

Д.Ф. Хворик

ХЛАМИДИЙНО-АССОЦИИРОВАННЫЕ  
ИНФЕКЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Монография

Гродно  
ГрГМУ  
2011

УДК [616.98:579.882.11]-07-085

ББК 55.81

X32

Рекомендовано Редакционно-издательским советом УО «ГрГМУ»  
(протокол № 11 от 11.10.2011)

Автор: д-р мед. наук, зав. каф. дерматовенерологии УО «Гродненский  
государственный медицинский университет» Д.Ф. Хворик.

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней с  
курсом детских инфекций УО «Гродненский государственный  
медицинский университет» В.М. Цыркунов;

д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии ГУО «Бе-  
лорусская медицинская академия последипломного обра-  
зования» О.В. Панкратов.

**Хворик, Д.Ф.**

X32 Хламидийно-ассоциированные инфекции: диагностика и  
лечение : монография / Д.Ф. Хворик. – Гродно : ГрГМУ, 2011. –  
328 с.

ISBN 978-985-496-946-6

В монографии отражены современные данные о диагностике и лече-  
нии инфекций, передаваемых половым путем, ассоциированных с уроге-  
нитальным хламидиозом: уrogenитальный трихомониаз, кандидоз, мико-  
плазмоз, бактериальный вагиноз, генитальный герпес, папилломавирусная  
инфекция.

Монография предназначена для врачей-дерматовенерологов, акуше-  
ров-гинекологов, урологов, инфекционистов, лаборантов, клинических ор-  
динаторов, аспирантов, студентов всех факультетов учреждений, обеспе-  
чивающих получение высшего и последипломного медицинского образо-  
вания.

УДК [616.98:579.882.11]-07-085

ББК 55.81

ISBN 978-985-496-946-6

© Хворик Д.Ф., 2011

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	5
ВВЕДЕНИЕ .....	7
Глава 1	
РОЛЬ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА В СТРУКТУРЕ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, И ПАТОЛОГИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА.....	13
Глава 2	
АССОЦИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА С ДРУГИМИ ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ .....	20
Глава 3	
ДИАГНОСТИКА УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА	32
Глава 4	
ЛЕЧЕНИЕ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА .....	51
Глава 5	
ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, АССОЦИИРОВАННЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ.....	85
5.1 Урогенитальный трихомониаз .....	85
5.2 Урогенитальный кандидоз .....	110
5.3 Бактериальный вагиноз .....	120
5.4 Урогенитальный микоплазмоз .....	130
5.5 Генитальный герпес.....	151
5.6 Папилломавирусная инфекция .....	180

Глава 6	
ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, АССОЦИИРОВАННЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ .....	203
6.1 Урогенитальный трихомониаз .....	203
6.2 Урогенитальный кандидоз .....	215
6.3 Бактериальный вагиноз .....	229
6.4 Урогенитальный микоплазмоз.....	233
6.5 Генитальный герпес.....	241
6.6 Папилломавирусная инфекция .....	267
Литература .....	283
Приложение	
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ.....	319

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ig	–	иммуноглобулин
БВ	–	бактериальный вагиноз
БР	–	болезнь Рейтера
БТШ	–	белок теплового шока
в/в	–	внутривенно
ВЗОМТ	–	воспалительные заболевания органов малого таза
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
в/м	–	внутримышечно
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	–	вирус простого герпеса
ВПЧ	–	вирус папилломы человека
ГОКБ	–	Гродненская областная клиническая больница
ГОКВД	–	Гродненский областной кожно-венерологический диспансер
ГрГМУ	–	Гродненский государственный медицинский университет
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИППП	–	инфекции, передаваемые половым путем
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КВД	–	кожно-венерологический диспансер
ЛПС	–	липополисахарид
ЛПУ	–	лечебно-профилактическое учреждение
мг	–	миллиграммы
МЗ РБ	–	Министерство здравоохранения Республики Беларусь
МКБ	–	Международная классификация болезней
ПВИ	–	папилломавирусная инфекция
ПИФ	–	прямая реакция иммунофлюоресценции
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РБ	–	Республика Беларусь
РИФ	–	реакция иммунофлюоресценции

р/д	– раз в день
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
тыс.	– тысяч
УГТ	– урогенитальный тракт
УГХ	– урогенитальный хламидиоз
УТ	– урогенитальный трихомониаз
УЗ	– учреждение здравоохранения
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УО	– учреждение образования
ХИ	– хламидийная инфекция

## ВВЕДЕНИЕ

Впервые термин ИППП предложен ВОЗ в 1982 году. В данную группу включены клинически неоднородные болезни, объединенные преимущественно половым путем передачи, а также их высокой социальной значимостью для населения в целом. На сегодняшний день существует более 30 возбудителей, способных передаваться половым путем: 15 видов бактерий, 10 видов вирусов, 3 вида простейших, 1 вид грибов и 2 вида эктопаразитов [28, 174, 201, 202]. Основные возбудители ИППП представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Возбудители ИППП (Институт Альфреда Фурнье, 1997 г.)

Заболевания	Возбудители
Сифилис	<i>Treponema pallidum</i>
Гонорея	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Шанкроид (мягкий шанкр)	<i>Haemophilus ducreyi</i>
Урогенитальный хламидиоз Хламидийная лимфогранулема	<i>Chlamydia trachomatis</i>
Донованоз (гранулема паховая)	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>
Бактериальный вагиноз	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Mycoplasma hominis</i>
Инфекции, обусловленные гноеродными бактериями	<i>S. aureus</i> , <i>S. agalactiae</i> (гр.В), <i>S. pyogenes</i> (гр.А), <i>E.coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Peptococcus</i>
Урогенитальный шигеллез	<i>Shigella species</i>
Генитальный герпес	<i>Herpes simplex virus</i>
Цитомегаловирусная инфекция	<i>Cytomegalovirus hominis</i>
Вирусные гепатиты А, В	<i>Hepatitis A, B virus</i>
Папилломавирусные	<i>Papillomavirus hominis</i>
Контагиозный моллюск	<i>Pox virus (Molluscovirus hominis)</i>
ВИЧ-инфекция/СПИД	<i>Retro-virus VIH 1 VIH 2</i>
Мочеполовой трихомоноз	<i>Trichomonas vaginalis</i>
Амебиаз	<i>Entamoeba histolytica</i>
Лямблиоз	<i>Lambliia (Giardia) intestinalis rpudbi</i>
Урогенитальный кандидоз	<i>Candida</i>
Лобковый педикулез	<i>Phthirus pubis</i>
Чесотка	<i>Sarcoptes scabiei</i>

ИППП – более широкий термин по сравнению с термином «венерические болезни». В практической дерматовенерологии принято выделять группу классических (венерических болезней) и группу инфекций «нового поколения». Группа классических ИППП включает такие заболевания, как сифилис, гонорея, мягкий шанкр, венерический лимфогранулематоз, донованоз, а «новые ИППП» – хламидиоз, микоплазмоз, трихомониаз, кандидоз, гарднереллез, ВПГ, ВПЧ, ВИЧ-инфекция и др. (таблица 1). «Новое поколение ИППП» известно давно, но возбудители многих из них были открыты сравнительно недавно [70, 202].

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 333 млн новых случаев ИППП. Эволюция возбудителей ИППП бактериальной, вирусной и грибковой природы, объединенных схожестью эпидемического процесса, едиными механизмами инфицирования и последствиями, поставили эти инфекции в настоящее время на первое место в современном здравоохранении [4, 28, 70, 114, 201].

Таким образом, очевидна неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по ИППП. Это обусловлено их хроническим течением, широким спектром осложнений и нарушением репродуктивной функции, – как у мужчин, так и у женщин. Изменение сексуального поведения привело к тому, что в эпидемиологический процесс при УГХ вовлекаются сексуально активные подростки. В связи с чем вызывает беспокойство продолжающийся рост ИППП у подростков и детей до 14 лет [4, 28, 70, 114, 202].

Среди всех ИППП УГХ является наиболее изученным, а по количеству публикаций, посвященных данной инфекционной патологии, занимает одно из первых мест. Тем не менее, ХИ остается одной из наиболее актуальных проблем среди всех известных ИППП. Высокая распространенность УГХ обусловлена особенностями возбудителя (увеличение частоты персистентных форм, формирование устойчивых к антибиотикам штаммов в связи с бесконтрольным или нерациональным приемом лекарств), социальными факторами (демографические сдвиги с увеличением численности одиноких лиц, повышение частоты разводов, увеличение численности городского населения, увеличение свободного време-



ни, международный туризм и т.д.), особенностями поведения и сексуальной ориентации отдельных представителей общества (раннее вступление в половую жизнь, употребление наркотиков и злоупотребление алкоголем, проституция, гомосексуализм, частая смена половых партнеров) [1].

Дерматовенерологи, акушеры-гинекологи, урологи и другие смежные специалисты в практической деятельности постоянно сталкиваются с больными, имеющими клинические проявления хламидиоза. Последствия УГХ в виде хронических воспалительных заболеваний придатков матки, трубного бесплодия, эктопической беременности, развития простатита, эпидидимита, болезни Рейтера представляют собой существенную часть урогенитальных и системных заболеваний, что отражается на репродуктивной функции как женщин, так и мужчин. ХИ поражает людей в период половой активности и нередко сопровождается осложнениями, приводящими к утрате трудоспособности, бесплодию или внутриутробной патологии, обуславливая заболевания плода и новорожденного [28, 62, 73, 115, 201].

Наряду с типичными (манифестными) проявлениями болезни, встречаются стертые (бессимптомные) формы, не выявляемые с помощью традиционных, скрининговых методов исследования, с которыми практические врачи мало знакомы. Такие атипичные варианты являются источником прогрессирующего, затяжного течения, а также причиной осложнений и увеличения источников инфекции в виде «персистирующего носительства». Последствия невыявленного и нелеченного урогенитального хламидиоза наносят обществу не только демографический, но и экономический ущерб, оцениваемый астрономическими суммами. Так, в США ежегодно регистрируется 4 млн новых случаев заболевания. При этом экономические потери от хламидиоза составляют около 1 млрд долларов, а потери от нелеченной ХИ достигают 4 млрд долларов ежегодно [4, 115, 202].

Одной из причин возникновения воспалительных заболеваний мочеполовых органов являются различные ассоциации УГХ с другими ИППП: трихомонадная, кандидозная, герпетическая, микоплазменная, папилломавирусная и др. инфекции. По своим биологическим свойствам данные воз-

будители различаются, однако в общем вызывают примерно схожие поражения УГТ, что позволяет объединить их по клинической характеристике в одну группу и изучить роль этих возбудителей в этиологии и патогенезе заболеваний. Указанные инфекции не оставляют после себя стойкого иммунитета, поэтому наблюдаются повторные заражения и рецидивы, которые протекают как в клинически выраженной (с проявлениями), так и, что значительно чаще, в стертой (ина- парантной) формах. Согласно данным литературы, имеются многочисленные сведения, отражающие этиологическую роль сочетанных с УГХ инфекционных агентов в возникновении хронических процессов мочеполовых органов. Клиническое сходство воспалительных заболеваний УГТ не позволяет своевременно установить их этиологический диагноз и исключает, тем самым, возможность проведения своевременной эффективной терапии. В связи со способностью каждой из ИППП, а также их ассоциаций вызывать сходные воспалительные заболевания, главная роль должна отводиться лабораторной диагностике [62, 73]. Методы лабораторной диагностики ИППП представлены в таблице 2.

Регистрацию смешанных инфекций начали проводить лишь в последнее десятилетие. Так как это сложный процесс взаимодействия между двумя и более патогенами и организмом больного, происходит нарушение клинических особенностей, свойственных моноинфекции, что приводит к изменению соотношения отдельных признаков болезни, удлинению течения заболевания и развитию генитальных и экстрагенитальных осложнений различной степени тяжести [15, 201, 202].

Отмечаемое в последние десятилетия изменение иммунологической реактивности организма, снижение его резистентности к факторам агрессии микроорганизмов приводит к возрастанию значения ассоциаций микроорганизмов, в том числе с участием хламидий, трихомонад, микоплазм, уреоплазм, вирусов простого герпеса и папилломы человека в патологии уrogenитальной системы. Создание алгоритмов диагностики смешанных инфекций рассматривается сегодня в качестве одного из приоритетных направлений развития медицинской микробиологии. Основные методы лабораторной

диагностики возбудителей ИППП с учетом их чувствительности и специфичности представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Методы лабораторной диагностики ИППП

Заболевание	Лабораторные тесты	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Генитальный герпес	Микроскопия	30–40	>95
	ПИФ	70–80	>95
	Культура клеток	25–90	>90
	Реакция нейтрализации	65–70	-
	ИФА	85–90	>99
Трихомониаз	Нативный препарат	50–70	>99
	Культуральный	80–90	>99
	ПИФ	85–90	>99
	ИФА	90–95	>99
Кандидоз	Нативный препарат	40–60	>99
	Культуральный	70–80	>99
	Латекс-агглютинация	71–81	96-98
Хламидиоз	Культура клеток	80–90	>90
	ПИФ	80–92	95-98
	ИФА	70–90	92-97
	Микроскопия	45	95
	ПЦР	90–93	96-98
Бактериальный вагиноз	Нативный препарат	70–90	95-100
	Окраска мазка по Граму	60–80	95-100
	Культуральный	80–90	>99
	Определение pH	75–80	60-70
Микоплазмоз	Культуральный	75–80	95-97
Уреаплазмоз	Культуральный	90–95	90-92
Генитальные бородавки	ПЦР	88–92	96-98

Патология, вызванная ассоциированной с УГХ инфекцией, чаще всего развивается медленно и протекает без отчетливых клинических симптомов. О сочетанной с УГХ инфекцией патологии можно думать при заболеваниях мочеполовой сферы у пациентов со скудной бактериальной флорой

или отсутствием патогенных микроорганизмов в УГТ; после проведенного лечения, когда проявления острого воспалительного процесса исчезли, а остаточные явления наблюдаются долгое время; когда антибиотикотерапия и противовоспалительные методы лечения оказались малоэффективными [15, 69, 96].

Лечение воспалительных заболеваний УГТ, вызванных ассоциацией с УГХ микроорганизмов, представляется адекватным только при применении лекарственных препаратов, активных в отношении данных возбудителей. Поэтому терапия сочетанных инфекций может быть успешной только при своевременной верификации всех возможных возбудителей. Таким образом, лабораторная диагностика имеет первостепенное значение как для оценки эффективности терапии, так и для проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий. Именно хронические воспалительные заболевания, вызванные ассоциацией внутриклеточных агентов, представляют собой серьезную угрозу состоянию здоровья населения, учитывая, в основном, половой путь их распространения и поражение лиц репродуктивного возраста. Изучение УГХ и его ассоциаций на современном этапе позволит совершенно по-новому взглянуть на эту распространенную патологию и оценить ее роль в развитии и течении широкого круга заболеваний [4, 28, 96].

Монография «Хламидийно-ассоциированные инфекции: диагностика и лечение» является продолжением двух предыдущих – «Хламидийная инфекция» (2006) и «Урогенитальный хламидиоз» (2009). В настоящей монографии представлены основные современные информационные данные, а также результаты собственных исследований, касающиеся вопросов диагностики и лечения ассоциаций УГХ с бактериальными, грибковыми и вирусными инфекциями, передаваемыми половым путем. Информация, изложенная в монографии, будет полезна врачам различных специальностей, сталкивающимся с данной проблемой в повседневной практике.

Автор не претендует на полное освещение вопросов по избранной теме, в связи с чем все замечания будут приняты с благодарностью. Искренне признателен рецензентам монографии и всем коллегам за плодотворное сотрудничество.

## Глава 1

# РОЛЬ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА В СТРУКТУРЕ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, И ПАТОЛОГИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

**Современная таксономия.** Возбудителем УГХ является *Chlamydia trachomatis*. Таксономия хламидий до недавнего времени основывалась на анализе отдельных фенотипических, культуральных и морфологических признаков [256].

Открытие новых микроорганизмов с характерным для хламидий циклом развития параллельно с исследованиями генома ранее известных представителей рода *Chlamydia* привело к необходимости пересмотра классификации и номенклатуры порядка *Chlamydiales* [275] (рисунок 1).

