, сифилиса и ВИЧ.

### Трихомониаз

Трихомониаз является самой распространенной невирусной ИППП в США, которой поражены около 3,7 млн человек. Существуют различия в частоте заболеваемости в зависимости от расовой принадлежности. Так, среди афроамериканок этот показатель составляет 13%, в то время как у белых женщин нелатиноамериканского происхождения – 1,8%. *Trichomonas vaginalis* инфицированы  $> 11\%$  женщин в возрасте  $\geq 40$  лет, в частности высокая распространенность данного возбудителя обнаружена среди пациенток клиник, специализирующихся на лечении ИППП (по результатам обследования у 26% женщин с симптомами и у 6,5% без таковых), а также у заключенных (9-32% женщин

и 2-9% мужчин). Частота трихомониаза среди мужчин, имеющих половых контакты с женщинами, низкая.

У некоторых инфицированных мужчин наблюдаются симптомы уретрита, эпидидимита, простатита; женщины, в свою очередь, могут жаловаться на обильные пенистые зловонные влагалищные выделения желто-зеленого цвета с/без раздражения вульвы. Однако у большинства (70-85%) инфицированных симптомы минимальны или вообще отсутствуют, при этом нелеченные инфекции могут длиться от нескольких месяцев до нескольких лет. Человек может быть не осведомлен о наличии у него заболевания, которое легко передается его половым партнерам при пенильновагинальных сексуальных контактах. У сексуально активных лиц лучший способ предотвратить заражение трихомониазом заключается в постоянном правильном использовании презервативов во время всех пенильновагинальных контактов. У половых партнерш обрезанных мужчин наблюдается несколько сниженный риск передачи данной инфекции. Спринцевание не рекомендуется, поскольку его проведение может повысить риск развития вагинальных инфекций, в т.ч. трихомониаза.

Трихомониаз связан с повышенным в 2-3 раза риском заражения ВИЧ, преждевременных родов и других неблагоприятных исходов беременности у женщин. Среди пациенток с ВИЧ-инфекцией наличие трихомониаза повышает вероятность возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза. Рутинный скрининг бессимптомных женщин с ВИЧ-инфекцией на *T. vaginalis* рекомендуется вследствие неблагоприятных событий, связанных с бессимптомным трихомониазом и ВИЧ-инфекцией.

Диагностическое тестирование для выявления трихомониаза должно быть выполнено у женщин, обратившихся в женскую консультацию с жалобами на вагинальные выделения. Проведение скрининга может быть рассмотрено у лиц, получающих медицинскую помощь в учреждениях с высокой распространенностью этого возбудителя (например в клиниках, специализирующихся на лечении ИППП, или в исправительных учреждениях), а также у бессимптомных пациентов с высоким риском инфицирования (у лиц с несколькими половыми партнерами, предоставляющих секс-услуги за деньги, употребляющих наркотики или у имеющих в анамнезе ИППП). Тем не менее собрано недостаточное количество данных, подтверждающих, что проведение скрининга и лечения бессимптомного трихомониаза в учреждениях с высокой распространенностью *T. vaginalis* или у лиц из групп высокого риска может уменьшить количество любых неблагоприятных последствий для здоровья или тяжесть инфекции.



Является ли прямая кишка резервуаром *T. vaginalis*, остается неясным. Необходимо больше данных для подтверждения результатов исследований, в которых этот возбудитель был обнаружен у 5% лиц, сообщивших о том, что недавно выступали в роли реципиента при занятиях анальным сексом. Так как экономическая эффективность и выгоды от проведения обследования прямой кишки неизвестны, скрининг на *T. vaginalis* в данном локусе не рекомендован. Аналогично этому выполнение тестов по выявлению этого инфекционного агента в ротовой полости не показано по причине отсутствия доказательств развития инфекционного процесса в ней.

#### Диагностика

Для обнаружения *T. vaginalis* рекомендуется использовать тесты с высокой чувствительностью и специфичностью. У женщин метод МАНК очень чувствителен; с его помощью трихомонадную инфекцию выявляют от 3 до 5 раз чаще, чем при микроскопии влажных препаратов, которая обладает низкой (51-65%) чувствительностью. Специалистами FDA была одобрена тест-система АPTIMA TV (Hologic Gen-Probe, San Diego, CA) для обнаружения РНК *T. vaginalis* в материалах из влагалища, эндоцервикса и образцах мочи у женщин. Чувствительность этого анализа находится в пределах 95,3-100%, специфичность – 95,2-100%. Еще одним одобренным МАНК-тестом для выявления данного возбудителя в образцах из эндоцервикса, влагалища и мочи у женщин является BD Probe Tec TV Q<sup>x</sup> Amplified DNA Assay (Becton Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey).

