

# Инфекции, передаваемые половым путем, и урогенитальные инфекции в Европе

(обзор симпозиума, прошедшего в рамках XXVIII конгресса Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем)

М.А.Гомберг

Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, президент «ЮСТИ РУ»

18–21 сентября 2014 г. на Мальте прошел XXVIII конгресс Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем – ИППП (International Union against Sexually Transmitted Infections – IUSTI). Основной лозунг этого конгресса: «Миграция, рекреация и сексуальное здоровье» («Migration, recreation and sexual health»). Широкое представительство участников было обеспечено участием в организации не только европейского отделения IUSTI, но и Британской ассоциации сексуального здоровья (British Association for Sexual Health and HIV – BASHH) – крупнейшего научного общества Великобритании, занимающегося проблемами ИППП.

В рамках конгресса был проведен симпозиум «ИППП и урогенитальные инфекции в Европе», где были заслушаны сообщения ведущих как европейских, так и российских ученых. Сопредседателями симпозиума выступили профессор Айри Подер (Эстония), профессор Ангелика Стари (Австрия) и профессор Михаил Александрович Гомберг (Россия). В ходе симпозиума, прошедшего при поддержке компании «Астеллас», эксперты из разных стран Евросоюза обсуждали сложившуюся в Европе и России ситуацию с наиболее распространенными ИППП бактериального происхождения.

Вначале профессор М.А.Гомберг приветствовал участников симпозиума и представил докладчиков.

С докладами выступили в следующем порядке:

1. Айри Подер (Эстония) «Тенденции ИППП в Европе».

2. Ангелика Стари (Австрия) «Новые тесты для ИППП и перспективы лечения».

3. Михаэль Скерлев (Хорватия) «Миграция, отдых, здоровье и *Chlamydia* в Европе».

4. Маттео Бассетти (Италия) «Опасность возрастающей резистентности бактерий в фокусе на рецидивирующий цистит».

5. Михаил Гомберг (Россия) «Микоплазменная инфекция и репродуктивное здоровье».

В своем докладе «Тенденции ИППП в Европе» **А.Подер** (прези-



дент USTI Europe, Тарту, Эстония) отметила различия между странами Западной, Центральной и Восточной Европы в эпидемиологии ИППП в связи с особенностями сексуального поведения, организацией системы здравоохранения, социокультурных (этническая принадлежность, религия), экономических, юридических и политических аспектов. Доктор Подер пришла к следующим выводам:

1. Частота бактериальных ИППП в Европе возрастает.

2. В странах бывшего Советского Союза наблюдается эпидемия ВИЧ-инфекции.

3. Во всех частях Европы отмечается резистентность гонококков к антибиотикам.

4. Чувствительность к антибиотикам разных микроорганизмов, вызывающих бактериальные ИППП, изменяется.

5. Спектр возбудителей, вызывающих бактериальные ИППП, видоизменяется. На первый план выходят:

- *Mycoplasma genitalium*;
- *Ureaplasma urealyticum*;
- *Mycoplasma hominis*.

А.Подер подчеркнула, что на встрече в Вене в 2013 г. редакционной коллегией IUSTI принято решение разработать европейские рекомендации и внедрить европейские принципы по лечению микоплазменной и уреаплазменной инфекции. Актуальность данной задачи обусловлена характером инфекций.

*M. genitalium* передается половым путем и вызывает уретрит у мужчин

и женщин и цервицит у женщин; быстро распространяется на органы малого таза, являясь причиной трубного бесплодия. Часто наблюдается бессимптомное носительство *M. genitalium*. Лабораторное обнаружение микоплазм является сложным и комплексным диагностическим процессом.

*U. urealyticum* выявляется примерно в 10% случаев негонококкового уретрита. *M. hominis* и *U. urealyticum* обнаруживаются в амниотической жидкости при хориоамнионите и преждевременных родах. *U. urealyticum* и *M. hominis* все чаще связывают с неблагоприятными исходами беременности, такими как:

- спонтанные преждевременные роды;
- преждевременный разрыв плодных оболочек;
- выкидыш;
- мертворождение и низкая масса тела ребенка при рождении.

*M. hominis* и *U. urealyticum*, вызывающие инфекции мочевыводящих путей (уретрит, цервицит, цистит, бактериальный вагиноз), по-видимому, вовлечены в этиологию послеродовых инфекций у матерей и новорожденных. Далее А.Подер остановилась на вопросах лечения урогенитального микоплазмоза, отметив, что микоплазмы и уреаплазмы чувствительны *in vitro* к макролидам, тетрациклинам и фторхинолонам.