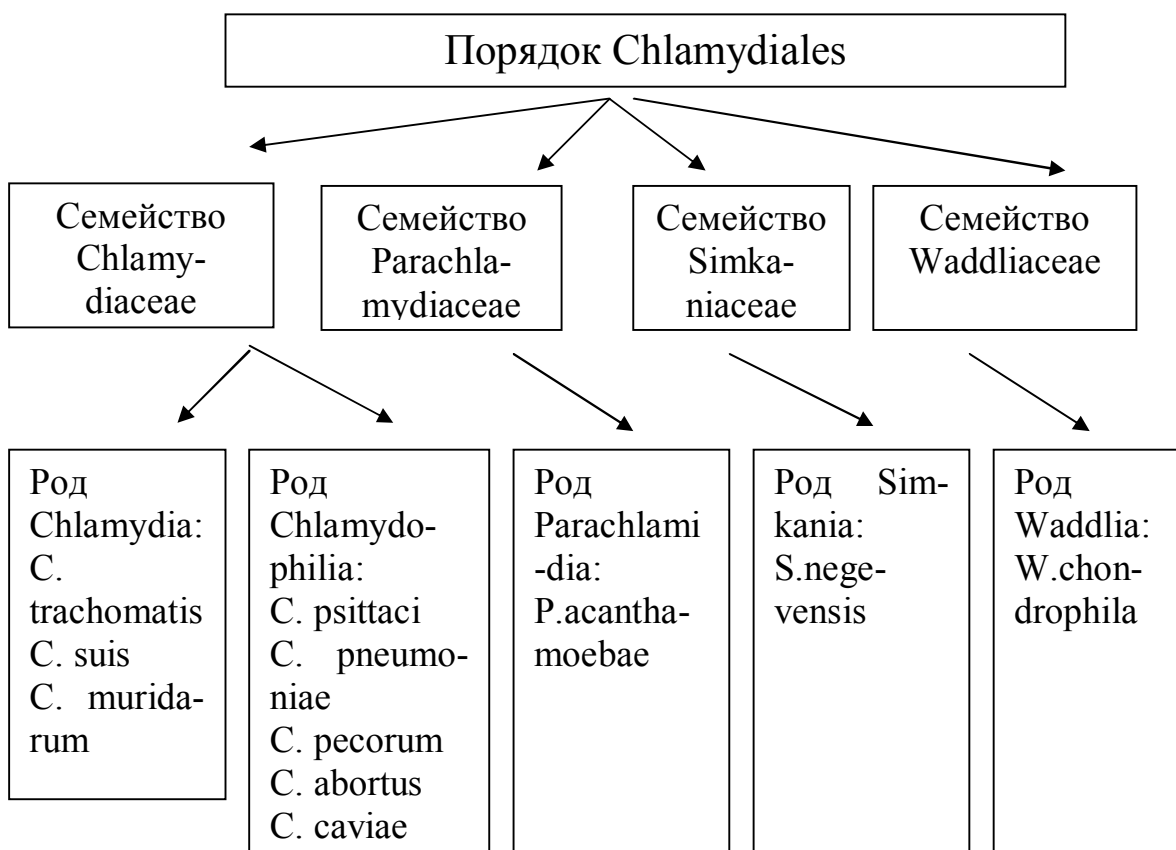


Рисунок 1 – Таксономия хламидий

*S. trachomatis* является исключительно паразитом человека. Среди штаммов этого микроорганизма преобладают такие, которые способны при инфицировании вызывать трахому (в последние годы в Республике Беларусь встречаются только завозные случаи), урогенитальные заболевания, синовиты и артриты, а также конъюнктивиты, проктиты и пневмонии у новорожденных и др. В род *Chlamydomophilia* вошли уже хорошо известные виды *Chlamydomophilia psittaci* (прежнее название *Chlamydia psittaci*), *Chlamydomophilia pneumoniae* (прежнее название *Chlamydia pneumoniae*) и *Chlamydomophilia pecorum* (прежнее название *Chlamydia pecorum*), а также *Chlamydomophilia abortus*, *Chlamydomophilia caviae* и *Chlamydomophilia felis*, которые выделены в самостоятельные виды из *Chlamydia psittaci*. Представители данного рода вызывают целый ряд заболеваний у человека (таблица 3) [109, 258].

Таблица 3 – Заболевания, вызываемые представителями рода *Chlamydia*

Возбудитель, серовары	Заболевания
<i>C. suis</i>	Конъюнктивит, энтерит, пневмония у животных.
<i>C. muridarum</i>	Заболевания у грызунов.
<i>C. trachomatis</i> 1 биовар (серовары А – К, Ва, Да и Ia)	Трахома. Урогенитальный хламидиоз и его осложнения (пельвиоперитонит, перигепатит и др.), эндокардит, болезнь Рейтера. Конъюнктивит с включениями, средний отит, ринит, назофарингит, евстахиит, пневмонии у детей.
2 биовар (серовары L1, L2, L2a, L3)	Конъюнктивит с включениями у взрослых. Лимфогранулема венерическая (LGW).

**Характеристика возбудителя.** *S. trachomatis* может размножаться только в живой клетке, в которую она попадает путем фагоцитоза. Хламидии хорошо адаптированы к внутриклеточному существованию, что, вероятно, развилось у них как защитный механизм против действия фагоцитарной

системы хозяина, направленной на их уничтожение [265, 302].

Несмотря на то, что хламидии имеют признаки грамотрицательных бактерий, их отличает важная особенность – облигатный внутриклеточный паразитизм с уникальным циклом развития, который осуществляется внутри клетки хозяина. Эта особенность многое объясняет в характере взаимодействия макро- и микроорганизма, и отражается как на диагностике, так и на клинике и лечении данной инфекции [4, 109, 261, 282].

Размеры хламидий составляют 250–300 нм, покрыты твердой клеточной оболочкой, содержат ДНК и РНК. Клеточная стенка хламидий имеет характерное для грамотрицательных бактерий двухслойное строение: она состоит из белков, фосфолипидов и ЛПС. В отличие от других прокариот, клеточная стенка хламидий не содержит пептидогликана в количестве, достаточном для поддержания ее ригидности [235, 281].

Хламидии неустойчивы во внешней среде, чувствительны к действию высоких температур и быстро инактивируются при высушивании. Их инаktivация наступает при 50°C через 30 мин., при 70°C – через 10 мин., при 90°C – через 1 мин. Хламидии быстро инаktivируются эфиром (через 30 мин.) или фенолом (0,5% раствор в течение 24 час). Они высокочувствительны к 70% этанолу, растворам лизола (2%), нитрата серебра (0,05%), калия йодата (0,1%), калия перманганата (0,5%), перекиси водорода (25%), хлорамина (2%). Чувствительны к тетрациклину, макролидам, фторхинолонам, рифампицину, однако недостаточные для излечения дозы данных антибактериальных препаратов могут индуцировать образование персистентных и L-форм возбудителя [236].

Оптимальными условиями для сохранения жизнеспособности хламидий является низкая температура (при -20 – -70° С сохраняются 8–10 месяцев), нейтральная среда и лиофилизирование культуры возбудителя (сохраняются много лет). Вне клеток хозяина метаболическая активность хламидий выражена крайне слабо. Причина заключается в том, что они не способны производить собственную АТФ и зависят от энергии клетки хозяина, за что их еще называют «энергети-

ческими паразитами». Жизненный цикл хламидий представлен на рисунке 2.

**Распространенность урогенитальной хламидийной инфекции.** Динамика заболеваемости УГХ и другими ИППП в разных регионах Республики Беларусь представлена в приложении. Необходимо отметить, что и в Российской Федерации заболеваемость УГХ за последнее время значительно возросла (приложение). На разную распространенность ХИ по территориям указывают многие специалисты, занимающиеся этой проблемой, считая, что полученные данные все же не отражают реального положения вещей, и на самом деле заболеваемость значительно выше (приложение). В основном авторы ссылаются на биологические, экономические и социальные факторы, которые могут оказывать свое влияние на распространенность УГХ [109, 201].

Несмотря на то, что официально регистрируемая заболеваемость хламидиозом в общей популяции населения Земли не так уж высока (1,5–2%), она в несколько раз выше заболеваемости гонореей и сифилисом [109, 237, 249].

Ежегодно в мире регистрируется около 90 млн новых случаев ХИ, в том числе в США – около 5 млн, в Западно-Европейском регионе – 10 млн. Частота заболеваемости УГХ в 2000 в Великобритании составила 800 случаев на 100000 человек населения, в Швеции – 1000 на 100000 и в США – 2500 на 100000 человек [269]. В России ежегодно заболевают УГХ свыше 1,5 млн человек, а частота заболеваемости составляет до 250 на 100000 человек [4, 28].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, *S. trachomatis* оказалась самой распространенной бактериальной ИППП в Северной Америке. В США при обследовании студенток крупных университетов частота инфицированности *S. trachomatis* колебалась от 8,7% до 10,7% [273, 308].

В Германии среди пациенток гинекологических стационаров УГХ выявлялся в 5–18% случаев [28, 270].

Эпидемиологическая ситуация по УГХ усугубляется нередкой и длительной персистенцией возбудителя у людей разного возраста. Широкое применение антибиотиков и самолечение при инфекционных заболеваниях способствуют



возникновению стертых форм УГХ и носительства возбудителя. При этом необходимо учитывать, что распространение УГХ регулируется определенными механизмами: свойствами возбудителя заболевания (вирулентность), иммунной структурой населения (восприимчивость к заболеванию), а также особенностями механизма передачи возбудителя [278].

Такому широкому распространению заболевания способствуют изменения сексуального поведения людей, наблюдаемые в последние десятилетия: раннее вступление в половую жизнь, частая смена партнеров, применение оральных контрацептивов, снижающих опасность за возникновение беременности, высокая мобильность населения и многочисленные половые контакты. Медленное развитие симптомов заболевания, часто полное отсутствие выраженных симптомов приводят к запоздалому обращению к врачу либо к случайному установлению диагноза во время осмотров, особенно во время беременности. Последствия УГХ в виде хронических воспалительных заболеваний придатков матки, трубного бесплодия, эктопической беременности у женщин, развития простатита, эпидидимита, БР у мужчин представляют собой существенную часть урогенитальных и системных заболеваний, что отражается на репродуктивной функции как женщин, так и мужчин [69, 164, 279].

Наиболее типичным примером является ситуация, когда УГХ длительно протекает у супружеской пары. При этом у одного из супругов может быть бессимптомная инфекция, практически без клинических последствий, тогда как у другого супруга имеет место выраженный восходящий воспалительный процесс с нарушением репродуктивной функции или экстрагенитальная патология с вовлечением суставов [4].

Использование современных методов диагностики позволяет обнаружить хламидии у каждой второй женщины с хроническими заболеваниями урогенитальной системы. Трудности в диагностике ХИ и, соответственно, в ее регистрации испытывали все страны, независимо от уровня их экономического развития. По мнению К.К. Holmes, отсутствие данных, касающихся регистрации ХИ в регионах с высокой распространенностью этой инфекции, свидетельствуют о недостатках в ее контроле.

Распространенность ХИ столь велика и столь часто она протекает бессимптомно, что в ряде стран приняты рекомендации, согласно которым следует подвергать ежегодному скринингу на хламидии всех сексуально активных подростков, а также женщин в возрасте 20–24 лет, которых рассматривают как группу риска [109].

Сложность эпидемиологической оценки данной инфекции в популяции связана, прежде всего, с отсутствием современных скрининговых исследований среди населения, низкой оснащенностью лабораторной службы и, зачастую, невысокой квалификацией врачей. Кроме того, на уровень диагностики влияет особенность течения ХИ, которое чаще всего имеет субъективно малосимптомный (40%) или бессимптомный (7%) характер, а также то, что хламидиоз нередко протекает в ассоциации с другими урогенитальными инфекциями [149].

У женщин УГХ часто ассоциирован с серьезными нарушениями репродуктивной функции и инфекционными осложнениями в виде воспалительных заболеваний органов малого таза, трубного бесплодия и внематочной беременности. *S. trachomatis* влияют на внутриутробное развитие плода, исход родов и течение послеродового периода. Дети, рожденные от матерей, страдающих УГХ, в 40–60% случаев имеют клинические проявления ХИ [4, 15].

Кроме нарушений репродуктивной функции, урогенитальная хламидийная инфекция у женщин часто ассоциируется с сероконверсией в отношении ВИЧ, которая у них в 3–5 раз выше, чем у не инфицированных хламидиями женщин. УГХ может облегчить передачу ВИЧ-инфекции и повысить восприимчивость к ней. Позже было установлено, что длительно текущая ХИ повышает риск развития рака шейки матки [109].

Хламидии могут вызвать бесплодие у мужчин из-за эпидидимитов и других воспалительных заболеваний гениталий, а также в результате прямого воздействия их на сперматозоиды – они плотно прилипают к мужским гаметам и это является препятствием для оплодотворения яйцеклетки. Кроме того, особенностью возбудителя УГХ является его способность поглощаться возбудителем трихомониаза [109].

Большую роль УГХ играет в развитии предраковых заболеваний шейки матки [231]. По данным ВОЗ, частота выявления хламидий среди разных групп населения Европы не отличается или превосходит таковую в США: 5–20% женщин, имеющих первую беременность; 10–20% женщин, посещающих центры здоровья; 3–18% женщин, делающих аборт – инфицированы *C. trachomatis*. Среди больных, имеющих признаки цервицита, хламидия выявлялась в 20–40%; сальпингита – 20–70%; инфекций мочеполовых путей – 5–10%. Среди мужчин УГХ встречается у 10–20% военнослужащих, 20–60% лиц, страдающих уретритом, и 40–80% – эпидидимитом. ХИ является причиной более чем половины всех случаев негонекоккового уретрита у мужчин и большинства случаев лейкоцитоза неясной этиологии у женщин [28].

По данным А.М. Савичевой, у беременных с УГХ в 25% случаев беременность заканчивалась неблагоприятно (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, неразвивающаяся беременность). Перинатальная смертность детей у женщин с УГХ составляла 5,45%, частота инфицирования новорожденных – 9,7%. В.А. Мерзляков и соавторы (1996) провели обследование 3170 беременных на хламидиоз методом ПИФ и обнаружили возбудителя у 1215 (38,3%) женщин. У данных пациенток был отягощенный акушерский и гинекологический анамнез. Угроза прерывания беременности отмечалась у 68% обследованных [4, 15].

Скудная симптоматика или ее полное отсутствие, поздняя и неквалифицированная лабораторная диагностика, ассоциации с другими инфекционными агентами способствуют несвоевременной обращаемости инфицированных лиц к врачам, что увеличивает возможность длительного течения инфекции, служит причиной персистенции и рецидивов болезни, приводит к длительной нетрудоспособности, а иногда и к инвалидизации.

## Глава 2

### **АССОЦИАЦИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА С ДРУГИМИ ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ**

В последние годы установлено, что более важное эпидемиологическое и клиническое значение имеет УГХ, ассоциированный с другими ИППП. Нижние отделы мочеполового тракта, соприкасающиеся с внешней средой, являются входными воротами для многих микроорганизмов, различающихся по своей природе и патогенным свойствам. При сочетанных ИППП у половых партнеров постоянно происходит обмен микрофлорой и смешанное (сочетанное, ассоциированное) инфицирование. Наибольшее значение при этом имеет сочетанное инфицирование, в котором принимают участие патогенные микроорганизмы и тот суммарный результат, который будет проявлять данная ассоциация при своем взаимодействии (синергизм, антагонизм или независимое сосуществование) [147].

При наличии одного и отсутствии других (известных) патогенных агентов обычно определяется соответствующая условная моноинфекция. *S. trachomatis* не является представителем нормальной флоры мочеполовой системы, она не способна длительно сохранять свою жизнедеятельность на поверхности слизистой оболочки. Прямые или косвенные доказательства присутствия данного патогенного внутриклеточного паразита четко указывают на наличие инфекционного процесса, сопровождающегося размножением возбудителя и соответствующими реакциями организма. Наличие микробных ассоциаций способствует не только лучшей адаптации хламидий к внутриклеточному паразитированию, но и усиливает патогенные свойства каждого из ассоциантов, что, в свою очередь, приводит к формированию их более выраженной сопротивляемости внешним воздействиям, в том числе антибиотикам. В соответствии с установленным порядком лабораторного обследования больных с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов, передающимися

половым путем, первые данные о смешанных урогенитальных инфекциях были получены при выявлении хламидий у больных гонореей, трихомониазом и кандидозом [185].

По данным П.С. Полканова и соавт., при обследовании женщин с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов хламидийно-гонорейная инфекция была выявлена у 30% больных, хламидийно-уреаплазменная – у 19%, хламидийно-гарднереллезная – у 10%, хламидийно-кандидозная – у 9%; у 11% наблюдалось сочетание трех инфекций, а у 6% – четырех-пяти инфекций; у женщин с псевдоэрозиями шейки матки отмечалось частое сочетание хламидийной и вирусной инфекции гениталий. Нередки и другие ассоциации: с микоплазмами, вирусом герпеса простого, вирусом папилломы человека, кишечной палочкой, энтерококками и др. По данным С.Г. Лыковой (1998), хламидийная моноинфекция имеет место лишь в 2% случаев.