Другие FDA-одобренные методы диагностики трихомониаза включают быстрый тест выявления трихомонад OSOM посредством иммунохроматографии (Sekisui Diagnostics, Framingham, MA) и метод выявления нуклеиновых кислот Affirm VP III (Becton Dickinson, Sparks, MD). В этих тестах определение проводится в образцах влагалищного секрета. Их преимуществом является возможность использования непосредственно в месте лечения больного (point-of-care diagnostics). Для получения результатов посредством быстрого теста выявления трихомонад OSOM необходимо всего 10 мин (чувствительность 82-95%, специфичность 97-100%), а методом Affirm VP III – 45 мин (63 и 99,9% соответственно). Чувствительность последнего может быть выше у симптомных пациенток. Ни OSOM, ни Affirm VP III не одобрены FDA для исследования образцов, полученных от мужчин.

Прежде чем стали доступны методы молекулярной диагностики, культуральный метод считался золотым стандартом обследования на предмет трихомонадной инфекции. Он имеет чувствительность в пределах 75-96% и специфичность до 100%. У женщин вагинальные выделения являются предпочтительным материалом для культурального исследования, поскольку при посеве

мочи анализ менее чувствительный. У мужчин исследуют уретральный мазок, осадок мочи и/или сперму. С целью повышения результативности диагностики у мужчин можно использовать несколько образцов биоматериала для инокуляции одной культуры.

Наиболее распространенным методом диагностики трихомониаза является микроскопия влажного мазка отделяемого из половых органов из-за удобства проведения и относительно низкой стоимости. К сожалению, чувствительность этого анализа весьма низкая (51-65%) для вагинальных образцов и еще ниже для биоматериалов, взятых у мужчин, в частности экссудата из уретры, осадка мочи и спермы.

Клиницистам, использующим метод микроскопии влажного мазка, следует попытаться изучить препараты незамедлительно, потому как чувствительность анализа снижается, если оценка его результатов отсрочивается, снижаясь на 20% через 1 ч после забора образцов. Если выполнение высокочувствительного тестирования (например МАНК) не представляется возможным, алгоритм обследования (вначале микроскопия влажного мазка, затем МАНК при получении отрицательных результатов) может улучшить его диагностическую чувствительность у пациентов с начальным отрицательным результатом мазка. Хотя *T. vaginalis* может быть случайно выявлена с помощью Пап-теста, ни обычная, ни жидкостная цитология не подходит для диагностики трихомониаза вследствие возможного получения как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов.

#### Лечение

Лечение уменьшает симптомы и признаки трихомониаза и, возможно, снижает риск его передачи. Вероятность неблагоприятных исходов у женщин с ВИЧ-инфекцией также снижается при назначении антитрихомонадной терапии. Последняя предусматривает прием метронидазола 2 г или тинидазола 2 г *per os* однократно. Альтернативная схема лечения: метронидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Пациентов следует предупредить о необходимости воздержания от приема алкоголя в течение всего периода лечения нитроимидазолами. Для снижения риска дисульфирамоподобной реакции рекомендовано исключить алкоголь и после прекращения применения метронидазола в течение 24 ч, тинидазола – 72 ч.

Нитроимидазолы являются единственным классом антимикробных препаратов с доказанной эффективностью против *T. vaginalis*. Из них лишь метронидазол и тинидазол одобрены FDA для пероральной или парентеральной терапии трихомониаза. Тинидазол создает более высокую концентрацию в сыворотке крови и мочеполовом тракте, имеет более длительный период



полураспада по сравнению с метронидазолом (12,5 против 7,3 ч). Кроме того, его прием сопровождается меньшим количеством побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. В рандомизированных клинических исследованиях рекомендованные схемы лечения метронидазолом доказали свою эффективность в лечении трихомониаза на уровне 84-98%, а тинидазолом – 92-100%. Рандомизированные контролируемые исследования, в которых сравнивались исходы лечения метронидазолом и тинидазолом в однократной дозе 2 г, показали сопоставимую или более высокую эффективность тинидазола относительно противопаразитарной активности и устранения клинических симптомов.