Говоря об изменении чувствительности возбудителей ИППП к антибиотикам, А.Подер продемонстрировала результаты проведенного в Италии исследования М.Де Франческо (2013 г.), посвященного изучению динамики резистентности генитальных микоплазм к антибиотикам на протяжении 7 лет (2004–2011 гг.) в одной из провинций страны. В работе были исследованы 9956 образцов биоматериала (мазки из уретры, влагалища, цервикального канала). В 1856 (18,6%) образцах обнаружены генитальные микоплазмы: в 1652 (89%) – *U. urealyticum*, в 21 (1,1%) – *M. hominis* и в 183 (9,8%) – оба возбудителя. При этом 89–97% штаммов *M. hominis* оказались чувствительны к тетрациклинам и 100% штаммов – к джозамицину. Среди *U. urealyticum*

# Инъекционная эффективность в таблетках\*

при ИППП  
и урогенитальных  
инфекциях<sup>2,3</sup>



№1 в назначениях  
антибиотиков<sup>1</sup>

## Юнидокс Солютаб® доксициклин

## Вильпрафен® джозамицин

Юнидокс Солютаб® — препарат выбора  
в клинических рекомендациях для лечения  
хламидийной инфекции<sup>4,5</sup>

Вильпрафен® — единственный макролид  
со 100% активностью в отношении всех  
«атипичных» возбудителей ИППП<sup>6-8</sup>

\* С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014г., стр. 4-6

1. Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Синовейт Комкон», и действительна по состоянию на апрель 2014 года

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Юнидокс Солютаб® (П №013102/01-120908)

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен® (П № 012028-231013)

4. Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases.Treatment guidelines, 2010 <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/chlamydial-infections.htm>

5. Клинические рекомендации. По ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем и урогенитальными инфекциями, РОДВК, председатель Кубанова А.А., Москва, Деловой Экспресс, 2012

6. Krause R., et al. Clinical Microbiology and Infection. Accepted for publication (doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03155.x)

7. Messano G.A. et al. Jg Sanita Pubbl. 2011 Nov-Dec; 67 (6): 697-706

8. Kechagia N, et al. JAC 2008; 62 (1): 122-5



П №012028/01 от 24.03.2010

чувствительными к тетрациклинам оказались 67–100% штаммов, а к джозамицину – 79–89%. На основании результатов исследования сделаны выводы:

- Доксициклин является препаратом выбора при уреоплазменной инфекции и может быть использован при ко-инфекции с *M. hominis*.
- Джозамицин демонстрирует высокую активность в отношении *U. urealyticum*.
- Джозамицин активен в отношении *M. hominis* и может быть использован в качестве альтернативы тетрациклинам и эритромицину в случае смешанных инфекций, особенно у беременных женщин и новорожденных.
- Офлоксацин и новые фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) проявляли наименьшую активность в отношении *U. urealyticum* и *M. hominis* и могут быть использованы в случае устойчивости к тетрациклинам и эритромицину.

Далее А.Подер остановилась на исследовании G.Ye и соавт. (2014 г.), в котором так же, как и в работе M.Де Франческо, изучалась динамика резистентности *U. urealyticum* и *M. hominis* в пробах из урогенитального тракта женщин в возрасте от 18 лет до 51 года. В период с 2007 по 2011 г. были исследованы 37 055 проб, из которых в 15 594 (42,08%) обнаружена *U. urealyticum*, в 467 (1,26%) – *M. hominis* и в 4085 (11,02%) – оба возбудителя. Лекарственная устойчивость была значительно повышена к офлоксацину: в 2007 г. – 41,80%, 2008 г. – 45,94%, 2009 г. – 46,07%, 2010 г. – 50,36% и 2011 г. – 53,22% ( $p < 0,05$ ). Резистентность штаммов к ципрофлоксацину была еще более высокой с тенденцией к росту по годам: в 2007 – 67,15%, 2008 – 67,44%, 2009 – 73,00%, 2010 – 75,28% и 2011 – 75,28% ( $p < 0,05$ ). Ретроспективный анализ показал, что *U. urealyticum* и *M. hominis* имеют относительно низкую резистентность к джозамицину, кларитромицину, доксициклину, тетрациклину и прistinамицину. Джозамицин в отличие от эритромицина не подвергается инактивации в желудочно-кишечном тракте. Будучи макролидом он хорошо распределяется в тканях, создавая там высокие концентрации, проникает внутрь клеток и воздействует на внутриклеточные патогены: *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* spp., *Campylobacter* spp. Большинство штаммов *M. hominis* оказались устойчивыми к эритромицину и азитромицину, данные макролиды проявляли активность лишь в отно-

шении *U. urealyticum*. Авторы исследования рекомендуют использовать джозамицин и доксициклин в качестве препаратов первого ряда в лечении инфекций, вызванных *U. urealyticum* и *M. hominis*.