Смешанная инфекция часто бывает многоочаговой. Так, Н. Бакаловой (1996) получены данные о выявлении хламидийно-трихомонадной инфекции не только в УГТ, но и в экстрагенитальных очагах, при этом в прямой кишке женщин хламидии были обнаружены в 38,8%, в ротоглотке – в 25% случаев. У мужчин-гомосексуалистов инфекция прямой кишки, вызванная *C.trachomatis*, выявляется в 4–8% случаев. В связи с этим важно учитывать, что инфицированность *C.trachomatis* способствует проникновению вируса иммунодефицита человека.

Смешанная ХИ обычно сопровождается развитием вторичного иммунодефицита. По данным И.С. Анчупане и А.П. Милтинына (2000), у каждого из 120 больных УГХ в сочетании с гонококками, микоплазмами, трихомонадами, гарднереллами, грибами рода *Candida* была выявлена недостаточность клеточного иммунитета с повышением содержания Т-супрессоров; незначительным повышением содержания Т-хелперов; значительным повышением содержания Т-хелперов наряду с тенденцией к снижению Т-супрессоров. Таким образом, различные ассоциации ХИ с другими инфекционными агентами в значительной степени трудно диагностируются и поддаются лечению, что является серьезной проблемой здравоохранения.

Проведенный В.М. Семеновым и соавт. (2003) анализ распространения хламидийной, уреоплазменной и микоплазменной инфекции с применением ПЦР у лиц репродуктивного возраста показал, что чаще всего регистрируется *U.urealyticum*. В то же время, нередко у лиц, имеющих те или иные ВЗПО, обнаруживается *S.trachomatis*. Среди мужчин ХИ определялась у 20–60% лиц, страдающих уретритом и 40–80% – эпидидимитом [202].

По данным литературы, хламидиозом поражено 30–60% женщин, страдающих негонokokковыми воспалительными заболеваниями мочеполовых органов. Однако за медицинской помощью обращаются лишь больные с выраженными клиническими проявлениями данной инфекции. Очевидно, что число больных и носителей этих возбудителей значительно больше. В результате проведенного Семеновым В.М. и соавт. (2003) обследования 204 женщин с ВЗПО установлено, что *S.trachomatis* в виде моноинфекции была выявлена лишь у 3,9% больных, с большей частотой выявлялись трихомонада (8,3%) и уреоплазма (12,3%), с меньшей – микоплазма (1,0%). Анализ частоты и характер наиболее частых сочетаний возбудителей представлялся следующим образом: хламидия+трихомонада – 19,1%, уреоплазма + трихомонада – 37,7%, хламидия + трихомонада+уреоплазма – 6,9%, микоплазма + трихомонада – 2,5%, микоплазма + трихомонада + уреоплазма – 2,5%. Различные ассоциации *S.trachomatis* с другими возбудителями отмечены у 32,4% женщин.

По данным Л.К. Глазковой и Н.М. Герасимовой (1997), лишь у 32,9% женщин воспалительный процесс гениталий обусловлен моноинфекцией (*S.trachomatis*), у 67,1% – протекает в сочетании с *N.gonorrhoeae*, *M.hominis*, *U.urealyticum*, *G.vaginalis* и др. Чаще всего *S. trachomatis* ассоциируют с *U. urealyticum* (12,5%), *G.vaginalis* (14,8%), *U.urealyticum* и *G.vaginalis* (13,6%). Сочетание четырех инфекций наблюдается в 4,5% случаев, пяти – в 2,4%.

По данным А.А. Гаврусева с соавт. (2005), сочетанная хламидийная и трихомонадная инфекции занимают ведущую роль в развитии патологии, обусловленной ИППП. Вирус герпеса и костно-суставная патология в 4 раза чаще выявляются именно при указанной комбинации, чем при моноин-

фекции хламидиоза. Сочетанная патология в 3 раза чаще приводит к развитию атрофических и деструктивных процессов в простате, чем при хламидийной моноинфекции.

Смешанная гонококково-хламидийная инфекция у женщин определяется у 19–62% обследованных. Сочетанная хламидийно-трихомонадная инфекция выявлялась при трихомонозе у 13–35%, а хламидийно-кандидозная (при первичном диагностировании кандидоза) – у 19% пациенток дерматовенерологических учреждений. Средняя частота смешанной инфекции шейки матки, обуславливаемая различными сочетаниями этих возбудителей, составляла не менее 12,5% [252]. По данным Агуа и соавторов (1981), сочетанное инфицирование мочеполовых органов у женщин различными патогенными микроорганизмами при отсутствии *N.gonorrhoeae* выявляется в 15% случаев цервицита и уретрита.

При урогенитальных и экстрагенитальных хламидиозах нередко наблюдают случаи сочетанного инфицирования хламидиями и агентами вирусной природы, в первую очередь ВПГ, ВПЧ, цитомегаловирусом, а также энтеровирусами, аденовирусами.

Наибольшую опасность представляют смешанная хламидийно-трихомонадная инфекция, которая трудно диагностируется, маскируясь под диагнозом хламидиоза или трихомониоза, а также инфекции множественной этиологии. При изучении взаимодействия *S.trachomatis* и *T.vaginalis* был установлен характер взаимоотношений между этими микроорганизмами. Хламидии после поглощения трихомонадами не размножаются в организме хозяина и, претерпевая структурные изменения, быстро теряют свою жизнеспособность. Одновременно выявляются дегенеративные изменения и у трихомонад, что указывает на непродуктивность рассмотренного симбиоза *in vitro*, которая может быть и при естественной инфекции.

УГХ нередко сопутствует наличие микоплазм в мочеиспускательном канале, шейке матки и, реже, при восходящем процессе – в маточных трубах и брюшной полости. Так, *U.urealyticum* выявлялась в 42–52% случаев хламидийного уретрита у мужчин и в 39% случаев хламидийного цервицита у женщин. Ассоциация *U.urealyticum* с *S.trachomatis* может

оказаться небезразличной к организму больного. Подобное предположение правомерно и в отношении *M. hominis*, нередко обитающей в мочеполовых органах и выявлявшейся в 5,8% случаев хламидийного цервицита, а также у 15% мужчин, больных НГУ неизвестной этиологии.

По данным А.П. Мильтиниш и др. (1988), моноинфекция встречается только у 20% пациентов. В сочетании с гонореей хламидиоз встречается в 23,5%, с трихомониазом – 39,5%, с гонореей и трихомониазом – 36,8%. ХИ может ассоциироваться с гарднереллезом в 10%, уреаплазменной и микоплазменной инфекцией в 12%.

Кузнецов В.П. (1993) сочетание хламидиоза и трихомониоза отметил в 55,2%, хламидиоза и гонореи – 7,7%, хламидиоза и гарднереллеза – 7%, кандидоза и хламидиоза – 2,1%, ВПЧ и хламидиоза – 1,4%, сифилиса, хламидиоза и уреаплазмоза – 0,7%.

Микробные ассоциации способствуют адаптации возбудителя к внутриклеточному паразитированию и усиливают патогенность каждого возбудителя и его устойчивость к действию антибиотиков. При наличии смешанной инфекции осложнения труднее поддаются лечению и бывают более тяжелыми [232].

В связи с убедительными данными о распространении микст-этиологии ИППП нами была поставлена задача установить частоту выявления УГХ как моноинфекции, так и микст-инфекции, сравнить полученные данные с выводами других авторов и установить роль УГХ в структуре микст-патологии УГТ. С этой целью было обследовано 630 больных УГХ (395 женщин и 235 мужчин) с помощью следующих методов диагностики: определение в сыворотке крови антител классов IgA и IgG к антигенам *C. trachomatis* методом иммуноферментного анализа (ИФА), выделение хламидий в соскобе из цервикального канала и уретры методом прямой реакции иммунофлюоресценции (ПИФ), обнаружение генетического материала с помощью ПЦР. Этиологическая расшифровка микст-инфекции осуществлялась общепринятыми методами, представленными при уреаплазмозе и микоплазмозе – ПИФ и культуральным методом (посев на среду IST), кандидозе и гарднереллезе – бактериоскопией мазков, окра-



шенных по Граму, трихомониазе – бактериоскопией мазков, окрашенных 1% раствором метиленового синего. В таблицах 4 и 5 представлена частота обнаружения смешанной инфекции при УГХ у женщин и мужчин в сравнении с данными других авторов.

Таблица 4 – Частота обнаружения микст-инфекции при УГХ у женщин

Авторы	Вариант инфекции	Частота (%)
П.С. Полканов и соавт. (1989)	моноинфекция	15,0
	хламидии+гарднереллы	10,0
	хламидии+уреаплазмы	19,0
	хламидии+кандиды	9,0
	хламидии+гонококки	30,0
	три инфекции	11,0
	четыре инфекции и более	6,0
Л.К. Глазкова и Н.М. Герасимова (1996)	моноинфекция	32,9
	хламидии+гарднереллы	14,8
	хламидии+уреаплазмы	12,2
	хламидии+кандиды	9,5
	три инфекции	13,6
	четыре инфекции и более	6,9
В.И. Кисина (1998)	моноинфекция	37,5
	хламидии+гарднереллы	28,7
	хламидии+уреаплазмы	12,9
	хламидии+кандиды	10,9
	хламидии+трихомонады	5,0
	три инфекции	4,0
Н.К. Левчик (1999)	моноинфекция	33,1
	хламидии+уреаплазмы	67,8
	хламидии+микоплазмы	12,1
	хламидии+гарднереллы	30,0
	хламидии+кандиды	7,8
О.Г. Бугрова (2000)	моноинфекция	30,4
	хламидии+гонококки	36,2
	хламидии+микоплазмы	31,3
	хламидии+генитальный герпес	10,4
	хламидии+трихомонады	9,7
	хламидии+уреаплазмы	7,8
	хламидии+кандиды	4,4
	четыре инфекции и более	3,4

А.А. Чураков и соавт. (2005)	хламидии+трихомонады	18,6
	хламидии+уреаплазмы	31,0
	хламидии+микоплазмы	21,7
	хламидии+гарднереллы	30,2
	хламидии+кандиды	16,3
Д.Ф. Хворик (2009)	моноинфекция	48,4
	хламидии+уреаплазмы	11,9
	хламидии+трихомонады	11,6
	хламидии+микоплазмы	9,4
	хламидии+гарднереллы	8,1
	хламидии+кандиды	7,1
	три инфекции	3,5

Таблица 5 – Частота обнаружения смешанной инфекции при УГХ у мужчин

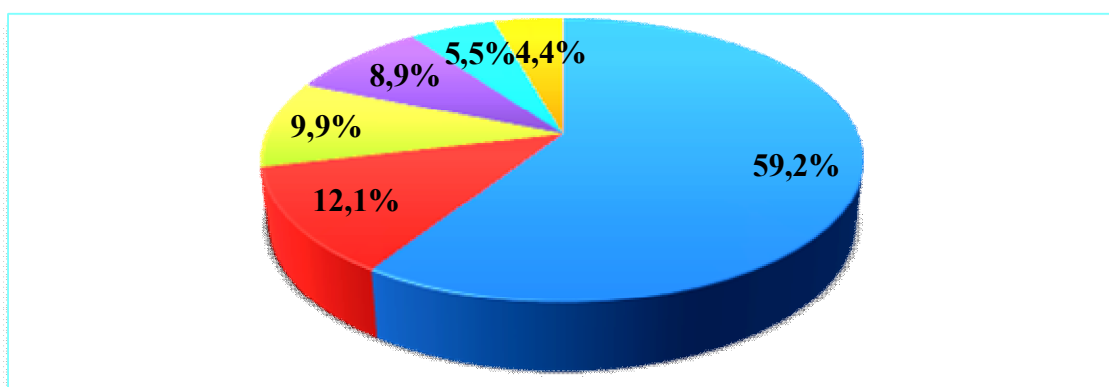
Авторы	Вариант инфекции	Частота (%)
А.П. Мильтиниш и соавт. (1983)	моноинфекция	20,0
	хламидии+ гонококки	23,5
	хламидии+трихомонады	39,5
	хламидии+гарднереллы	10,0
	три инфекции	27,0
Н.П. Кузнецова и А.И. Якубович (1998)	хламидии+трихомонады	55,2
	хламидии+гонококки	7,7
	хламидии+гарднереллы	7,0
	хламидии+кандиды	2,1
	хламидии+ВПЧ	1,4
	три инфекции	0,7
С.Г. Лыкова и А.А. Хрянин (1998)	моноинфекция	2,1
	хламидии+трихомонады	64,0
	хламидии+гонококки	8,6
	хламидии+уреаплазмы	25,0
В.И. Кисина (1998)	моноинфекция	75,0
	хламидии+уреаплазмы	6,3
	хламидии+трихомонады	3,1
Н.К. Левчик (1999)	моноинфекция	67,3
	хламидии+уреаплазмы	62,5
	хламидии+микоплазмы	20,8
	хламидии+гарднереллы	6,3
	хламидии+кандиды	12,5
О.Г. Бугрова (2000)	моноинфекция	14,1
	хламидии+гонококки	29,6
	хламидии+микоплазмы	29,0

	хламидии+генитальный герпес	16,9
	хламидии+трихомонады	12,7
	хламидии+уреаплазмы	8,6
	хламидии+кандиды	3,0
В.В. Чеботарев и М.А. Гомберг (2001)	моноинфекция	46,7
	хламидии+микоплазмы	10,7
	хламидии+уреаплазмы	23,0
	хламидии+гонококки	3,3
	хламидии+трихомонады	11,5
	три инфекции	10,7
Ю.В. Лобзин и со- авт., 2003	моноинфекция	17,2
	хламидии+микоплазмы	34,9
	хламидии+уреаплазмы	27,3
	три инфекции	20,6
Д.Ф. Хворик (2009)	моноинфекция	65,1
	хламидии+уреаплазмы	13,1
	хламидии+трихомонады	8,5
	хламидии+микоплазмы	7,2
	хламидии+кандиды	2,6
	хламидии+гарднереллы	2,6
	хламидии+гонококки	0,9

В наших исследованиях вариант моноинфекции у женщин встречался чаще, чем у других авторов, однако он не стал доминирующим среди всех обследуемых больных. Более половины наблюдаемых больных имели микст-этиологию, причем преобладающим штаммом после хламидий в наших исследованиях были уреаплазмы и трихомонады, несколько реже – микоплазмы, гарднереллы и кандиды, а также варианты УГХ с 3 различными возбудителями. Наши результаты по микст-инфекциям были схожи с выводами авторов, но и отличались, что легко объясняется, особенно различиями в годах проведения исследований и применении различных методов верификации. По нашим данным, частота выявления моноинфекции у мужчин была выше по сравнению с данными других исследователей. При микст-патологии у мужчин преобладали уреаплазмы, микоплазмы и трихомонады, редко выявлялись другие возбудители, включая гарднереллы, в 0,9% случаев был выявлен гонококк. Вариантов

микст-инфекции с тремя и более возбудителями среди мужчин не выявлено (таблицы 4 и 5).

С 2007 по 2010 гг. совместно с ассистентом кафедры дерматовенерологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Д.Е. Конкиным проводилось изучение ассоциаций хламидий с другими возбудителями ИППП при псориазе и псориатическом артрите (ПА) [76, 78, 80]. Частота выявления моно- и микст-инфекции у данных пациентов представлена на рисунке 2.



■ Моноинфекция      ■ Хламидии+уреаплазмы      ■ Хламидии+трихомонады  
■ Хламидии+микоплазмы      ■ Хламидии+кандиды      ■ Хламидии+гарднереллы

**Рисунок 2 – Частота моно- и микст-инфекции у больных с псориазом, ассоциированным с УГХ**

Моноинфекция была диагностирована у 54 (59,2%) обследованных. Преобладающим возбудителем после хламидий были: уреаплазмы – у 11, или 12,1%, трихомонады – у 9, или 9,9%, несколько реже – микоплазмы – у 8, или 8,9%, кандиды – у 5, или 5,5% и гарднереллы – у 4, или 4,4% обследованных (рисунок 2).

Частота моно- и микст-инфекции при псориазе и ПА, ассоциированными с УГХ, представлена в таблице 6.

При оценке частоты выявления моно и микст-инфекции при псориазе и ПА установлено, что моноинфекция при ПА верифицировалась достоверно чаще, чем при псориазе без поражения суставов (соответственно, у 34, или 77,3% и 20, или 42,6% пациентов;  $p < 0,01$ ). В сравниваемых группах наиболее часто хламидии сочетались с уреаплазмами

(в 6,8% и 17,0% случаев, соответственно), микоплазмами (в 6,8% и 10,6% случаев, соответственно) и трихомонадами (в 4,5% и 14,9% случаев, соответственно) (таблица 6).