При применении метронидазола в форме геля не достигаются терапевтические уровни действующего вещества в уретре и железах преддверия влагалища. Поэтому ввиду более низкой эффективности топической терапии метронидазолом (по сравнению с пероральной) таковая не рекомендуется.

#### **Другие замечания по ведению больных трихомониазом**

Врач должен предупредить лиц, инфицированных *T. vaginalis*, о необходимости воздержания от половых контактов до тех пор, пока они и их партнеры не будут пролечены (до завершения терапии и полного разрешения всех симптомов). У пациентов с трихомонадной инфекцией следует выполнить тестирование на наличие возбудителей других ИППП, включая ВИЧ.

#### **Наблюдение**

Из-за высокой частоты реинфицирования среди пациенток, которые прошли терапию трихомониаза, повторное тестирование на *T. vaginalis* рекомендовано всем сексуально активным женщинам в течение 3 мес после проведенного лечения независимо от того, верят ли они в то, что их половые партнеры пролечились. Диагностика с помощью МАНК может быть осуществлена через 2 нед после завершения терапии. Имеется недостаточно данных в поддержку целесообразности повторного тестирования мужчин.

#### **Ведение половых партнеров**

Одновременное лечение всех половых партнеров имеет решающее значение для уменьшения клинической симптоматики заболевания, микробиологической излеченности, предотвращения передачи возбудителя и реинфицирования. Половых партнеров необходимо направлять на получение презумптивного лечения во избежание повторного заражения. Им следует воздержаться от половых контактов до завершения терапии и разрешения всех симптомов.

#### **Персистирующий или рекуррентный трихомониаз**

Персистирующую или рецидивирующую инфекцию, вызванную резистентными к антимикробным препаратам штаммами трихомонад,

следует отличать от возможного повторного заражения от нелеченного полового партнера. Хотя большинство случаев рекуррентного трихомониаза связывают с реинфицированием, некоторые из них могут быть вызваны устойчивостью *T. vaginalis* к противомикробным лекарственным средствам. Резистентность к метронидазолу наблюдается в 4-10% случаев вагинального трихомониаза, к тинидазолу – в 1%. Тинидазол характеризуется более низкой минимальной летальной концентрацией в отношении изолятов *T. vaginalis* по сравнению с метронидазолом. Появление нитроимидазол-резистентного трихомониаза вызвало беспокойство у клиницистов, в результате чего было разработано несколько альтернативных схем терапии. Назначения однократной дозы антимикробного средства следует избегать в лечении рекуррентного трихомониаза, который маловероятно является результатом реинфицирования. В случае неэффективности однократной дозы метронидазола (2 г) и при исключении повторного заражения пациентам и их половым партнерам следует назначить метронидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней. При недостаточной эффективности и этой схемы терапии врач должен рассмотреть назначение больному метронидазола или тинидазола по 2 г перорально в течение 7 дней. Если и эта тактика лечения на протяжении 1 нед не будет успешной у пациента с маловероятными плохой приверженностью к терапии и реинфицированием, целесообразно определить чувствительность *T. vaginalis* к тинидазолу и метронидазолу. Назначение тинидазола в более высоких дозировках (2-3 г) в течение 14 дней, зачастую в комбинации с его интравагинальной формой, может быть рассмотрено в случае нитроимидазол-резистентной инфекции. При этом тактику ведения такого больного необходимо обсудить со специалистом.

Альтернативные схемы терапии могут быть эффективными, однако последствия их применения не были изучены систематически. Исходя из этого, перед их назначением требуется консультирование со специалистом по инфекционным заболеваниям. Наиболее часто в таких наблюдательных исследованиях изучалась эффективность интравагинального паромомицина в сочетании с высокими дозами тинидазола. Клиническое улучшение было отмечено при назначении других альтернативных схем лечения, включая интравагинальное применение борной кислоты и нитазоксанида. Такие лекарственные средства, как бетадин (повидон-йод), клотримазол, уксусная кислота, фуразолидон, генцианвиолет, ноноксинол-9 и калия перманганат, при местном использовании (*per vaginum*) показали минимальную (< 50%) эффективность, поэтому их назначение не рекомендуется. Никакой



другой топический микробицид не продемонстрировал свою эффективность в лечении трихомониаза.