По мнению А.Подер, тактика лечения бактериальных ИППП в Восточной и Западной Европе в целом совпадает. Джозамицин доступен практически во всех европейских странах и рекомендуется для лечения инфекций, вызванных *M. genitalium*, *M. hominis* в ассоциации с *U. urealyticum/Ureaplasma parvum* по схеме: 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Кроме того, джозамицин является препаратом выбора при инфекциях у беременных. В заключение докладчик резюмирует общие тенденции бактериальных ИППП:

- рост в начале 1990-х годов – затем стабилизация – новый рост за последние 5 лет;
  - изменение чувствительности к антибиотикам;
  - распространение вирусных ИППП: ВИЧ-эпидемии, начиная с 2000-х годов.
- Социальные тенденции:
- эпидемия наркомании и проблема с работниками секс-услуг;
  - рост числа ИППП у молодых людей и мигрантов.



**Ангелика Стари** (президент Международной ассоциации по исследованию ИППП – ISSTD, Вена, Австрия) в сообщении «Новые тесты на ИППП и перспективы лечения» остановилась на новых методах диагностики, имеющих высокую чувствительность и специфичность, таких как методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) для *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*. В качестве образцов для исследования в данных тестах используется отделяемое из влагалища, полового члена, прямой кишки, глотки. К современным тест-системам предъявляются строгие тре-

бования: доступность, чувствительность, точность, надежность, скорость выполнения, низкая стоимость. Далее А.Стари указала на необходимость культурального исследования в дополнение к МАНК и продемонстрировала разные схемы лечения неосложненной хламидийной инфекции. К препаратам выбора относятся доксициклин 100 мг 2 раза в день в течение 7 дней, джозамицин 500 мг 3 раза в день в течение 7 дней или азитромицин 1 г однократно внутрь.

Осложненная хламидийная инфекция лечится теми же препаратами, но более продолжительными курсами.

Терапия во время беременности (Австрия) – рекомендуемое лечение:

- джозамицин 500 мг 3 раза в день в течение 7 дней;
- азитромицин 1 г внутрь.

Альтернативные схемы: амоксициллин 500 мг 3 раза в день в течение 14 дней (в случае аллергии к макролидам). Профессор А.Стари подчеркнула, что в соответствии с европейскими рекомендациями лечение хламидийной инфекции джозамицином во время беременности является эффективным и безопасным. Далее она задает вопрос, какой из препаратов, азитромицин или доксициклин, является более эффективным при хламидийной инфекции, и приводит результаты нескольких исследований, свидетельствующих о преимуществах терапии доксициклином. В рандомизированном контролируемом исследовании, выполненном Schwebke и соавт. (2011 г.) с участием 305 больных уретритом мужчин микробиологическая эффективность доксициклина составила 95%, а азитромицина – 77% ( $p < 0,011$ ); верификация эрадикации проведена посредством NAAT (Nucleic Acid Amplification Test). Kong и соавт. (2014 г.) выполнили метаанализ 23 рандомизированных контролируемых исследований ( $n=305$ ), в которых доксициклин или азитромицин применялся по поводу хламидийного уретрита или цервицита: различие в эффективности препаратов составило 2,7% в пользу доксициклина в общей популяции, а при лечении мужчин с уретритом достигало 7%. Nathorn и соавт. (2012 г.) по результатам проспективного исследования констатировали низкую эффективность азитромицина при лечении хламидиоза у женщин и мужчин-гомосексуалистов: в 26% случаев терапия была неэффективной, в то время



как при применении доксициклина достигалась 100% эрадикация возбудителя. С.Khosropour и соавт. (2014 г.) ретроспективно сравнили эффективность рекомендуемых схем доксициклина и азитромицина при хламидийной инфекции прямой кишки у мужчин (n=1835): 22% пациентов, получавших азитромицин, и 8% больных, принимавших доксициклин, через 14–180 дней после лечения повторно обращались по поводу персистирующей хламидийной инфекции или рецидива инфекции (различия между группами значимы;  $p < 0,002$ ).