Таблица 6 – Частота моно- и микст-инфекции при псориазе и ПА, ассоциированных с УГХ (абс/%)

Вариант инфекции	Частота (абс/%)			
	П+УГХ		ПА+УГХ	
	абс.	%	абс.	%
Моноинфекция	20	42,6	34	77,3
Хламидии+уреаплазмы	8	17,0	3	6,8
Хламидии+трихомонады	7	14,9	2	4,5
Хламидии+микоплазмы	5	10,6	3	6,8
Хламидии+кандиды	4	8,5	1	2,3
Хламидии+гарднереллы	3	6,4	1	2,3
Всего	47	100,0	44	100,0

*Примечания:*

1. П+УГХ – псориаз, ассоциированный с УГХ.

2. ПА+УГХ – псориатический артрит, ассоциированный с УГХ

Известно, что и условно-патогенные микроорганизмы являются одним из факторов, осложняющих течение УГХ [212]. Нередко именно они, а не хламидии, становятся непосредственной причиной воспалительных заболеваний мочеполовых органов человека. Этиология воспалительных заболеваний УГТ, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, в значительной степени определяется микробным биотопом пораженного органа или ткани. Причинами активации условно-патогенной микрофлоры и последующего развития воспалительного процесса может служить применение антибактериальных препаратов, нарушающих естественные взаимоотношения в микробиоценозе слизистой, а также снижение общего и местного иммунитета, изменение гормонального статуса [213]. Этиологическая структура воспалительных заболеваний мочеполовых органов отличается динамичностью: возбудители этих процессов меняются в зависимости от разных факторов. Большое значение имеет антибактериальная терапия. Под действием антибиотиков чувствительные к ним виды уступают место более устойчивым [212].

По результатам наших исследований, проведенных в 2001–2003 гг. на базе Минского городского клинического кожно-венерологического диспансера, из 195 пациентов с клиникой уретрита у 122 (62,6%) воспалительный процесс был вызван гонококками, хламидиями, трихомонадами, уреоплазмами, гарднереллами, кандидами, которые у 114 (93,4%) человек изолированы в виде монокультуры, а у 8 (6,6%) – в ассоциации двух видов бактерий. Наиболее частыми возбудителями уретрита были гонококки и уреоплазмы, обнаруженные у 48 и 40 человек, соответственно (39,3% и 32,8%). Другие микроорганизмы обнаруживались значительно реже. В частности, хламидии выявлены у 17 (13,9%) пациентов; трихомонады у 6 (4,9%); гарднереллы у 2 (1,6%) и у 1 (0,8%) – кандиды. Из 8 человек имело место сочетание возбудителей: у 5 обнаружены хламидии+уреоплазмы, у 2 – трихомонады+уреоплазмы и у 1 – уреоплазмы+ гарднереллы.

У всех 122 пациентов, наряду с указанными облигатно-патогенными возбудителями, из содержимого уретры высеивались и условно-патогенные бактерии. В частности, из 48 больных гонорейным уретритом в виде сопутствующей микрофлоры обнаружены стафилококки и микобактерии, среди которых преобладали *Staphylococcus haemolyticus* (41,7%) и *Staphylococcus epidermidis* (41,7%). Частота обнаружения *Staphylococcus saprophyticus* составила 14,6%, а *Micobacterium lutea* – 2,1%.

У всех 40 пациентов с уреоплазменным уретритом также выделена сопутствующая микрофлора, при этом видовой спектр микроорганизмов был представлен 7 видами бактерий, среди которых, как и при гонорейном уретрите, доминировал *Staphylococcus haemolyticus* (52,5%). В то же время, частота обнаружения *Staphylococcus epidermidis* была в 2,4 раза меньшей (17,5%), чем при гонорейном уретрите (41,7%).

Из 17 пациентов с хламидийным уретритом у 13 (76,5%) высеян *Staphylococcus epidermidis*. Другие бактерии (*Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Escherichia coli*) обнаружены в единичных случаях.

Таким образом, у всех пациентов с воспалительным процессом, вызванным облигатно-патогенными возбудителями, выявлялись сопутствующие потенциально-патогенные

бактерии, способные при определенных условиях не только поддерживать воспалительный процесс, но и вызывать гнойную деструкцию слизистых оболочек.

При рассмотрении этиологической структуры смешанного УГХ следует также учитывать, что при мочеполовых, желудочно-кишечных и генерализованных инфекциях различной природы мочевыводящие пути и прямая кишка являются источником разнообразных патогенных микроорганизмов, которые, выделяясь с мочой и калом, могут инфицировать УГТ. Наибольшее значение для современной дерматовенерологической, а также гинекологической практики имеет смешанная ХИ, возникающая при совместном инфицировании половых путей хламидиями и другими наиболее распространенными патогенными агентами, передающимися половым путем.

Анализ литературных данных и собственных наблюдений позволяет сделать заключение, что УГХ чаще всего бывает смешанным – с различными комбинациями сопутствующих микроорганизмов, обладающих разной степенью патогенности. При отсутствии других патогенных микроорганизмов эта инфекция в среднем наблюдается у 30% больных, но варьирует в различных группах популяции. При изучении смешанных инфекций важно не только устанавливать частоту сочетанного инфицирования мочеполовых органов *S.trachomatis* и другими микроорганизмами, но и выявлять характер взаимодействия этих агентов, способных влиять на развитие, течение и последствия заболевания, а также определять обоснованные меры терапии и профилактики.

## Глава 3

### ДИАГНОСТИКА УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА

Результаты лабораторных исследований в процессе лечения позволяют оценить адекватность проводимой терапии, а по ее окончании – полноту излечения. Вместе с тем, следует отметить, что на сегодняшний день не существует единого алгоритма и схемы диагностического обследования пациентов с подозрением на хламидиоз [239, 332].

Особенности хламидий свидетельствуют об их нетрадиционности в плане выявления классическими бактериологическими методами диагностики, а именно, данные микроорганизмы не растут на обычных питательных средах [201, 240, 246, 250, 333]. В этой связи для лабораторной диагностики УГХ в настоящее время используются основные четыре группы методов:

- бактериоскопические (цитологические), с окраской мазка по Гименезу, Романовскому-Гимза, Макиавелли или раствором Люголя;

- культуральные – выделение хламидий на клеточных линиях L-929, Mc Coy, HeLa, куриных эмбрионах и др.;

- иммунологические, основанные на выявлении антигенов (реакция иммунофлюоресценции) либо антител (ИФА) *S. trachomatis*;

- молекулярно-генетические (молекулярно-биологические), направленные на выявление нуклеиновых кислот *S. trachomatis*;

- серологические методы выявления антител к *S. trachomatis*.

Достоверность лабораторной диагностики УГХ возрастает при одновременном использовании нескольких методов, особенно при обследовании пациентов с локализованными и системными формами инфекционного процесса [250, 253].

Первостепенное значение для диагностики хламидий имеет качество взятия и обработки материала от больных [243].



На результатах диагностики сказываются количество взятых образцов, а также место, из которого они были получены. Наиболее информативным может быть клинический материал, если он получен при следующих условиях:

- мазки взяты при наличии клинических признаков заболевания;
- пациент не использовал лекарственные препараты для местного применения минимум в течение последних 48–72 часов;
- у женщин при исследовании материалов из УГТ взятие образцов желательно проводить приблизительно в середине менструального цикла (если заболевание не имеет явных проявлений) или в дни, когда нет кровянистых выделений (при обострении процесса);
- у мужчин взятие образцов из уретры необходимо проводить при условии задержки мочеиспускания не менее 3 – 4 часа;
- пациент не принимал душ в течение 24 часов;
- пациент не принимал антимикробные препараты в течение последних 3 – 4 недель.

Из-за возможной токсичности отобранного материала для диагностики имеют значение типы тампонов, с помощью которых берутся соскобы со слизистых. Так, было показано, что дакроновые тампоны лучше ватных, а их основа из пластика или металла лучше деревянной, причем, использование специальных щеточек особых преимуществ, в сравнении с дакроновыми тампонами, не дает. Особое значение имеет транспортировка образца в лабораторию и хранение этих образцов.

***Перечень медицинских показаний для обследования на УГХ представлен в таблице 7 (согласно приложению №1 к приказу МЗ РБ № 486 от 20 мая 2009 г.).***

Таблица 7 – Перечень медицинских показаний для обследования на ХИ

Показания	Рекомендуемый вид исследований
<b>Мужчины</b>	
Воспалительные заболевания половых путей (уретрит, эпидидимит, простатит, парауретрит, дизурия, кольцевидный баланит и баланопостит, деферентит, фуникулит, куперит; везикулит; колликулит; проктит и/или проктоколит).	МАНК
Бесплодие, эпидидимит, орхит, орхоэпидидимит, простатит.	МАНК
Плановые оперативные вмешательства на органах мочеполовой системы.	МАНК
Воспалительные заболевания суставов.	МАНК
Длительно текущий конъюнктивит неустановленной этиологии.	МАНК
Длительно текущий назофарингит неустановленной этиологии.	МАНК
<b>Женщины</b>	
Воспалительные заболевания половых путей (выделения из мочеполовых органов; уретрит, вульвовагинит, цервицит, ВЗОМТ, бартолинит, пельвиоперитонит, посткоитальные или межменструальные кровянистые выделения из половых путей, дизурия).	МАНК
Воспалительные заболевания малого таза, хронические боли в области малого таза, бесплодие.	МАНК
Женщины, которым ранее проводилось лечение влагалищной части шейки матки (консервативное, хирургическое лечение) без предварительного углубленного обследования.	МАНК
Женщины с ранним сексуальным дебютом (до 17 лет).	МАНК
Перед проведением медицинских вмешательств: прерывание беременности, проведение репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ, инсеминация донорской спермой), проведение внутриматочных вмешательств, введение внутриматочных систем, плановыми операциями на органах мочеполовой системы.	МАНК

Женщины с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, планирующие беременность.	МАНК
Беременные женщины при постановке на учет.	МАНК
Беременные с осложненным течением настоящей беременности: кольпит, цистит, пиелонефрит, кондиломатоз, угроза прерывания, истмико-цервикальная недостаточность, хориоамнионит, преждевременное излитие околоплодных вод.	МАНК
Воспалительные заболевания суставов неустановленной этиологии.	МАНК
Длительно текущий конъюнктивит неустановленной этиологии.	МАНК
Длительно текущий назофарингит неустановленной этиологии.	МАНК
<b>Новорожденные</b>	
Длительно текущий конъюнктивит неустановленной этиологии.	МАНК
Длительно текущий назофарингит неустановленной этиологии.	МАНК
Новорожденные с осложнением перинатального периода: внутриутробная инфекция, конъюнктивит, заболевания органов дыхания, заболевания ЛОР-органов.	МАНК
<b>Прочие контингенты</b>	
Лица, предполагающие у себя наличие ХИ.	МАНК
Лица, имевшие половой контакт с лицом с установленной ХИ.	МАНК
При обследовании на другие ИППП.	МАНК
Лица, подвергшиеся половому насилию.	МАНК или культура клеток
Группы риска: MSM; лица, занимающиеся коммерческим сексом.	МАНК

Хламидии являются «требовательными микроорганизмами» к соблюдению надлежащих условий их транспортировки (состав транспортной среды, температура, при которой осуществляется доставка и хранение материала, длительность транспортировки и хранения), поэтому условия транспортировки должны соблюдаться очень точно [247]. В случае несоблюдения правил взятия и условий доставки биологического материала образцы не подлежат исследованию; об этом

сообщается врачу, направившему биологический материал на исследование; разбитые стекла подлежат уничтожению. При взятии и транспортировке материала для проведения молекулярно-биологических и иммунологических методов исследования на *C.trachomatis* и использовании рекомендуемой для этого транспортной среды необходимо четко соблюдать инструкцию производителя применяемой тест-системы [246].

Далее приведена характеристика диагностических приемов, которые используются для диагностики УГХ.

***Бактериоскопические (цитологические методы).***

Методы цитологических исследований – микроскопическое исследование клинического материала. Соскобы со слизистых оболочек мочеиспускательного канала и шейки матки берут ложкой Фолькмана, специальной щеточкой или зондом, соблюдая правила антисептики. Выделения и слизистую пробку цервикального канала удаляют тампоном. Соскобы из глубины уретры и цервикального канала осуществляют со всех четырех квадрантов. В материале должны присутствовать эпителиальные клетки. Присутствие выделений и примесей крови маскирует хламидии и затрудняет диагностику. При экстрагенитальных поражениях соскобный материал получают аналогичным способом.

Наиболее распространенными методическими приемами являлась окраска препаратов из клинических материалов по Романовскому-Гимза, по Гименезу, окраска раствором Люголя, окраска по Макиавелли.

Для постановки предварительного диагноза УГХ достаточно обнаружить одно типичное цитоплазматическое включение. Метод прост в исполнении. Одновременно в препаратах можно оценивать морфофункциональное состояние лимфоцитов и нейтрофилов. Однако выявленные клеточные изменения могут служить лишь косвенным признаком наличия хламидий в материале. Необходимо помнить, что этот метод выявляет и псевдовключения (клеточные структуры и бактерии), напоминающие включения хламидий.

Чувствительность метода составляет 30% при конъюнктивитах, 10–20% – при УГХ, 15–20% – при пневмохламидиозах, 10–15% – при хламидиозах с поражением центральной нервной системы. Данный метод не пригоден для скрининговых исследований.

**Методы выделения хламидий в культуре клеток.** В связи со сложным жизненным циклом *S. trachomatis* труднее поддается выделению по сравнению с большинством бактерий. Для того чтобы оптимизировать все этапы культурального метода, необходимо иметь тесные связи с сотрудниками лаборатории, выполняющими данное исследование: от взятия пробы, ее транспортировки (предпочтительно с помощью холодильной камеры) и последующего лабораторного исследования. Все вышеперечисленные факторы делают данный метод дорогостоящим, однако он имеет высокую чувствительность и специфичность. При этом специфичность может быть повышена увеличением кратности исследования.

**Методика культуральной диагностики ХИ представлена в таблице 8 (согласно приложению №5 к приказу МЗ РБ № 486 от 20 мая 2009 г.).**

Таблица 8 – Методика культуральной диагностики ХИ

Название	Описание
Принцип метода	Метод основан на выделении культуры <i>S. trachomatis</i> с использованием специальных питательных сред.
Биологический материал для исследования	1) соскоб из уретры; 2) соскоб из цервикального канала; 3) отделяемое из заднего свода влагалища; 4) сперма; 5) секрет предстательной железы; 6) соскоб из конъюнктивы; 7) соскоб из ротоглотки; 8) синовиальная жидкость.
Оборудование, инструменты и материалы	1) камера Горяева; 2) светооптический микроскоп с иммерсионным объективом; 3) инвертный микроскоп; 4) стерильные пенфлаконы или культуральные панели; 5) водяная баня; 6) шейкер; 7) центрифуга с горизонтальным ротором; 8) эксикатор или CO <sub>2</sub> -инкубатор; 9) автоклав; 10) влажная камера или чашка Петри с увлажненным фильтром;

	<p>11) средства индивидуальной защиты персонала;  12) предметные стекла;  13) карандаш для маркировки стекол.</p>
Реагенты	<ul style="list-style-type: none"> <li>– культура клеток McCoу; линии L-929, Hela и др.</li> <li>– ростовая среда;</li> <li>– 0,02% раствор Версена;</li> <li>– 0,25% раствор трипсина;</li> <li>– раствор трипанового синего;</li> <li>– среда роста: среда Игла с 3% глутамина, содой, NEPER, 5–7% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) и гентамицином (20 мкг/мл);</li> <li>– изолирующая среда: среда Игла с 3% глутамина, содой, NEPER, гентамицином (20 мкг/ мл), эмбриональная телячья сыворотка (ЭТС) в количестве 10% от общего объема, 40% раствор глюкозы (1,25 мл на 100 мл среды);</li> <li>– транспортная среда на основе сахарозо-фосфатного буфера;</li> <li>– раствор Хенкса;</li> <li>– метанол или формалин;</li> <li>– дистиллированная вода;</li> <li>– HCl для корректирования pH;</li> <li>– изолирующая среда.</li> </ul>
Подготовка к проведению анализа	<p>Ведение культуры клеток  Для ведения культуры McCoу, L-929, Hela и др. используется ростовая среда. Пересев клеток проводится на 4-е сутки.  Для более быстрого и полного снятия клеток со стекла к 0,02% раствору Версена добавляют 0,25% раствор трипсина в соотношении 2:1.  Контроль качества культуры клеток проводится прижизненно под светооптическим микроскопом. В работу берутся клетки с отсутствием зернистости в цитоплазме и четкими границами. Подсчет клеток выполняют по общепринятой методике в камере Горяева с использованием трипанового синего.  Приготовление клеточного монослоя.  Суспензия клеток McCoу, линии L-929, Hela и др. в ростовой среде в концентрации 50–100 тыс/мл разливается по 2 мл в стерильные пенфлаконы, содержащие на дне подложки (покровные стекла), или по 1 мл – в лунки специальных 24-луночных культуральных панелей типа «Costar» с подложками или без них.</p>