### Особые случаи: аллергия, непереносимость и побочные эффекты терапии

Метронидазол и тинидазол являются нитроимидазолами. Пациентам с гиперчувствительностью немедленного типа к нитроимидазолам показано проведение десенсибилизации к метронидазолу, по поводу которой необходимо проконсультироваться со специалистом.

#### Беременность

Влагалищный трихомониаз часто ассоциируется с такими осложнениями беременности, как преждевременный разрыв околоплодных оболочек, преждевременные роды и рождение младенцев с низкой массой тела. Несмотря на то что терапия метронидазолом обеспечивает микробиологическую излеченность, некоторые исследования не показали существенной разницы в перинатальной заболеваемости после такого лечения. В одном из них была предположена возможность повышения риска преждевременных родов у женщин с влагалищным трихомониазом, получивших лечение метронидазолом. Однако вследствие ограничений клинического испытания окончательные выводы о рисках такой терапии уточняются. В более поздних крупных исследованиях не выявлено ни положительной, ни отрицательной связи между приемом метронидазола во время гестации и неблагоприятными исходами беременности. Если принято решение о проведении лечения, беременным рекомендуется назначение метронидазола 2 г внутрь в разовой дозе. Симптомные беременные независимо от срока гестации должны быть обследованы и пролечены. Терапия трихомонадной инфекции может устранить выделения из влагалища у беременных, а также снизить риск передачи возбудителя их половым партнерам. Несмотря на то что перинатальная передача трихомониаза встречается редко, лечение данного заболевания может предотвратить возникновение респираторных или генитальных инфекций у новорожденных. Практические врачи должны предупредить симптомных беременных, страдающих трихомониазом, о потенциальных рисках и пользе назначаемого лечения. Также следует подчеркнуть необходимость терапии партнеров и использования презервативов для предупреждения передачи инфекции во время полового акта.

Не установлено преимущество рутинного скрининга влагалищного трихомониаза у бессимптомных беременных. Вместе с тем обследование при первом посещении врача и назначение своевременного лечения (в случае необходимости) рекомендуется беременным с ВИЧ-инфекцией.

Это связано с тем, что наличие трихомонадной инфекции является фактором риска вертикальной передачи ВИЧ. Беременные с ВИЧ, которые получают лечение по поводу трихомониаза, должны пройти повторное обследование через 3 мес после окончания приема противомикробных препаратов.

Хотя метронидазол проникает через плацентарный барьер, клинические данные свидетельствуют о том, что его применение представляет низкий риск для беременных. В многочисленных перекрестных и когортных исследованиях при участии беременных никаких доказательств тератогенного или мутагенного эффекта обнаружено не было. Женщины могут быть пролечены 2 г метронидазола в однократной дозе на любом сроке беременности.

Метронидазол проникает в грудное молоко. При материнской пероральной терапии младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, получают метронидазол в более низких дозах, чем при назначении лечения инфекций у новорожденных. При этом активный метаболит данного лекарственного средства может дополнительно воздействовать на ребенка. Плазменные уровни метронидазола и его метаболита у него не настолько высоки и остаются более низкими, чем таковые в плазме крови матери. Результаты ряда исследований свидетельствуют об отсутствии каких-либо доказательств развития побочных эффектов у детей, получивших метронидазол через грудное молоко. При этом некоторые врачи советуют воздержаться от грудного вскармливания в течение 12-24 ч после завершения лечения матери однократной дозой метронидазола 2 г. Терапия матери метронидазолом (400 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней) обеспечивает более низкую концентрацию препарата в грудном молоке и считается совместимой с грудным вскармливанием в течение более длительных периодов времени.

Исследования с участием человека в качестве субъекта относительно приема тинидазола во время беременности ограничены. Однако результаты испытаний на животных моделях позволяют предположить, что этот препарат представляет умеренный риск. Таким образом, назначения тинидазола беременным следует избегать, грудное вскармливание должно быть прекращено в течение 72 ч после применения однократной дозы 2 г тинидазола.