**Михаил Скерлев** (Загреб, Хорватия), который является президентом Группы по изучению *Chlamydia trachomatis* (*Chlamydia trachomatis* Study Group – CTSG), в своем докладе «Миграция, отдых, здоровье и *Chlamydia* в Европе» остановился на истории развития антибактериальной и противовирусной терапии с 1930-х годов до настоящего времени, указал на многообразие клинических проявлений хламидийной инфекции – от уретрита и цервицита до синдрома Рейтера и эндокердита. Являясь ИППП, ассоциированные с хламидиями заболевания наиболее часто встречаются в молодом, репродуктивном возрасте, на пике сексуальной активности. Докладчик подчеркнул, что в терапии хламидийной инфекции используются азитромицин, доксициклин, эритромицин, джозамицин и другие антибиотики. Однако проблема лечения в настоящее время не так проста: существует проблема резистентности к антибиотикам. В связи с этим возникает ряд вопросов:

- Какова роль резистентности при рецидивирующей и персистирующей хламидийной инфекции, которая регистрируется у 10–15% женщин, получавших лечение по поводу хламидийной инфекции?
- Каков потенциал развития резистентности у *C. trachomatis*?

- Несовершенство систем для *in vitro* изучения чувствительности *C. trachomatis* к антибиотикам.
- Корреляция между результатами *in vitro* тестирования и клинического исхода неизвестна.
- *C. trachomatis* демонстрирует стабильную чувствительность к макролидам или тетрациклинам.
- Описаны резистентные формы *C. trachomatis* к фторхинолонам и рифампицину.

Профессор М.Скерлев представил результаты ряда исследований, в которых доказана высокая чувствительность *C. trachomatis*, *U. urealyticum* и *M. hominis* к джозамицину, отмечены преимущества препарата в лечении пациенток с трубным бесплодием. Применение джозамицина у мужчин также показало свою высокую эффективность и безопасность, в том числе отсутствие негативного влияния на подвижность сперматозоидов. С целью преодоления проблем, связанных с хламидийной инфекцией в Европе, М.Скерлев предложил расширить международную сеть исследователей и клинических экспертов CTSG; развивать перспективные международные проекты; внедрять Европейские рекомендации по лечению и профилактике ИППП, касающиеся скрининга взрослого населения на хламидийную инфекцию; изучать эпидемиологию заболевания, организовать обязательный скрининг подросткового населения.



**Маттео Бассетти** (начальник госпиталя Clinica Malattie Infettive A.O.U. Santa Maria della Misericordia, Венеция, Италия) в сообщении о росте резистентности микроорганизмов к антибиотикам остановился на краткой истории противомикробных препаратов и высказал опасения, что возможен возврат к ситуации 50-летней давности, когда арсенал эффективных антибиотиков состоял из единичных препаратов.

Особую озабоченность вызывает отсутствие инновационных препаратов, активных в отношении *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*.

Существует постоянная потребность в новых антимикробных препаратах, активных в отношении устойчивых патогенных микроорганизмов.

Далее докладчик подробно осветил механизмы резистентности грамотрицательных бактерий и возможные последствия антибиотикорезистентности для терапии инфекций, а также статистику устойчивости возбудителей к противомикробным препаратам, включая карбапенем, в разных регионах мира. Кроме того, была проанализирована эпидемиология внутрибольничной инфекции, вызываемой *Enterobacteriaceae* в России и мире. М.Бассетти предложил ряд мер, препятствующих нерациональному использованию антибиотиков:

- популяризация знаний о естественном течении инфекций;
- объяснение реальных преимуществ лечения антибиотиками;
- изучение рисков, связанных с быстрым возникновением резистентности к антибиотикам;
- обсуждение с пациентом необходимости использования антибиотиков надлежащим образом.

В заключение докладчик констатировал прогрессивное распространение устойчивости к антибиотикам, неизбежность второго антибиотик-кризиса в краткосрочной перспективе, подчеркнув при этом, что новые терапевтические стратегии станут доступны уже в следующем десятилетии. В настоящее время рост антибиотикополитизированных штаммов требует большего, чем когда-либо прежде, использования альтернативных превентивных подходов.