	<p>Монослой на поверхности покровных стекол должен стать слитным через 2 суток. Его следует оценивать в инвертном микроскопе. Нельзя работать с культурой, если среда мутная, щелочная или контаминирована. Следует подобрать концентрацию клеток таким образом, чтобы формирование монослоя происходило через 2 суток. Если крышки культуральных панелей не обеспечивают герметичность, культуру инкубируют во влажной атмосфере CO (около 5%) с тем чтобы регулировать рН. Клеточный монослой можно формировать непосредственно на дне лунки панели. Отсутствие подложки увеличивает площадь монослоя, упрощает процесс его снятия при проведении пассажей. При наличии погружного объектива индикацию хламидий можно выполнять в лунках панелей.</p>
<p>Процедура анализа</p>	<p>Образцы биологического материала, если они были заморожены, оттаивают на водяной бане при 37°C. Во флаконы, содержащие клинический материал, добавляют по 2–3 мл изолирующей среды. Для придания образцам однородности их встряхивают на шейкере.</p> <p>Маркируют лунки панелей.</p> <p>Перед заражением из лунок с монослоем McCoу линии L-929, Hela и др. удаляют ростовую среду. Для повышения чувствительности культуры клеток к хламидиям можно проводить предварительную обработку клеток DEAE-декстраном.</p> <p>После удаления ростовой среды проводят инокуляцию образцов и контролей на монослой в количестве 0,5 мл на лунку панели. Панель помещают в центрифугу с горизонтальным ротором и центрифугируют при 2500–3000 оборотов течение 1 часа. Необходимая температура (33–35°C) в центрифуге обычно достигается от выделения тепла самим ее механизмом при такой скорости. Центрифуга может быть подогрета холостым ходом или обдувом горячим воздухом.</p> <p>После центрифугирования зараженную культуру на 2 часа помещают в CO<sub>2</sub> инкубатор (или эксикатор) при 37 °C.</p> <p>Удаляют инокулят, после чего в каждую лунку или флакон вносят по 1–2 мл изолирующей среды с циклогексимидом. Панели инкубируют в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в течение 24–72 часов, а флаконы по-</p>

	<p>мещают в обычный термостат на этот же период. Исследование зараженной культуры проводится после 24-часового инкубирования при использовании иммунофлуоресцентного метода и спустя 48–72 часа при использовании окраски по Романовскому – Гимза.</p>
Учет и оценка результатов	<p>Оценка полученных результатов может проводиться одним из следующих методов: окраска по Романовскому – Гимза.</p> <p>Готовый жидкий краситель перед окрашиванием мазков разводят из расчета 1–2 капли красителя на 1 мл дистиллированной воды. Мазки, фиксированные в метиловом спирте, окрашивают раствором (1 мл готовой жидкой краски + 2 мл основного буферного раствора + 47 мл дистиллированной воды) в течение 40–120 мин. (продолжительность окрашивания подбирают эмпирически) при 37°C во влажной камере (закрытая чашка Петри с увлажненным фильтром на дне). После окрашивания мазки промывают в проточной воде и высушивают на воздухе.</p> <p>Препарат микроскопируют, начиная с малого увеличения (объектив x10), затем переводят на большее увеличение (объектив x40), затем используют иммерсию (объектив x100 иммерсионный), окуляр x7 или x10.</p> <p>При детекции с использованием окраски по Романовскому – Гимза в зараженной культуре выявляются включения элементарных телец хламидий в виде нескольких, обычно зернистых, микроколоний сине-фиолетового цвета; выявление хламидий с помощью иммунофлуоресцентного метода проводится согласно инструкции производителя к прилагаемой тест-системе.</p>
Заключение лабораторного исследования	<p>Возбудитель <i>S.trachomatis</i>, выявлен.</p> <p>Возбудитель <i>S.trachomatis</i>, не выявлен.</p>
Контроль качества	<p>На преаналитическом этапе оценивается:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>—взятие биологического материала в соответствии с требованиями;</li> <li>—выполнение требований хранения и доставки материала в лабораторию;</li> <li>—выполнение требований маркировки проб и соответствия маркировки пробы маркировке направления;</li> </ul>



	<p>—контроль растворов красителей (внешнее состояние, срок годности), условия и сроки хранения;</p> <p>—контроль транспортных и питательных сред, реагентов (внешнее состояние, срок годности), условия и сроки хранения;</p> <p>– качество лабораторной посуды.</p> <p>Мероприятия аналитического этапа:</p> <p>—включение официально зарегистрированных контрольных материалов;</p> <p>—соблюдение технологии окраски в соответствии с инструкцией производителя;</p> <p>—контроль качества среды;</p> <p>—учет результатов в соответствии с официально признанными критериями.</p> <p>Мероприятия постаналитического этапа:</p> <p>—правильность внесения результатов в бланк исследования и формулировка лабораторного заключения;</p> <p>—своевременное доведение информации до врача, назначившего исследование.</p>
<p>Перечень возможных ошибок при выполнении и пути их устранения</p>	<p>Нарушение техники взятия, правил хранения и транспортировки клинического материала. Техника взятия материала, правила хранения и транспортировки биологического материала должны проводиться в строгом соответствии с Приложением 2 настоящей инструкции.</p> <p>Неудовлетворительное техническое состояние оборудования. Оборудование, используемое для проведения культуральных исследований, должно иметь соответствующие сертификаты о государственной поверке и метрологической аттестации.</p> <p>Нарушение методики проведения культурального исследования, окраски по Романовскому – Гимза, ПИФ. Проведение культурального исследования с последующей окраской по Романовскому – Гимза или постановкой реакции прямой иммунофлуоресценции для выявления возбудителя <i>S.trachomatis</i> должно проводиться в строгом соответствии с инструкцией производителя тест-системы, а также настоящей инструкцией.</p>
<p>Противопоказания для применения</p>	<p>Противопоказаний для применения нет.</p>

**Иммунологические методы диагностики.** Данные методы основаны на комплементарном взаимодействии специфического антигена с антителом с последующим выявлением продукта этого взаимодействия флюорохромом или с помощью цветной биохимической реакции. С помощью данных способов обнаруживают в клиническом материале (моча, выделения из уретры, мокрота, соскобный материал из уретры и ротоглотки, эякулят, сок предстательной железы, сыворотка крови, ликвор, суставная жидкость) родоспецифический (групповой) антиген либо специфические хламидийные антитела – иммуноглобулины различных классов (А, М, G) [298]. В качестве диагностикума в первом случае используют хламидийные антитела, во втором – хламидийные антигены. В настоящее время наиболее распространенными иммунологическими методами в плане использования для диагностики хламидий являются ИФА и РИФ [266].

Методика диагностики ХИ с использованием РИФ представлена в таблице 9 (согласно приложению №5 к приказу МЗ РБ № 486 от 20 мая 2009 г.).

Таблица 9 – Методика диагностики ХИ с использованием РИФ

Название	Описание
Принцип	Метод основан на взаимодействии хламидийных антител, меченых ФИТЦ, с поверхностным антигеном <i>S.trachomatis</i> .
Материал для исследования	– соскоб из уретры; – соскоб из цервикального канала; – отделяемое из заднего свода влагалища у девочек.
Необходимое оборудование и материалы	1) люминесцентный микроскоп (или оптический микроскоп с люминесцентной насадкой) с системой фильтров для ФИТЦ (возбуждающий свет длиной волны <490 нм и эмиссией 520 нм); 2) термостат; 3) влажная камера; 4) перчатки медицинские; 5) емкости для сбора и обработки стекол; 6) предметные стекла трехлуночные; 7) покровные стекла; 8) дозаторы переменного объема; 9) карандаш для маркировки стекол.

Реагенты	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ацетон или 96° этиловый спирт;</li> <li>– дистиллированная вода;</li> <li>– буферный раствор рН 7–8,5;</li> <li>– нефлуоресцирующее иммерсионное масло;</li> <li>– дезинфицирующие растворы;</li> <li>– коммерческий набор для проведения реакции прямой иммунофлюоресценции, зарегистрированный в МЗ РБ.</li> </ul>
Подготовка к проведению анализа	<p>Высушенный на воздухе мазок фиксируют холодным ацетоном или 96° этиловым спиртом в течение 1–2 мин. Стекло с фиксированным мазком может храниться при температуре +4 °С в течение 3 суток, при -20°С – в течение 1 месяца.</p> <p>Приготовление реагентов проводится в соответствии с инструкцией производителя.</p>
Постановка ПИФ	<p>Постановка реакции прямой иммунофлюоресценции проводится в соответствии с инструкцией производителя.</p> <p>Рекомендуется использовать масляную иммерсию с объективом МИ 90х и окулярами 4-7х, либо водно-иммерсионную систему с объективами ВИ 60-70х и окулярами 7х. Используют микроскоп с фильтрами, обеспечивающими возбуждающий свет с длиной волны не более 490 нм и эмиссию с длиной волны 520 нм.</p>
Учет и оценка результатов	<p>Для оценки качества взятия материала просматривают не менее 10 полей зрения, используя увеличение люминесцентного микроскопа х400. В одном поле зрения должно быть не менее 5 клеток цилиндрического эпителия. Результат считается положительным, если в мазке регистрируют ярко-зеленое свечение в виде кофейного зерна (элементарные тельца – основной критерий положительного результата). Эпителиальные клетки окрашены в красно-оранжевый цвет.</p> <p>Результат считается отрицательным, если в мазке отсутствует специфическое свечение при обязательном наличии не менее 50 эпителиальных клеток.</p>
Заключение лабораторного исследования	<p>Антиген, специфичный для <i>S.trachomatis</i>, выявлен.</p> <p>Антиген, специфичный для <i>S.trachomatis</i>, не выявлен.</p>
Контроль качества	<p>На преаналитическом этапе оценивается:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– взятие биологического материала;</li> <li>– выполнение требований хранения и доставки мате-</li> </ul>

	<p>риала в лабораторию;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– выполнение требований маркировки проб и соответствия маркировки пробы маркировке направления;</li> <li>– контроль приготовления реагентов, условия и сроки хранения;</li> <li>– качество лабораторной посуды.</li> </ul> <p>Мероприятия аналитического этапа:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– включение официально зарегистрированных контрольных материалов;</li> <li>– соблюдение технологии постановки реакции прямой иммунофлуоресценции в соответствии с инструкцией производителя;</li> <li>– учет результатов в соответствии с официально признанными критериями.</li> </ul> <p>Мероприятия постаналитического этапа:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– правильность внесения результатов в бланк исследования и формулировка лабораторного заключения;</li> <li>– своевременное доведение информации до врача, назначившего исследование.</li> </ul>
<p>Перечень возможных ошибок при выполнении и пути их устранения</p>	<p>Нарушение техники взятия, правил хранения и транспортировки клинического материала.</p> <p>Неудовлетворительное техническое состояние оборудования. Оборудование, используемое для проведения реакции прямой иммунофлуоресценции, должно иметь соответствующие сертификаты о государственной поверке и метрологической аттестации.</p> <p>Нарушение методики проведения реакции иммунофлуоресценции. Постановка реакции ПИФ для выявления антигена, специфичного для возбудителя <i>S.trachomatis</i>, должна проводиться в строгом соответствии с данной инструкцией</p>
<p>Противопоказания для применения</p>	<p>Данный метод не может быть использован в решении спорных вопросов. Метод не может быть использован в качестве критерия излеченности. Метод не может применяться для исследования биологического материала, полученного неинвазивным способом (моча, сперма).</p>

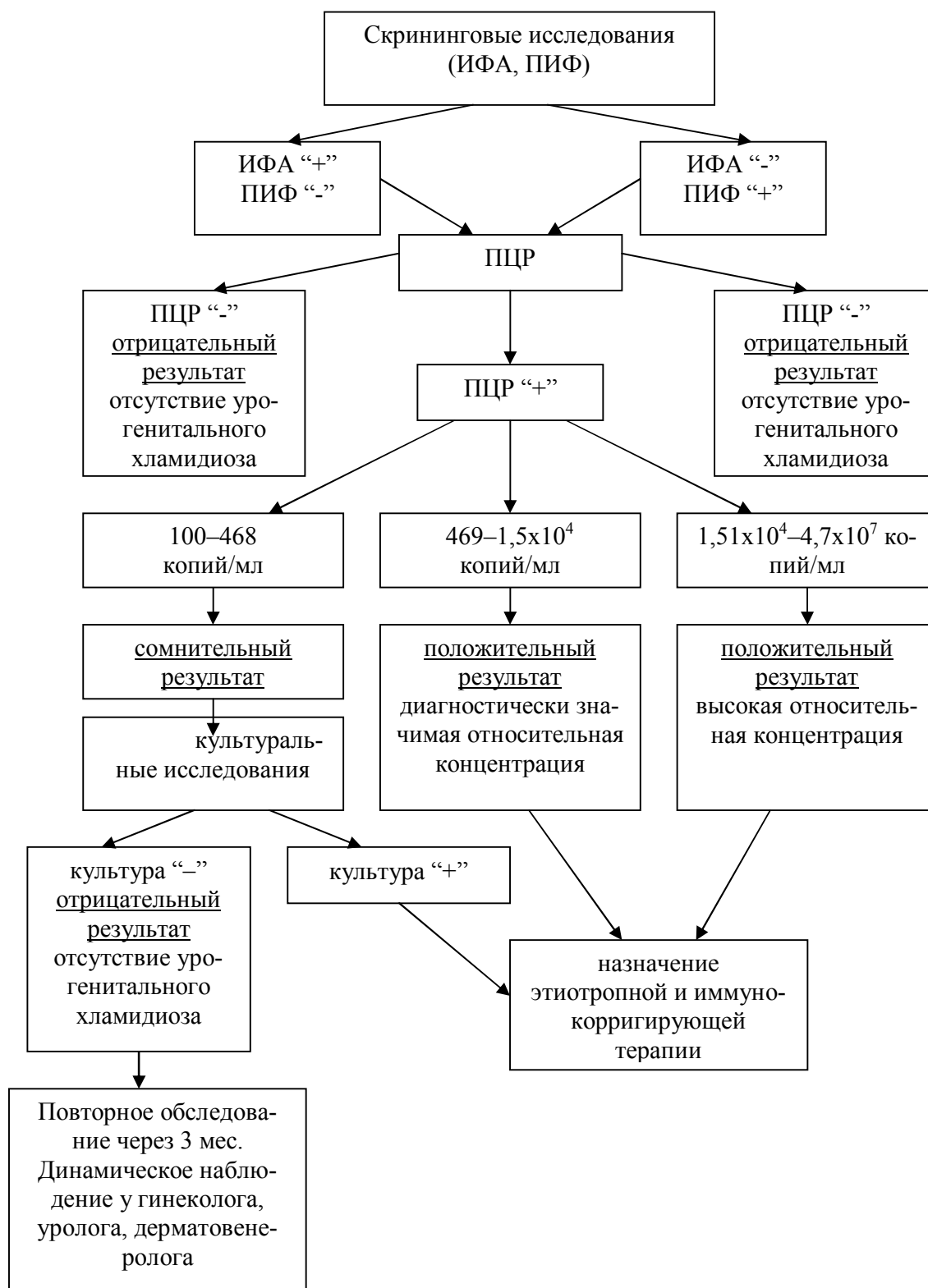
***Молекулярно-биологические методы диагностики.*** В настоящее время для выявления нуклеиновых кислот хламидий в образцах биологического материала предлагается зна-

чительное количество тест-систем, основанных на различных молекулярно-биологических подходах [276]. В этой связи выбор тест-систем для использования в конкретной лаборатории представляет собой достаточно трудную задачу. При этом решающими должны быть не такие очевидные параметры, как стоимость и удобство в повседневной работе, а чувствительность и специфичность [134]. Различают связанные и не связанные с амплификацией методы выявления нуклеиновых кислот [251, 254, 267].

**Серологические методы диагностики.** Диагностика ХИ при помощи серологических методов (реакция связывания комплемента, реакция непрямой гемагглютинации) до настоящего времени была недостаточно успешной. Одной из причин этого является то, что хламидии в большинстве случаев обладают низкой иммуногенностью и поэтому определяют формирование недостаточно напряженного иммунного ответа.