#### ВИЧ-инфекция

До 53% пациенток с ВИЧ-инфекцией инфицированы *T. vaginalis*. Трихомониаз у этих женщин сильно связан с развитием воспалительных заболеваний органов малого таза. Его терапия обуславливает значительное снижение вирусной нагрузки в половых путях и распространения ВИЧ. По этим причинам рутинный скрининг и своевременное лечение рекомендуются всем



Таблица. Классификация ВВК

Неосложненный ВВК	Осложненный ВВК
Спорадический Легкой и средней степени тяжести Скорее всего, вызванный <i>C. albicans</i> У неиммунокомпromетированных пациенток	Рецидивирующий или тяжелый, или вызванный грибами рода <i>Candida</i> (но не <i>C. albicans</i> ), или у женщин с сахарным диабетом, иммунокомпromетированными состояниями (ВИЧ-инфекцией), истощением, получающих иммуносупрессивную терапию (например кортикостероиды)

пациенткам с ВИЧ-инфекцией; обследование необходимо проводить при первом визите к врачу, затем как минимум один раз в год. Для улучшения показателей излеченности женщинам с ВИЧ-инфекцией, которым был установлен диагноз трихомониаза, следует назначить метронидазол 500 мг перорально дважды в сутки в течение 7 дней (но не 2 г однократно). Факторы, которые могли бы повлиять на эффективность стандартного лечения трихомониаза метронидазолом в однократной дозе у этих больных, включают высокую частоту бессимптомного сопутствующего бактериального вагиноза, использование антиретровирусной терапии, изменения микробной вагинальной экологии и ослабленный иммунитет.

У ВИЧ-инфицированных пациенток с трихомониазом повторное обследование рекомендуется в течение 3 мес после первичного лечения; использование МАНК является предпочтительным из-за высокой чувствительности данного теста. Имеется недостаточное количество доказательств целесообразности назначения альтернативных схем терапии более длительным курсом, а также повторного тестирования у мужчин.

### Вульвовагинальный кандидоз

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) в большинстве случаев вызван *Candida albicans*, но иногда его возбудителем может быть другой штамм дрожжеподобных грибов – *Candida spp.* Типичные симптомы заболевания включают зуд, раздражение в области наружных половых органов, диспареунию, дизурию, аномальные выделения из влагалища. Ни один из этих симптомов не является специфичным для ВВК. Приблизительно у 75% женщин в течение жизни имеет место по меньшей мере один эпизод ВВК, у 40-45% – два и более. По клиническим проявлениям, выявленным возбудителям, реакции организма на инфекцию, а также ответу на лечение ВВК разделяют на осложненный и неосложненный (табл.). Около 10-20% пациенток страдают осложненным ВВК, нуждающимся в соответствующих диагностических и терапевтических мероприятиях.

#### Неосложненный ВВК

##### Диагностика

Наличие вагинита, обусловленного *Candida*, можно заподозрить при появлении у больной

таких симптомов, как дизурия, зуд, боль, припухлость и покраснение слизистой при осмотре вульвы. Также можно выявить отек вульвы, трещинки, эскориации или обильные творожистые влагалищные выделения. Диагноз ВВК можно поставить женщине с признаками и симптомами вагинита в случае обнаружения в препаратах вагинальных выделений дрожжевых грибов, гифов и псевдогифов посредством микроскопии влажных (физиологический раствор, 10% КОН) или окрашенных по Граму мазков, а также по положительным результатам культурального исследования и других тестов на дрожжевые грибы. При кандидозном вагините pH влагалища остается нормальным (< 4,5). Использование 10% раствора КОН при микроскопии влажного мазка улучшает визуализацию дрожжей и псевдогифов вследствие разрушения клеточного материала, который может их скрывать. Данное исследование необходимо проводить всем женщинам с симптомами или признаками ВВК и при получении положительного результата назначить им лечение. У симптомных пациенток с негативными результатами микроскопии следует провести культуральное исследование. В случае невозможности выделения культуры возбудителя этой категории больных показана эмпирическая терапия. Выделение культуры *Candida* при отсутствии симптоматики заболевания не является показанием к назначению лечения, так как у 10-20% женщин во влагалище содержатся *Candida spp.* и другие дрожжеподобные грибы. Тестирование методом ПЦР для выявления данных возбудителей не одобрено FDA; культуральное исследование остается золотым стандартом диагностики. Нередко ВВК сочетается с другими ИППП. У большинства здоровых женщин с неосложненным ВВК невозможно выявить какие-либо причинные факторы.

#### Лечение

Лечение неосложненного ВВК проводится короткими курсами с использованием местных препаратов (с однократным применением или в течение 1-3 дней). Азолы для топической терапии показали более высокую эффективность по сравнению с нистатином. Лечение азолами устраняет симптомы заболевания и предопределяет эрадикацию возбудителя в 80-90% случаев.