Свой доклад «Микоплазменная инфекция и репродуктивное здоровье» **Михаил Александрович Гомберг** (президент ЮСТИ.РУ, Москва, Россия) начал с взаимосвязи микоплазменной инфекции и рака аногенитальной области, указав, что, по оценкам Американского противоракового общества, приблизительно 20% всех раковых заболеваний в мире вызваны инфекцией. Профессор М.А.Гомберг привел ряд доводов *pro et contra* патогенной роли генитальных микоплазм. В частности, в недавно опубликованном исследовании



ликующей сотрудниками НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи статье сообщалось, что *M. hominis* выявляется у больных раком предстательной железы в 3 раза чаще, чем у лиц с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. При положительном тесте на простат-специфический антиген у мужчин отмечается более высокий титр антител к *M. hominis*, *M. genitalium* и *U. urealyticum* обнаруживаются в ткани предстательной железы при хроническом простатите. Доказана этиологическая роль *M. genitalium* при уретрите у мужчин, а также при цервиците и воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин. *M. hominis* и *U. urealyticum* рассматриваются в качестве факторов развития бесплодия, они выявляются при инфекциях мочеполовых путей (уретрите, цервиците, цистите, бактериальном вагинозе) и, вероятно, могут вызывать послеродовые инфекции у матерей и новорожденных. Однако, несмотря на ассоциацию микоплазм с урогенитальными заболеваниями, доказательств их патогенной роли все еще недостаточно. Имеются данные о том, что *M. genitalium* передается половым путем, персистирует в организме хозяина, но вопрос о ее роли как о причине симптоматического уретрита или цервицита, особенно у женщин, все еще открыт для дискуссии. Те-

перь, когда *Ureaplasma* spp. были разделены на *U. urealyticum* и *U. parvum*, роль уреаплазм в возникновении уретрита и цервицита стала более ясной. Касаясь проблемы микоплазменной инфекции в акушерстве, докладчик подчеркнул, что у 20% недоношенных новорожденных (23–32 нед гестации) выявляется бактериемия, вызванная генитальными микоплазмами. Плацентарная недостаточность также связана с микоплазменной инфекцией. Внутриутробные инфекции более распространены среди младенцев, инфицированных *U. urealyticum* и *M. hominis*.

Далее М.А.Гомберг остановился на чувствительности *U. urealyticum* к антибиотикам:

- Азитромицин – 75,2%.
- Эритромицин – 82,9%.
- Кларитромицин – 88,6%.
- Доксисицилин – 88,6%.
- Джозамицин – 99%.
- Пристинамицин – 100%.

Чувствительность *U. urealyticum* к офлоксацину и ципрофлоксацину самая низкая и составляет 56,2 и 15,2% соответственно. Было представлено исследование В.Н.Прилепской (2013 г.; n=117), свидетельствующее о том, что у женщин с привычным невынашиванием статистически чаще, чем в группе контроля, выявлялась *U. urealyticum* (72,8% vs 13,8%), а терапия джозамицином 500 мг 3 раза в сутки в течение 10–14 дней способствовала эрадикации возбудителя в 81,7% случаев.

Докладчик подчеркнул, что *M. genitalium* является важной причиной негонококковых, нехламидийных уретритов и цервицитов, воспалительных заболеваний органов малого таза и, возможно, акушерских осложнений. Пациенты с уретритом или цервицитом должны быть обследованы в том числе на наличие *M. genitalium*. Дискутабельным остается вопрос о схемах применения азитромицина для лечения

инфекции, вызванной *M. genitalium*. Во всяком случае становится очевидным, что одномоментное назначение этого антибиотика при такой инфекции малоэффективно. Профессор М.А.Гомберг заметил, что эрадикация *M. genitalium* у беременных является обязательной, и привел результаты собственного исследования (2009 г., в соавторстве с О.Бурцевым и А.Гущиным), свидетельствующие о высокой эффективности джозамицина в режиме 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней при инфекции у беременных (n=48). Клиническая и микробиологическая эффективность джозамицина составила 95,8%. Пациентки считались излеченными при отсутствии клинических и лабораторных признаков уретрита и отрицательной MG-NA (полимеразная цепная реакция, Nucleic acid sequence based amplification – NASBA) через 4 нед после терапии.

В докладе также прозвучало, что существующие протоколы лечения нуждаются в доработке и оптимизации.

Профессор М.А.Гомберг поблагодарил всех выступавших на симпозиуме и пригласил задавать вопросы.

Профессор Н.Подзолкова (Россия): «Какова наиболее рациональная тактика в случае положительного теста на *Ureaplasma* spp. у беременных женщин без каких-либо клинических симптомов урогенитальной инфекции, принимая во внимание риск преждевременных родов?»

Профессор М.А.Гомберг: «Как следует из рекомендации, эрадикация *M. genitalium* необходима даже при отсутствии симптомов и во время беременности. В случае выявления *Ureaplasma* перед принятием решения о необходимости проведения терапии следует определить серовар – *urealyticum* или *parvum*, оценить наличие или отсутствие воспаления, после чего и принимать решение о необходимости терапии».