Таким образом, в последние годы для подтверждения хламидиозов применяется большое разнообразие лабораторных методов, что приводит к определенным трудностям при их использовании в практическом здравоохранении. При различных вариантах течения и исходов УГХ методы этиологической верификации диагноза имеют разное значение. Полагаем, что при неосложненном варианте УГХ необходимо использовать как минимум 2 метода диагностики, стартовым может быть ПИФ, а арбитражным ПЦР, так как ИФА имеет низкую частоту выявления маркеров и может только дополнять ПИФ и ПЦР. При осложненном (БР, бесплодие и др.), ИФА (IgG) может выступать в качестве стартового метода, а ПЦР – арбитражного, в отличие от ПИФ, который является дополнительным методом диагностики осложненного варианта УГХ.

По результатам проведенных комплексных исследований предложен диагностический алгоритм лабораторных исследований при УГХ (рисунок 3) [108].



**Рисунок 3 – Диагностический алгоритм лабораторных исследований при УГХ (С.А. Костюк, Д.Ф. Хворик, 2007) [108]**

*Клинический протокол диагностики пациентов с УГХ в РБ (приложение к приказу МЗ РБ № 1020 от 29.10.2009 г.) представлен в таблице 10 [68].*

Таблица 10 – Клинический протокол диагностики пациентов с УГХ [68]

ХИ нижних отделов мочеполового тракта		
ЛПУ	Обязательная	Дополнительная (по показаниям)
В условиях поликлиники	<p>Физикальный осмотр.</p> <p>Исследование крови на антитела к <i>T.pallidum</i>.</p> <p>ИФА-ВИЧ. ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСV.</p> <p>Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Бактериологическое исследование отделяемого мочеполовых органов на <i>N.gonorrhoeae</i>.</p> <p>МАНК (беременным – на всех уровнях) на <i>S.trachomatis</i>, РИФ или ИФА на хламидийный антиген.</p> <p>Исследование секрета предстательной железы.</p>	<p>Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов).</p> <p>Общий анализ крови.</p> <p>Общий анализ мочи.</p> <p>Флюорография.</p>
В условиях стационара	<p>Физикальный осмотр.</p> <p>Исследование крови на антитела к <i>T.pallidum</i>.</p> <p>ИФА-ВИЧ. ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСV.</p> <p>Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Бактериологическое исследование отделяемого мочеполовых органов на <i>N. gonorrhoeae</i>.</p> <p>МАНК (беременным – на всех уровнях) на <i>S.trachomatis</i>, РИФ или ИФА на хламидийный антиген.</p> <p>Исследование секрета предстательной железы.</p> <p>Общий анализ крови.</p> <p>Общий анализ мочи.</p> <p>Флюорография.</p>	<p>Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов).</p>

## ХИ органов малого таза и других мочеполовых органов

<p>В условиях поликлиники</p>	<p>Физикальный осмотр.          Общий анализ крови.          Общий анализ мочи.          Исследование крови на антитела к <i>T.pallidum</i>.          ИФА-ВИЧ.          ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСV.          Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов.          Бактериологическое исследование отделяемого мочеполовых органов на <i>N.gonorrhoeae</i>.          МАНК (беременным – на всех уровнях) на <i>S.trachomatis</i>, РИФ или ИФА на хламидийный антиген.          Исследование секрета предстательной железы.</p>	<p>Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов.          Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов).          УЗИ органов малого таза.          Консультация врача акушера-гинеколога (врача-уролога).          Биохимическое исследование крови: определение общего билирубина, общего белка, АлАТ, АсАТ, ревматоидного фактора, С-реактивного белка.          Флюорография.</p>
<p>В условиях стационара</p>	<p>Физикальный осмотр.          Общий анализ крови.          Общий анализ мочи.          Исследование крови на антитела к <i>T.pallidum</i>.          ИФА-ВИЧ.          ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСV.          Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов.          Бактериологическое исследование отделяемого мочеполовых органов на <i>N.gonorrhoeae</i>.          МАНК (беременным – на всех уровнях) на <i>S.trachomatis</i>, РИФ или ИФА на хламидийный антиген.          Исследование секрета предстательной железы.          Флюорография.</p>	<p>Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов.          Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов).          УЗИ органов малого таза.          Консультация врача акушера-гинеколога (врача-уролога).          Биохимическое исследование крови: определение общего билирубина, общего белка, АлАТ, АсАТ, ревматоидного фактора, С-реактивного белка.</p>



ХИ аноректальной области		
В условиях поликлиники	<p>Физикальный осмотр.</p> <p>Исследование крови на анти-тела к <i>T.pallidum</i>.</p> <p>ИФА-ВИЧ.</p> <p>ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСУ.</p> <p>Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов</p> <p>Бактериологическое исследование отделяемого прямой кишки и мочеполовых органов на <i>N.gonorrhoeae</i></p> <p>МАНК (беременным – на всех уровнях) на <i>S.trachomatis</i>, РИФ или ИФА на хламидийный антиген.</p> <p>Исследование секрета предстательной железы.</p>	<p>Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов.)</p> <p>Консультация врача-проктолога.</p> <p>Общий анализ крови.</p> <p>Общий анализ мочи.</p> <p>Флюорография.</p>
В условиях стационара	<p>Физикальный осмотр.</p> <p>Исследование крови на анти-тела к <i>T.pallidum</i>.</p> <p>ИФА-ВИЧ, ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСУ.</p> <p>Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Бактериологическое исследование отделяемого прямой кишки и мочеполовых органов на <i>N.gonorrhoeae</i>.</p> <p>МАНК (беременным – на всех уровнях) на <i>S.trachomatis</i>, РИФ или ИФА на хламидийный антиген.</p> <p>Исследование секрета предстательной железы.</p> <p>Общий анализ крови.</p> <p>Общий анализ мочи.</p> <p>Флюорография.</p>	<p>Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов).</p> <p>Консультация врача-проктолога.</p>

Хламидийный фарингит		
В условиях поликлиники	<p>Физикальный осмотр.</p> <p>Исследование крови на анти-тела к <i>T.pallidum</i>.</p> <p>ИФА-ВИЧ, ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСV.</p> <p>Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Бактериологическое исследование отделяемого глотки и мочеполовых органов на <i>N.gonorrhoeae</i>.</p> <p>МАНК (беременным – на всех уровнях) на <i>S.trachomatis</i>, РИФ или ИФА на хламидийный антиген.</p>	<p>Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов).</p> <p>Консультация врача-оториноларинголога.</p> <p>Общий анализ крови.</p> <p>Общий анализ мочи.</p> <p>Флюорография.</p>
В условиях стационара	<p>Физикальный осмотр.</p> <p>Общий анализ крови.</p> <p>Общий анализ мочи.</p> <p>Исследование крови на анти-тела к <i>T.pallidum</i>.</p> <p>ИФА-ВИЧ.</p> <p>ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСV.</p> <p>Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Бактериологическое исследование отделяемого глотки и мочеполовых органов на <i>N.gonorrhoeae</i>.</p> <p>МАНК (беременным – на всех уровнях) на <i>S.trachomatis</i>, РИФ или ИФА на хламидийный антиген.</p> <p>Флюорография.</p>	<p>Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов).</p> <p>Консультация врача-оториноларинголога.</p>

## Глава 4

### ЛЕЧЕНИЕ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА

В настоящее время предложено достаточно большое количество противохламидийных препаратов. Выбор того или иного антибиотика проводится в соответствии с действующими инструкциями и схемами лечения, которые представлены в стандартах лечения. Однако терапия больных УГХ отличается сложностью и нередко низкой эффективностью. Несмотря на соблюдение принципов, схем и методов терапии, далеко не всегда можно гарантировать элиминацию *S. trachomatis*. Частота рецидивов УГХ, по данным ряда исследователей, достаточно высока и составляет от 2 до 50%. Причины возникновения рецидивов носят разнообразный характер и связаны с устойчивостью *S. trachomatis* к антибиотикам, персистенцией возбудителя, наличием осложнений [258, 317, 328, 329].

Предлагается несколько способов назначения антибиотиков при лечении УГХ [260]:

- 7–14-дневный прием;
- прием в течение 1, 3 или 5 дней;
- непрерывный прием в течение 21–28 дней (позволяет воздействовать на 7 циклов развития хламидий);
- метод пульс-терапии (прерывистого лечения); проводят 3 цикла приема антибиотиков по 7–10 дней и перерывами между циклами по 7–10 дней с целью усиления их воздействия на фагоцитированные микроколонии хламидий.

**Тетрациклины.** Препараты тетрациклинового ряда традиционно являются наиболее распространенными в терапии больных УГХ. Тетрациклин, доксициклин и миноциклин примерно одинаково эффективны при правильном дозировании и способны элиминировать хламидии из уретры у 97–100% мужчин через 7, 14 или 21 день терапии. В этом же исследовании у женщин эффективность терапии составила 92–100%. Согласно рекомендациям ВОЗ, для лечения УГХ тетрациклина гидрохлорид применяется по 500 мг 4 раза в сутки не менее 7 дней. Более удобен 7-дневный курс доксициклина,

поскольку этот антибиотик назначается по 100 мг 2 раза в сутки, и, в отличие от тетрациклина, не зависит от приема пищи [309].

Схемы применения препаратов тетрациклинового ряда:

- тетрациклин по 2–2,5 г/сутки (в 4 приема);
- доксициклин (юнидокс-солютаб, доксибене, вибрамицин, доксициклин-ратиофарм и др.) по 200–300 мг/сутки (в 2–3 приема);
- метациклин по 600–1200 мг/сутки (в 2–3 приема);
- лимециклин по 600 мг/сутки (в 2 приема);
- миноциклин (миноцин и др.) по 200–300 мг/сутки (в 1–2 приема).

**Макролиды.** Эритромицин А – первый макролид, полученный в 1952 году. Макролиды тормозят синтез белка в клетках чувствительных микроорганизмов за счет связывания с каталитическим пептидил – трансферазным центром SOS – субъединицы рибосомы.

Эритромицин в течение длительного времени применялся в качестве альтернативы тетрациклинам, однако этот препарат в рекомендованной дозе 2 г в сутки 7–10 дней часто плохо переносится больными. Эритромицина стеарат в дозе 500 мг два раза в день в течение 10 дней имеет лучшую переносимость. Клинический эффект при лечении хламидийных уретритов и цервицитов эритромицином составляет около 80%.

Рокситромицин (рулид) – полусинтетический 14-членный макролидный антибиотик, лишенный ряда недостатков, присущих эритромицину: низкой стабильности в кислой среде, склонности к быстрой селекции резистентных микроорганизмов, побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Обладает широким спектром антимикробной активности в отношении внутриклеточных возбудителей, в частности, хламидий, генитальных микоплазм, в том числе уреаплазм, гонококков, гарднерелл, различных видов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. К рокситромицину устойчивы энтеробактерии и псевдомонады. Препарат обладает высокой способностью концентрироваться в предстательной железе и придатках яичек.

Кларитромицин (клацид, клабакс, биоксин) – антибиотик широкого спектра действия из группы 14-членных макролидов. Обладает выраженной активностью против внутриклеточных возбудителей: хламидий, генитальных микоплазм, в том числе уреаплазм (смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции), а также грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Однако к нему резистентны энтеробактерии. Противовоспалительный эффект сочетается с иммуномодулирующим (повышение фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, киллинговой функции лимфоцитов).

Азитромицин (азитрал, сумамед) – антибиотик широкого спектра действия, единственный 15-членный макролид, имеющий клиническое применение. Препарат активен как в отношении хламидий, так и генитальных микоплазм (включая уреаплазмы), а также грамположительных и грамотрицательных бактерий, некоторых анаэробных микроорганизмов, однако не активен в отношении бактерий, устойчивых к эритромицину. Азитромицин накапливается в ПМЯЛ и макрофагах, которые доставляют препарат к месту воспаления. Обладает способностью усиливать килинг хламидий. Безопасность и хорошая переносимость позволяют применять его для лечения новорожденных и беременных [136, 316].

Однократный прием 1,0 г азитромицина может быть эффективным при лечении свежего неосложненного хламидийного цервицита или уретрита. Средние показатели клинической излеченности мужчин с хламидийным уретритом при использовании 1,0 г азитромицина однократно составляют 81% [136]. Однако, по данным этих авторов, у ряда пациентов через несколько недель снова были обнаружены хламидии. Таким образом, в дозе 1,0 г однократно азитромицин не ликвидирует, а лишь подавляет ХИ

В настоящее время одним из наиболее активных препаратов из группы макролидов является спирамицин. Механизм действия спирамицина связан с ингибированием синтеза белка бактериальной клеткой на уровне рибосом, в результате чего происходит диссоциация между рибосомой и пептидил-т РНК.

Джозамицин (вильпрафен) также представляет препарат с 16-членным лактоновым кольцом. Для его фармакокинетики характерны быстрое распространение в организме и накопление в высокой концентрации в клетках и тканях. Джозамицин накапливается в лимфатических узлах, органах малого таза (включая предстательную железу). При воспалении проницаемость препарата в соответствующий очаг увеличивается. В отличие от других макролидов, джозамицин хорошо проникает как внутрь клеток, так и создает высокие сывороточные концентрации, что имеет значение при лечении системных инфекций, вызванных внутриклеточными паразитами, которые передаются половым путем (*Chlamydia*, *Теропета*). Назначение джозамицина по 500 мг 2–3 раза в день в течение 10–15 дней обеспечивает более чем в 95% клиническое выздоровление и в более чем 98% – микробиологическое выздоровление. Совокупность полученных данных позволяет считать джозамицин оптимальным препаратом для лечения урогенитальных инфекций.

Схемы применения препаратов макролидного ряда:

- эритромицин основной по 2–2,5 г/сутки (в 4 приема);
- эритромицина этилсукцинат по 1600 мг/сутки (в 2 приема);
- эрацин (эритромицина ацистрат) по 1200 мг/сутки (в 2–3 приема);
- мидекамицин (макропен) по 1200–1600 мг/сутки (в 2–4 приема);
- спирамицин (ровамицин) по 6–9 млн МЕ/сутки (в 2 приема);
- кларитромицин (кларитромицин, фромилид, клабакс, биаксин и др.) по 500–1000 мг/сутки (в 2 приема);
- рокситромицин (рулид, БД-рокс, роксид и др.) по 300–450 мг/сутки (в 2–3 приема);
- джозамицин (вильпрофен) по 1200–1500 мг/сутки (в 2 приема);
- розаромицин по 100–200 мг/сутки (в 1–2 приема);
- азитромицин (сумамед, азимед, зитромакс, зомакс, азиром) по 500–1000 мг/сутки (в 1–2 приема).

**Фторхинолоны.** В последние годы для лечения хламидиозов широко применяют фторхинолоновые препараты.

Считается, что показанием к их применению является наличие микст-инфекций мочеполовых путей. Препараты данной группы назначают при непереносимости других антибиотиков, а также при наличии резистентных к ним возбудителей ХИ.

Из всех фторхинолоновых препаратов наиболее эффективным в отношении хламидий является офлоксацин (таривид, заноцин). Препарат малотоксичен, эффективен в малых дозах (при назначении один или два раза в сутки), незначительно взаимодействует с другими антимикробными средствами и препаратами разных фармакологических групп. При лечении хламидиозов рекомендованы дозы: 400 мг 1–2 раза в сутки. Внутривенно офлоксацин применяют в разовых дозах 100–200 мг 2 раза в день. Длительность курса лечения определяется чувствительностью хламидий к офлоксацину, степенью тяжести заболевания, локализацией и степенью диссеминации возбудителя. Обычная продолжительность курса лечения в большинстве случаев составляет 10–14 суток, а при необходимости терапию продолжают другими антибиотиками, к которым чувствительны хламидии.

При хламидиозах, вызываемых полирезистентными штаммами возбудителя, эффективным оказался дифторхинолон – ломефлоксацин (максаквин, ломфлокс). Препарат быстро накапливается в нейтрофилах, легких, предстательной железе. Его концентрация в моче в 100 раз превышает плазменную, что и определяет его высокую эффективность при урогенитальных инфекциях. В виде монотерапии ломефлоксацин применяют в дозе 400 мг 1 раз в сутки. Препарат более эффективен в случаях сочетанного применения с иммуномодуляторами при лечении персистирующей ХИ у лиц молодого возраста.

Перспективным препаратом при лечении хламидиоза является дифторхинолон – спарфлоксацин, характеризующийся наиболее высокой активностью в отношении *C. psittaci* и *C. trachomatis*. Учитывая, что УГХ часто протекает как смешанная инфекция, а наиболее частыми ассоциантами его являются *M. hominis* и *U. urealyticum*, перспективным оказалось применение спарфлоксацина для лечения таких болезней. Степень эффективности препарата (по показателю элимина-

ции возбудителя), по данным ряда авторов, колеблется в довольно значительных пределах: от 33–45% до 83–100%. Однако его применение лимитировано побочными эффектами (фотодерматиты, гепатотоксичность, удлинение интервала Q–T электрокардиограммы, дисбактериозы кишечника и др.).