### Рекомендованные схемы лечения

- Безрецептурные препараты для интравагинального применения:
  - клотримазол крем 1% 5 г интравагинально ежедневно в течение 7-14 сут *либо*
  - клотримазол крем 2% 5 г интравагинально ежедневно в течение 3 сут, *либо*
  - миконазол крем 2% 5 г интравагинально ежедневно в течение 7 сут, *либо*
  - миконазол крем 4% 5 г интравагинально ежедневно в течение 3 сут, *либо*
  - миконазол 100 мг в форме влагалищных суппозиторий, 1 суппозиторий ежедневно в течение 7 сут, *либо*
  - миконазол 200 мг в форме влагалищных суппозиторий, 1 суппозиторий ежедневно в течение 3 сут, *либо*
  - миконазол 1200 мг в форме влагалищных суппозиторий, 1 суппозиторий однократно, *либо*
  - тиокконазол мазь 6,5% 5 г однократная интравагинальная аппликация.
- Рецептурные препараты для интравагинального применения:
  - бутконазол крем 2% 5 г (разовая доза биоадгезивного продукта) однократная интравагинальная аппликация *либо*
  - терконазол крем 0,4% 5 г интравагинально в течение 7 сут, *либо*
  - терконазол крем 0,8% 5 г интравагинально в течение 3 сут, *либо*
  - терконазол влагалищные суппозитории 80 мг, 1 суппозиторий ежедневно в течение 3 сут.
- Пероральные лекарственные средства: флуконазол\* 150 мг *per os* однократно.

Вышеупомянутые кремы и суппозитории, используемые для лечения ВВК, имеют масляную основу, поэтому могут повреждать латексные презервативы и диафрагмы. Детальную информацию о них можно найти в инструкции по применению контрацептивных средств. Интравагинальные препараты клотримазола, миконазола и тиокконазола являются безрецептурными. Даже те женщины, у которых ранее был установлен диагноз ВВК клиницистом, скорее всего, не смогут диагностировать заболевание самостоятельно. Поэтому пациентки с персистенцией симптомов ВВК после курса лечения безрецептурными препаратами, а также те, кто отмечает повторное их появление в течение 2 мес по завершении терапии, должны быть тщательно обследованы врачом женской консультации. Ненужное и неоправданное использование безрецептурных препаратов сегодня, к сожалению, является общей практикой, что нередко приводит к отсрочке назначения лечения вульвовагинитов другой этиологии с развитием различных клинических осложнений.

### Наблюдение

Осуществления наблюдения обычно не требуется. Тем не менее женщины, у которых симптомы сохраняются или рецидивируют после лечения, должны быть проинформированы о необходимости повторных визитов к специалисту.

### Ведение половых партнеров

Неосложненный ВВК, как правило, не передается половым путем, поэтому лечение половых партнеров не рекомендуется. Незначительная часть половых партнеров-мужчин может иметь кандидозный баланит, характеризующийся наличием эритематозных участков на головке полового члена в сочетании с ощущениями зуда и раздражения. Эту категорию пациентов следует лечить топическими антимикотическими препаратами, которые быстро купируют неприятные симптомы.

### Особые случаи: аллергия, непереносимость и побочные эффекты терапии

Препараты для местного использования, по большей части, не оказывают системных побочных эффектов, однако могут вызывать появление локального жжения или раздражения кожи и слизистой половых органов. Пероральные азола иногда вызывают тошноту, боль в животе или головную боль. Такая терапия изредка может привести к повышению уровня печеночных ферментов в плазме крови. Клинически важно взаимодействие пероральных азолов с рядом других лекарственных средств.

### Осложненный ВВК

#### Диагностика

У пациенток с осложненным ВВК необходимо выделить культуру возбудителя для подтверждения диагноза и идентификации редких штаммов дрожжеподобных грибов, в частности *Candida glabrata* (не образует псевдогифов или гифов и поэтому часто не выявляется при микроскопии). Хотя резистентность *C. albicans* к азолам в вагинальных изолятах становится все более распространенной, проведение тестирования на чувствительность, как правило, не является оправданным при индивидуальном подходе к лечению больных ВВК.