Моксифлоксацин является представителем IV поколения фторхинолонов. В отношении *S.trachomatis* моксифлоксацин превосходит не только эритромицин, азитромицин, доксициклин и ципрофлоксацин, но и офлоксацин. Он является наиболее перспективным препаратом при лечении урогенитальных хламидийно-ассоциированных инфекций.

Схемы применения препаратов фторхинолонового ряда:

- офлоксацин (препарат выбора из данной группы при УГХ) по 600–800–1200 мг/сутки (в 2–3–4 приема);
- ципрофлоксацин, пефлоксацин по 1000–1500 мг/сутки (в 2–3 приема);
- ломефлоксацин по 800–1600 мг/сутки (в 2–3 приема);
- левофлоксацин (таваник) по 250–500 мг/сутки (в 1–2 приема).

**Препараты других химических групп.** Сравнительно редко назначают при УГХ сульфаниламиды, ансамицины (рифампицин), клиндамицина фосфат (далацин С).

Схемы применения препаратов других химических групп:

- клиндамицин (далацин С) в/в или внутрь по 600 мг каждые 8 ч;
- рифампицин – 900–1200 мг/сут в 3–4 приема (3–5 недель).

**Патогенетическая терапия.** Патогенетическая терапия должна включать мероприятия, направленные на устранение явлений конгестии в малом тазу и улучшение оттока застоявшегося секрета в предстательной железе, разрешение инфильтратов, стимуляцию крово- и лимфообращения и нормализацию функции пораженных органов УГТ, нормализацию иммунного статуса, подавление аутоагрессии [140, 194].

Для стимуляции неспецифической резистентности организма при лечении хронического УГХ и его осложнений можно использовать пирогенал.



Пирогенал представляет собой липополисахарид, образующийся в процессе жизнедеятельности микроорганизмов паратифозной группы и получивший свое признание из-за отсутствия сенсibiliзирующих свойств. Температурная реакция, возникающая при введении пирогенала, сопровождается активацией неспецифических факторов защиты, изменением иммунореактивности организма. При этом увеличивается число лейкоцитов, повышается активность Т- и В-лимфоцитов, стимулируются антителообразование, фагоцитоз, выработка лизоцима, интерферогенез, а также улучшаются обменные процессы, крове- и лимфообращение, регенерация, защитные реакции ретикулоэндотелиальной системы и функция гипофизарно-адреналово-надпочечниковой системы, уменьшается экссудативный компонент воспалительной реакции, повышается эффективность лечения другими лекарственными препаратами.

В механизме действия пирогенала важным является его способность подавлять патологическое рубцевание, ускорять рассасывание инфильтратов, стимулировать восстановление тканей после разного рода повреждений; кроме того, он обладает интерферогенной активностью, а также способствует лучшему проникновению химиотерапевтических веществ в очаг поражения, что обосновывает его применение в терапии УГХ. Препарат вводят внутримышечно, начиная с 5–7,5 мкг, через день, увеличивая дозу на 5–10 мкг в зависимости от переносимости и температурной реакции, до 100 мкг. Некоторые авторы патогенетически более обоснованным считают введение пирогенала через день по 5–10–15–20–25–30 мкг.

Рядом авторов показано, что при введении в кровь бактериальных ЛПС происходит дегрануляция тучных и гранулоцитарных клеток, сопровождающаяся высвобождением биологически активных веществ, усиливающих обменные процессы в зоне воспаления. Общеизвестна роль базофильных и эозинофильных гранулоцитов, сосредотачивающихся в очагах хронического воспаления, по поддержанию крови в жидком состоянии, благодаря способности выделять в кровь путем дегрануляции такие биологически активные вещества, как гепарин, плазминоген, активаторы фибринолиза, гиста-

мин, серотонин, калликреин-подобный фермент, противовоспалительный пептидный фактор и другие активаторы. Подтверждением фармакологического эффекта пирогенала на базофильные гранулоциты крови, их дегрануляцию с высвобождением биологически активных соединений являются работы Гродненских исследователей, доказавших, что пирогенал стимулирует эндогенный стероидогенез и иммуногенез.

В связи с выраженными изменениями Т-клеточного звена иммунитета, при хроническом УГХ показано применение препаратов вилочковой железы (тактивин, тимозин, тималин, гемостатический тимусный гормон, тимопоэтин 1 и 2, тимусный гуморальный фактор).

К иммуностимулирующим препаратам пептидной природы относится также миелопид (В-активин), полученный из культуры клеток костного мозга млекопитающих (телят, свиней). Вводят под кожу по 0,003–0,006 г ежедневно или через день, на курс 3–5 инъекций.

К иммуностимуляторам, применяемым при хроническом УГХ, относятся также химические синтетические препараты. Производные пармидина, воздействующие на иммуногенез, регенераторные процессы и стимулирующие нуклеиновый белковый синтез:

- пентоксил – внутрь по 0,2 г 3 раза в день, 20–30 дней;
- метилурацил – внутрь по 0,5 г 4 раза в день, 14–21 день;
- оротат калия – внутрь по 0,5 г 2 раза в день, 20–30 дней.

Производные имидазола:

- левамизол – внутрь по 150 мг ежедневно в течение 3 дней, затем перерыв 1 неделю (на курс 2–3 цикла).
- полибиолин – внутрь по 0,5 г в 5 мл изотонического раствора натрия хлорида или 0,25–0,5% новокаина внутримышечно (в первые 5 дней ежедневно, затем через день, на курс 9–10 инъекций).

Производные диаминодифенилсульфона:

- диуцифон – внутрь по 0,05–0,1 г ежедневно в течение 5 дней, перерыв один день.

Производные индолуксусной кислоты:

- индометацин – внутрь по 0,025 г 3 раза в день или в виде свечей (по 0,05 г) 2 раза в день, 30 дней.

Структурный аналог карнитина:

- милдронат – внутрь по 0,25 г 2 раза в день, 14 дней.

Полиаминный иммуномодулятор:

- полиоксидоний – по 0,006 г 1 раз в сутки (первые 2 инъекции ежедневно, затем 3 раза в неделю, на курс 10 инъекций).

Сульфонопиримидиновое производное изониазида:

- изофон – внутрь по 200 мг 3 раза в день в течение 3 недель.

Цитокины представляют собой гетерогенную группу низкомолекулярных гликопротеинов, секретируемых различными клетками организма и обладающих широким спектром биологического действия. К ним относятся интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, факторы некроза опухолей и семейство трансформирующих ростовых факторов. Они являются стимуляторами специфического иммунитета, его развития и регуляции.

В последние годы в комплексной терапии хронического хламидиоза чаще применяют препараты интерферонов. Описаны три главных класса интерферонов.  $\alpha$ -ИНФ – продуцируется главным образом В-лимфоцитами крови и лимфобластными линиями, снижающими репликацию вирусов, митогенез лимфоцитов, усиливающий экспрессию мембранных белков клеток. Теми же функциями обладает  $\beta$ -ИНФ, продуцируемый фибробластами и эпителиальными клетками.  $\gamma$ -ИНФ усиливает экспрессию антигенов клеточных мембран, включая антигены HLA 1-го и 2-го классов, Fc-рецепторы и др., увеличивает продукцию моноцитами интерферонов  $\alpha$ -ИНФ и  $\beta$ -ИНФ.

В комплексном лечении больных хроническим УГХ с успехом используются лейкинферон (комплексный препарат  $\alpha$ -ИНФ и цитокинов 1-й фазы иммунного ответа) и концентрированный человеческий лейкоцитарный интерферон, которые усиливают специфический противомикробный эффект антибактериальных препаратов и способствуют выведению больных из состояния вторичного иммунодефицита.

При УГХ используется реаферон (генно-инженерный лейкоцитарный  $\alpha$ -ИНФ), который назначают по 1 млн МЕ в виде внутримышечных инъекций 3 раза в день ежедневно в течение 10 дней; неовир внутримышечно по 250 мг через день (на курс 5 инъекций).

Также известен эффективный комплексный пролонгированный препарат интерферона – виферон, – лишенный побочных эффектов, возникающих при парентеральном введении интерферона и обеспечивающий возможность его использования в педиатрической и акушерской практике. Терапевтический эффект препарата обусловлен входящими в его состав рекомбинантным интерфероном- $\alpha 2b$  и мембраностабилизирующими препаратами – антиоксидантами: витаминами E и C в терапевтических эффективных дозах, что усиливает противовирусную и иммуномодулирующую активность препарата в 10–14 раз по сравнению с реафероном [119, 139].

Существует группа препаратов, иммуномодулирующее действие которых обеспечивается их стимулирующим влиянием на образование эндогенного интерферона, т.е. являющихся индукторами интерферона или интерферогенами. Это низкомолекулярные вещества, которые, помимо противовирусного действия, также стимулируют иммунореактивность организма, повышая фагоцитоз и выработку антител. Интерферогены лишены пирогенности, аллергичности, опасности стимуляции аутоиммунных процессов. Среди них наиболее широкое применение нашли циклоферон, неовир, амиксин, полудан, ридостин, суперлимф и др.

Циклоферон – низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона, обладающий способностью вызывать образование и в организме интерферонов  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . По данным Л.А. Новикова и соавт. (1996), его назначение по 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки (на 1, 2, 4, 6, 8, 10 и 12 день курса) в комплексе с инстилляциями, бужированием уретры, лазеротерапией с трансуретральной электростимуляцией предстательной железы аппаратом и ровамицином привело к клиническому и этиологическому излечению 19 мужчин, страдавших УГХ. По данным В.А. Исакова (2002), применение циклоферона (по 5–10 мл ежедневно или через день, в течение

10–14 дней) в виде инстилляций уретры или интравагинально эффективно при смешанном, осложненном УГХ.

Неовир – низкомолекулярный синтетический индуктор эндогенного интерферона, стимулирующий образование интерферонов  $\alpha$  и  $\beta$  в высоких титрах. Неовир назначается по 250 мг внутримышечно с интервалом 48 часов, курс лечения состоит из 5–7 инъекций.

Амиксин – первый пероральный российский низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона – стимулятор, обеспечивающий длительную циркуляцию терапевтической концентрации интерферонов  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . Иммунокорригирующее действие препарата обусловлено стимуляцией стволовых клеток костного мозга, активацией макрофагов и цитотоксических ЕК-клеток, коррекцией соотношения Т-хелперов / Т-супрессоров, дозозависимым эффектом на антителообразование. Его использование в комплексной терапии УГХ (по 0,25 г в день в течение 2 дней, затем по 0,125 г через 48 часов в течение 4 недель) обеспечивало клинический и этиологический эффект в 96% случаев.

Ридостин – препарат РНК штаммов дрожжей *Sacharomycus cerevisia*, стимулирующий выработку интерферонов  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ , модулирующий клеточный и гуморальный иммунный ответ, нормализующий соотношение Т-хелперов / Т-супрессоров, стимулирующий фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов крови. Высокоэффективен в комплексном лечении УГХ (по 8 мг внутримышечно один раз в 3 дня, курс лечения состоит из 3–5 инъекций).

Полудан – индуктор эндогенного интерферона, клиническая эффективность которого при лечении 150 больных УГХ составила 86,6%.

Суперлимф обладает свойствами цитокинов, усиливает фагоцитоз, презентацию и распознавание антигена возбудителя. Применение данного препарата служит своеобразным механизмом запуска репродуктивного цикла *S.trachomatis*, в связи с чем предполагается возможность его использования для лечения персистирующего УГХ [124].

В комплексном лечении осложненного УГХ применяются протеолитические ферменты, повышающие интенсивность обменных процессов, обладающие противовоспали-

тельным действием, способные лизировать нежизнеспособные ткани, усиливать активность антибактериальных препаратов и разжижать секрет предстательной железы.

При этом используют лидазу (гиалуронидазу) по 64 ЕД подкожно 1 раз в день курсами по 10–20 дней; стрептокиназу по 50–150 тыс. МЕ внутривенно ежедневно (курсовая доза зависит от индивидуальной чувствительности и первоначального титра антител); трипсин (химотрипсин) – по 10 мг в 10 мл 1% раствора новокаина внутримышечно (на курс 6–12 инъекций) или трансперитонеально в предстательную железу, а также фибринолизин, каллекреин, террилитин, терридеказу, рибонуклеазу, ДНКазу, лизоцим и др.

В последнее время в лечении хронического УГХ с успехом используются комбинированные энзимные препараты вобэнзим и флогэнзим, которые представляют собой целенаправленную комбинацию ферментов растительного и животного происхождения.

Вобэнзим применяется внутрь по 5 таблеток 2 раза в день в течение 2 недель, затем в той же дозе через день в течение 1 месяца.

Флогэнзим – по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3–4 недель ежедневно.

Помимо фибринолитического и противоотечного действия, данные препараты оказывают противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект, значительно повышают концентрацию антибиотиков в крови и тканях воспаленного органа, что позволяет усилить степень антибактериального воздействия на очаг воспаления.

***Способ комбинированной терапии БР и ПА, ассоциированных с УГХ.*** С целью совершенствования терапии осложненных форм УГХ разработан способ лечения БР и ПА, ассоциированных с УГХ, предусматривающий проведение комбинированного лечения, включающего назначение антибиотиков и ЛПС по оригинальной патогенетически обоснованной схеме введения препаратов [74, 79, 198].

На первом этапе исследования нами проводилась оценка эффективности предложенного способа терапии у пациентов с болезнью Рейтера (БР), ассоциированной с УГХ. Диагноз БР был установлен у 12 мужчин по данным анамнеза,

субъективным и объективным клиническим признакам, результатам лабораторных исследований в соответствии с МКБ-10 (M02.3 – БР). Активность патологического процесса подтверждалась показателями концентрации ДНК *S.trachomatis*, СОЭ и С-реактивного белка. Средний возраст пациентов составил  $41,7 \pm 2,5$  лет. Средняя продолжительность болезни  $4,7 \pm 1,0$  лет. Количество рецидивов в год до настоящего обращения составило  $1,6 \pm 0,2$  раза. Число госпитализаций до настоящего обращения –  $3,6 \pm 0,6$  раза. Все пациенты отмечали боли в пораженных суставах, имели поражение опорно-двигательного аппарата в виде полиартрита (5), олигоартрита (5), моноартрита (2). У 4 пациентов диагностировано поражение мочеполовых органов в виде хронического хламидийного уретрита. Поражение органа зрения у 5 мужчин протекло в виде умеренно выраженного конъюнктивита, у 2 – в виде увеита. У 2 пациентов отмечались поражения кожи и слизистых по типу псориазиформных высыпаний [200].

Согласно критериям оценки течения воспалительного процесса, со стороны суставов при БР острое течение установлено у 2 пациентов, подострое у 4, хроническое у 4, хроническое рецидивирующее у 2 пациентов. По степени активности артропатии первая степень диагностирована у 6 пациентов, вторая – у 5, третья – у 1 [200].

Средняя величина СОЭ составила  $24,5 \pm 3,5$  мм/ч. У 2 пациентов С-реактивный белок имел отрицательное значение, у 7 – «1+», у 2 – «2+», у 1 – «3+». У всех пациентов диагностированы положительные значения IgG к БТШ *S.trachomatis*. Среднее значение IgG к БТШ составило  $0,6 \pm 0,04$  ед. ОП сыв. У 7 (58,3%) пациентов выявлены гены антибиотикорезистентности к тетрациклинам, у 5 (41,7%) – одновременно к тетрациклинам и макролидам [200].

При серотипировании 5 штаммов *S.trachomatis* у 3 пациентов выделен серотип K/UW31/Cx (AF063204), у 2 – C/TW-3/OT (AF352789). У всех пациентов ПЦР в режиме реального времени была положительной. Предельные интервалы концентрации *S.trachomatis* при БР у данных пациентов составлял от 1467,7 до 7546,9 копий/мл. Средняя концентрация ДНК хламидий при БР составила  $2540,0 \pm 320,0$  копий/мл,

что соответствует низкому содержанию ДНК. ПИФ была положительной у 5 пациентов, IgG к возбудителю (ИФА) – у 9 [74].

Схема лечения БР с введением антибиотиков и ЛПС (пирогенала) включала следующие этапы [74, 79, 173, 198]:

1. Введение пирогенала через день, утром, однократно, внутримышечно в стартовой дозе 5 мкг.

2. При отсутствии побочных эффектов (головная боль, повышение температуры выше 38°C) в день введения каждую последующую дозу пирогенала увеличивали на 5 мкг.