#### Рецидивирующий ВВК

Рецидивирующий ВВК встречается у незначительного (до 5%) количества больных и характеризуется наличием 4 или больше эпизодов симптомного ВВК в течение 1 года. Патогенез заболевания пока еще недостаточно ясен. У большинства пациенток с рецидивирующим ВВК невозможно выявить каких-то четких провоцирующих факторов или состояний. *C. glabrata* и другие non-*albicans* штаммы *Candida spp.* определяются у 10-20% больных рецидивирующим ВВК. Обычная антимикотическая терапия против non-*albicans* штаммов (в отличие от *C. albicans*) не эффективна.

\*На фармацевтическом рынке Украины оригинальный флуконазол представлен препаратом Дифлюкан



## Лечение

Каждый эпизод рецидивирующего ВВК, вызванный *C. albicans*, хорошо поддается краткосрочной пероральной или топической терапии азолами. Для поддержания стойкого клинического и микологического контроля некоторые специалисты настаивают на проведении более длительного начального лечения: применение в течение 7-14 дней местных препаратов или флуконазола *per os* в дозировках 100; 150 или 200 мг каждые 3 дня (всего три приема на 1; 4 и 7-й день) для достижения микологической ремиссии с последующим переходом на поддерживающую противогрибковую терапию.

Первая линия поддерживающей противогрибковой терапии включает пероральное применение флуконазола в дозе 100; 150 или 200 мг/нед в течение 6 мес. В случае невозможности назначения вышеуказанного режима рекомендовано интермиттирующее лечение местными препаратами. Супрессивная поддерживающая противогрибковая терапия эффективна при рецидивирующем ВВК. Однако у 30-50% женщин наблюдается рецидив заболевания после окончания курса поддерживающего лечения. Симптомным

пациенткам, у которых результаты культурального исследования остаются положительными несмотря на проведение поддерживающей терапии, показана консультация специалиста.

## Тяжелый ВВК

Тяжелый вульвовагинит с выраженной вульварной эритемой, отеком, эскориациями и формированием трещин ассоциируется с худшим ответом на лечение короткими курсами местной или пероральной терапии. В таких случаях рекомендуется применение местных препаратов группы азолов в течение 7-14 дней или флуконазола в дозе 150 мг в два последовательных приема (второй прием через 72 ч после первой дозы).

## ВВК, обусловленный non-*albicans* штаммами

Ввиду того что примерно у 50% женщин с положительными результатами культурального исследования на *Candida non-albicans* симптоматика может быть минимальной или вовсе отсутствовать, при этом высокой эффективности их лечения трудно достичь, врачи должны приложить все усилия, чтобы исключить другие причины вагинальных симптомов. Оптимальное лечение ВВК, вызванного non-*albicans* штаммами, остается

ЧИМ ДОВШЕ  
НЕМАЄ МОЛОЧНИЦІ,  
ТИМ ДОВШЕ У ВАС  
КВІТУЧИЙ НАСТРІЙ

**ДИФЛЮКАН®**  
Радість замість молочниці.

ДИФЛЮКАН®  
150 мг флуконазол  
1 капсула

WUKDFL0214008

**ДИФЛЮКАН®** (флуконазол), капсули 150 мг; 1 капсула в упаковці. **Показання:** Гострий вагінальний кандидоз, коли місцева терапія не є доречною, кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доречною. **Протипоказання:** Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; одночасне застосування флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово в дозах 400 мг/добу та вище, одночасне застосування з препаратами, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою CYP2A4. **Спосіб застосування та дози:** Капсули приймають перорально одноразово в дозі 150 мг, капсули слід ковтати цілими. Прийом препарату не залежить від прийому їжі. **Побічні реакції:** Найчастіше (>1/10) спостерігались головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення АЛТ, АСТ та лужної фосфатази крові. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Одночасне застосування флуконазолу з цизапридом, терфенадином, астемізіолом, пімозидом, хінідином, еритроміцином протипоказане. Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу з галофантрином. Інформація щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами детально

викладена в інструкції. **Особливі застереження:** Застосування препарату в період вагітності можливе лише у випадку, якщо користь від застосування перевищує можливий ризик. Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 200 мг або менше. Досліджень впливу препарату Дифлюкан® на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили. Ефективність та безпечність застосування препарату для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлені. **Фармакологічні властивості:** Флуконазол – потужний селективний інгібітор грибкових ферментів, необхідних для синтезу ергостеролу. **Категорія відпуску:** Без рецепта. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/5970/02/03 от 25.01.2012. За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Файзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн" в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 291-60-50. г.



неопределенным. В качестве первой линии терапии назначают более длительное (7-14 сут) местное или пероральное лечение любым азолом, кроме флуконазола. В случае рецидива инфекции после применения этой схемы показано лечение посредством введения 600 мг борной кислоты в желатиновых капсулах *per vaginum* 1 раз в день в течение 2 нед. Эта схема показала клиническую и микологическую эффективность в 70% случаев. При последующем рецидивировании лечение таких пациенток следует проводить с привлечением специалиста-миколога.

#### Ведение половых партнеров

Отсутствуют данные в поддержку назначения терапии половым партнерам больных осложненным ВВК, поэтому рекомендации по этому поводу не разработаны.

#### Особые случаи: иммунологически компрометированный хозяин

Женщины с иммунодефицитом, неконтролируемым сахарным диабетом и другими иммунокомпрометированными состояниями (ВИЧ-инфекцией), а также лица, получающие иммуносупрессивную терапию (например кортикостероидами), как правило, плохо отвечают на краткосрочное лечение. В таком случае лечение должно быть направлено не только на эрадикацию возбудителя путем назначения более длительных курсов (7-14 дней) обычной антимикотической терапии, но и на улучшение общесоматического состояния.

#### Беременность

ВВК часто возникает во время беременности. Для его лечения рекомендуют применять лишь азолы местного действия в течение 7 дней.

#### ВИЧ-инфекция

Уровень колонизации влагалища грибами *Candida* у ВИЧ-инфицированных выше, чем у серонегативных женщин с подобными демографическими характеристиками и с поведением высокого риска, при этом он зависит от тяжести иммуносупрессии. Симптомный ВВК также чаще встречается у женщин с ВИЧ-инфекцией и аналогично коррелирует с тяжестью иммунодефицита. Кроме того, показано, что прием азолов системного действия пациентками с ВИЧ-инфекцией связан с выделением из влагалища видов *Candida non-albicans*.

Основываясь на доступных данных, можно сделать вывод, что терапия как неосложненного, так и осложненного ВВК у пациенток с ВИЧ-инфекцией не отличается от таковой у серонегативных женщин. Хотя длительное профилактическое лечение флуконазолом в дозе 200 мг/нед может быть эффективным в уменьшении колонизации *C. albicans* и купировании симптомного ВВК, эта схема не подходит для ВИЧ-инфицированных женщин при отсутствии осложненного ВВК. Несмотря на то что ВВК связан с увеличением ВИЧ-сероконверсии у ВИЧ-отрицательных пациенток и повышением концентрации РНК ВИЧ в цервикальном содержимом у женщин с ВИЧ-инфекцией, эффект от лечения ВВК на вероятность заражения и передачи данного вируса остается неизвестным.

Обзор подготовили Виктория Лисица, Марина Малей

По материалам: К.А. Workowski, G.A. Bolan. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015, MMWR, June 5, 2015, Vol. 64, No. 3.

Продолжение в следующем номере

## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

### Міністерство охорони здоров'я України Національний інститут раку Чернігівський обласний онкодиспансер

#### Шановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної онкогінекології», яка відбудеться 13 листопада 2015 р. в м. Чернігові.

Основні програмні питання:

- епідеміологія злоякісних пухлин матки (ЗПМ) в Україні;
- канцерогенез ЗПМ;
- діагностика передпухлинної патології та ЗПМ;
- маркери пухлинного зростання ЗПМ;
- проблеми хірургічного лікування передпухлинної патології та ЗПМ;
- можливості органозберігаючого лікування початкових ЗПМ;
- проблеми променевої терапії ЗПМ;
- медикаментозне лікування ЗПМ;
- ускладнення лікування ЗПМ;

- реабілітація хворих після лікування ЗПМ;
- збереження репродуктивної функції у хворих на ЗПМ;

У рамках заходу відбудеться круглий стіл, основною метою якого є обговорення вищезазначених проблем, а також окремих випадків захворювання.

Реєстрація з 09:00 до 10:00. Початок о 10:00.

Планується публікація матеріалів конференції. Тези доповідей, стендових доповідей слід надсилати до 20 серпня 2015 р. на e-mail: nironcogyn@gmail.com.

#### Контактна інформація:

Самохвалова Олена, Свінціцький Валентин  
тел.: (050) 3874433;  
факс: (044) 259-02-73;  
www.unci.org.ua;  
info@unci.org.ua.