3. При наличии дискомфорта (интоксикация, головная боль, температура выше 38°C) дозу пирогенала не увеличивали.

4. Курс лечения пирогеналом составлял 10 инъекций.

5. Через 1–1,5 часа после введения пирогенала вводили базовый антибиотик из группы макролидов – азитромицин в дозе 500 мг, в течение первых 5 дней внутривенно капельно с 250 мл 0,9% раствором хлорида натрия, в последующие дни перорально в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

6. Одновременно с азитромицином, т.е. через 1–1,5 часа после введения пирогенала, назначали антибиотик сопровождения из группы фторхинолонов – офлоксацин. В первый день в дозе 400 мг утром и 200 мг вечером, в последующие дни в дозе 200 мг 2 раза в сутки.

7. Продолжительность курса лечения – 21 день.

Симптоматическая терапия проводилась индивидуально по клиническим показаниям. Контроль излеченности осуществлялся комплексной лабораторной диагностикой (ПИФ, ИФА, ПЦР) через 30 дней после окончания курса приема антибиотиков, через 6 и 12 месяцев после отмены курса лечения.

У большинства пациентов после проведенного курса терапии отмечена положительная динамика клинико-лабораторных показателей, включая сроки элиминации возбудителя, доказанные основными методами детекции. Во время и после терапии побочных действий лекарственных препаратов не установлено. У 10 пациентов отмечено снижение интенсивности клинических проявлений со стороны опорно-двигательного аппарата в виде: уменьшения болевого



синдрома, увеличения активных движений в суставах, уменьшения припухлости в области пораженных суставов. У всех пациентов после лечения исчезли признаки уретрита, уменьшились клинические проявления конъюнктивита и увеита, улучшилось состояние кожного покрова в местах высыпаний.

Средняя величина СОЭ после лечения составила  $15,5 \pm 2,2$  мм/ч. У 7 пациентов СРБ белок имел отрицательное значение, у 4 – «1+», у 1 – «2+».

У 2-х наблюдаемых пациентов после лечения диагностированы положительные значения IgG к БТШ *S. trachomatis*, отрицательные – у 10. Средняя величина IgG к БТШ *S. trachomatis* после лечения составила  $0,2 \pm 0,03$  ед. ОП сыв. ПИФ была отрицательной у всех мужчин, ИФА – у 5, ПЦР – у 10.

Окончательный результат терапии в наблюдаемой группе: у 10 пролеченных пациентов достигнута цель – элиминация возбудителя, клинический эффект, снижение частоты рецидивов в течение первого года наблюдения [199].

Вторым этапом настоящего исследования была оценка эффективности предложенного способа в терапии ПА, ассоциированного с УГХ. Нами проведено клинико-лабораторное обследование и лечение 44 пациентов с артропатическим псориазом, ассоциированным с УГХ. Диагностика кожных проявлений псориаза проводилась до и после окончания терапии на основании клинического обследования, включающего: жалобы, анамнезы жизни и заболевания, данные локального статуса (обнаружение типичных, розового цвета, папул, бляшек, диффузных очагов поражения, эритродермии и их локализация, псориазная триада), а также стадию заболевания. Оценку изменений качества жизни пациентов с псориазом проводили до терапии и через 1 месяц после ее окончания с помощью дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Основным критерием клинической эффективности терапии кожных проявлений псориаза было уменьшение показателей индекса PASI (PASI-ответ): PASI-ответ 90 – практически полный регресс псориазных высыпаний; PASI-ответ 75 – на 75% и более от исходного показателя – выраженное улучшение клинической картины; PASI-ответ 50

– на 74–50% – удовлетворительное улучшение; PASI-ответ <50 – объединены показатели на 49–25% (незначительное улучшение) и менее 25% (без видимого улучшения).

Диагноз артропатической формы псориаза устанавливался согласно общепризнанным критериям Н. Mathies. Оценка эффективности терапии суставных проявлений псориаза проводилась на основании изменения показателей активности суставного синдрома (число болезненных суставов, число воспаленных «припухших» суставов, боль в суставах, боль в позвоночнике, выраженность утренней скованности, продолжительность утренней скованности, оценка состояния здоровья пациентом, СОЭ, степень воспалительной активности) в сочетании с индексом HAQ. Градация оценки эффективности терапии по индексу HAQ была следующей:  $\Delta \text{HAQ} < 0,22$  балла – нет эффекта;  $0,22 \leq \Delta \text{HAQ} \leq 0,36$  – минимальный эффект;  $0,36 \leq \Delta \text{HAQ} < 0,80$  – удовлетворительный эффект;  $\Delta \text{HAQ} \geq 0,80$  баллов – выраженный эффект.

Диагноз УГХ был установлен по данным анамнезов (болезни, жизни, полового), субъективным и объективным клиническим данным медицинского осмотра, включая гинекологический, результатам лабораторных исследований. Лабораторная диагностика УГХ проводилась согласно требованиям действующих клинических протоколов диагностики и лечения инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), с учетом анатомо-физиологических особенностей мужчин и женщин до лечения и через 1 месяц после окончания терапии. Этиологический диагноз УГХ устанавливался только при наличии положительного результата скринингового метода (прямая реакция иммунофлюоресценции (ПИФ) и/или иммуноферментный анализ (ИФА) в сочетании с данными молекулярно-биологического анализа (полимеразная цепная реакция, ПЦР). Постановка реакций проводилась в соответствии с инструкциями производителя к данным тест-системам.

По клиническим показаниям все больные были обследованы на наличие сопутствующих ИППП общепринятыми методами диагностики, а также по показаниям проконсультированы смежными специалистами (уролог, гинеколог, ин-

фекционист, ревматолог, окулист и др.). Инструментальные методы исследования включали сухую уретроскопию и УЗИ.

Клеточный иммунитет оценивали по количественному составу популяций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8) в периферической крови, а также по количеству активированных лимфоцитов (CD25) с помощью панели специфических моноклональных антител. Определяли число NK-клеток (CD16) в периферической крови. Гуморальный иммунный ответ оценивали по числу В-лимфоцитов (CD19). Функциональную активность В-лимфоцитов оценивали по уровню сывороточных иммуноглобулинов IgM, IgA, IgG твердофазным иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск) на иммуноферментном анализаторе SUNRISE TECAN (Австрия). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) исследовали модифицированным методом. Изучение фагоцитарной активности нейтрофилов включало определение фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного индекса (ФИ) нейтрофилов с культурой золотистого стафилококка (*S.aureus* 209P – музейный штамм кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга УО «Гродненский государственный медицинский университет»).

Для оценки клинико-терапевтической эффективности разработанного нами способа комплексного лечения артропатического псориаза, ассоциированного с УГХ, пациенты были разделены на две группы, однородные по возрасту, полу и продолжительности заболевания.

Больным опытной группы, в количестве 21 человека, проводили комплексную терапию с использованием разработанного нами способа.

Симптоматическая терапия назначалась по показаниям и включала введение витаминов групп В1, В6, В12, аскорбиновой кислоты, аевита; 2,5% раствора диклофенака-натрия; физиопроцедур; мазевой терапии 2–3% салициловой или салицилово (2–3%)–дегтярно (3–8%)–ихтиоловой (10–20%) мази.

Пациенты контрольной группы в количестве 23 человек получали традиционную терапию согласно клиническим протоколам диагностики и лечения артропатического псо-

риаз и осложненного УГХ, в состав которой входили: доксициклина гидрохлорид по 100 мг 2 раза в сутки (14 дней); биогенные стимуляторы – экстракт алоэ по 1 мл подкожно 1 раз в сутки (10 дней); витамины группы В1, В6, В12, аскорбиновая кислота, аевит; 2,5% раствор диклофенак-натрия; физиопроцедуры; мазевая терапия 2–3% салициловой или салицилово (2–3%)–дегтярно (3–8%)–ихтиоловой (10–20%) мази.

Во время и после проведенной терапии побочных действий лекарственных препаратов не установлено.

Анализ эффективности разработанного нами способа лечения больных артропатическим псориазом, ассоциированным с УГХ, по сравнению с традиционной терапией показал значительное его преимущество. В частности, до лечения у пациентов обеих групп среди кожных проявлений псориаза преобладали зуд в области высыпаний, поражение себорейных зон, наличие «дежурных бляшек», поражение волосистой части головы, шелушение, наличие «псориатической триады», симптомы Пильнова, Кебнера, симптом «псориатической короны» и другие.

В динамике лечения установлено достоверное снижение проявлений таких симптомов, как зуд кожи, наличие «дежурных бляшек» и эксфолиаций у пациентов опытной группы по сравнению с контрольной группой. Динамика стадии псориаза у пациентов контрольной и опытной групп до терапии и после ее окончания представлена в таблице 11.

Как видно из таблицы 11, у всех пациентов контрольной и абсолютного большинства опытной группы до лечения диагностирована прогрессирующая стадия псориаза. После терапии прогрессирующая стадия сохранилась у 5 пациентов, получавших традиционную терапию, и лишь у 1 – после лечения предложенным нами способом. Из прогрессирующей в стационарную стадию кожные проявления псориаза удалось перевести у 14 пациентов контрольной, и у 8 – опытной группы. Кроме того, после окончания терапии у пациентов опытной группы достоверно чаще, чем в контрольной, регистрировалась регрессирующая стадия дерматоза (57,1% и 17,4%,  $\chi^2=5,88$ ,  $p=0,01$ ).

Таблица 11 – Динамика стадии псориаза у пациентов контрольной и опытной групп до терапии и после ее окончания

Стадия псориаза	До лечения (абс/%)		После лечения (абс/%)			
	Контроль (n=23)	Опыт (n=21)	Контроль (n=23)	Опыт (n=21)	$\chi^2$	p
Прогрессирующая	23/100,0	20/95,2	5/21,7	1/4,8	1,44	0,2
Стационарная	0/0,0	1/4,8	14/60,9	8/38,1	1,46	0,2
Регрессирующая	0/0,0	0/0,0	4/17,4	12/57,1	5,88	0,01
Всего	23/100,0	21/100,0	23/100,0	21/100,0		

Следующей задачей исследования была оценка эффективности терапии кожных проявлений псориаза у пациентов контрольной и опытной групп с помощью индекса PASI [76, 77, 79]. Показатели клинико-терапевтической эффективности представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Показатели клинико-терапевтической эффективности терапии кожных проявлений псориаза

Показатели	Контроль (n=23)	Опыт (n=21)	$\chi^2$	p
Средний индекс PASI до лечения, баллы	36,7	38,2	-	0,1
Средний индекс PASI после лечения, баллы	15,1	11,1	-	0,1
PASI-ответ 90, абс. / %	0/0,0	0/0,0	-	-
PASI-ответ 75, абс. / %	4/17,4	12/57,1	5,87	0,01
PASI-ответ 50, абс. / %	14/60,9	8/38,1	1,45	0,2
PASI-ответ <50, абс. / %	5/21,7	1/4,8	1,438	0,2

Как видно из таблицы 12, у обследуемых пациентов контрольной и опытной групп среднее значение индекса PASI до лечения составило 36,7 и 38,2 баллов, соответственно, и характеризовало тяжелое течение псориаза. После терапии в контрольной и опытной группах среднее значение индекса PASI уменьшилось до 15,1 и 11,1 баллов, соответственно (относилось к средней степени тяжести). PASI-ответ 90, характеризующий полный регресс псориатических высыпаний, не был достигнут ни в одной из исследуемых групп. PASI-ответ

75, соответствующий выраженному улучшению клинической картины, достоверно чаще выявлялся у пациентов опытной группы, получавших лечение по предложенному нами способу. Достоверных различий по PASI-ответу 50 и менее в исследуемых группах не было установлено.

Динамика изменения показателя качества жизни у пациентов в контрольной и опытной группах до терапии и через 1 месяц после ее окончания представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Динамика изменения качества жизни пациентов контрольной и опытной групп до терапии и через 1 месяц после ее окончания (абс/%)

Степень снижения качества жизни	До лечения		После лечения		$\chi^2$	p
	Контроль (n=23)	Опыт (n=21)	Контроль (n=23)	Опыт (n=21)		
Легкая	0/0,0	0/0,0	2/8,7	8/38,1	3,858	0,04
Средняя	3/13,0	2/9,5	10/43,5	11/52,4	0,0831758	0,7
Тяжелая	20/87,0	19/90,5	11/47,8	2/9,5	6,005	0,01

Как видно из таблицы 13, до лечения у 90% пациентов контрольной и опытной групп установлена тяжелая степень снижения качества жизни. Через 1 месяц после терапии у пациентов опытной группы достоверно чаще диагностирована легкая, и реже – тяжелая степень снижения качества жизни.

Показатели активности суставного синдрома у пациентов в контрольной и опытной группах до лечения и после его завершения представлены в таблице 14.

Как видно из таблицы 14, у пациентов опытной группы достоверно чаще отмечалось снижение количества болезненных суставов, уменьшение болевого синдрома, выраженности и продолжительности утренней скованности, СОЭ.

Примерно у половины пациентов обеих групп до лечения диагностирована умеренная степень активности суставного синдрома. Максимальная степень выявлена у 8 пациентов контрольной и 10 – опытной группы. После проведенной терапии у 7 пациентов контрольной и лишь у 3 – опытной группы сохранилась максимальная степень активности суставного синдрома. Однако у пациентов опытной группы дос-

товерно чаще, чем в контрольной после лечения, диагностирована минимальная степень активности.

Таблица 14 – Показатели активности суставного синдрома у пациентов в контрольной и опытной группах до лечения и после его завершения

Показатели активности	До лечения		После лечения		
	Контроль (n=23)	Опыт (n=21)	Контроль (n=23)	Опыт (n=21)	p
Число болезненных суставов	23,0	22,2	19,1	12,5	<0,01
Число воспаленных суставов	10,0	10,9	6,7	4,7	>0,05
Боль в суставах, мм ВАШ	60,7	63,6	40,9	29,8	<0,01
Боль в позвоночнике, мм ВАШ	27,2	21,4	21,1	7,9	<0,01
Выраженность утренней скованности, мм ВАШ	49,1	49,3	38,5	27,4	<0,01
Продолжительность утренней скованности, мин.	62,0	54,3	49,8	28,3	<0,01
Оценка состояния здоровья пациентом, мм ВАШ	60,0	62,6	49,8	44,8	>0,05
СОЭ, мм/ч	28,5	30,8	25,8	18,8	<0,05

*Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала*

Оценка эффективности терапии суставного синдрома псориаза с помощью индекса HAQ через 1 месяц после окончания терапии представлена в таблице 15.

Через 1 месяц после окончания терапии у большинства пациентов контрольной группы (47,8%) отмечен удовлетворительный клинический эффект. Что касается пациентов опытной группы, то использование предложенного нами способа лечения позволило получить выраженный клинический эффект примерно у половины больных (соответственно, 47,6% и 13,0%,  $\chi^2=4,75$ ,  $p=0,02$ ). Терапия оказалась неэффективной у 5 пациентов контрольной, и лишь у 1 – в опытной группе (таблица 15).

Таблица 15 – Эффективность терапии суставного синдрома псориаза через 1 месяц после окончания терапии (абс./%)

Эффективность терапии	Контроль (n=23)		Опыт (n=21)		$\chi^2$	p
	абс.	%	абс.	%		
Нет эффекта	5	21,7	1	4,8	1,43	0,2
Минимальный	4	17,4	2	9,5	0,10	0,7
Удовлетворительный	11	47,8	8	38,1	0,11	0,7
Выраженный	3	13,0	10	47,6	4,75	0,02

Частота обнаружения маркеров *S.trachomatis* различными методами диагностики у пациентов в контрольной и опытной группах до лечения и через 1 месяц после окончания терапии представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Частота обнаружения маркеров *S.trachomatis* у пациентов в контрольной и опытной группах до лечения и через 1 месяц после окончания терапии (абс/%)

Метод диагностики	До лечения				После лечения			
	Контроль, n=23		Опыт, n=21		Контроль, n=23		Опыт, n=21	
	обследовано (n)	выявлено (абс/%)	обследовано (n)	выявлено (абс/%)	обследовано (n)	выявлено (абс/%)	обследовано (n)	выявлено (абс/%)
ПИФ	23	14/60,9	21	8/38,1	23	3/13,0	21	0/0
ИФА (IgG)	23	16/69,6	21	17/81,0	23	5/21,7	21	2/9,5
ИФА (IgA+IgG)	23	6/26,1	21	3/14,3	23	0/0	21	0/0
ПЦР (real time)	15	15/100,	18	17/94,4	17	4/23,5	15	1/6,7
ПЦР (классическая)	23	17/73,9	21	17/81,0	23	6/26,1	21	1/4,8

Если до лечения УГХ был верифицирован у всех пациентов обеих групп, то после лечения маркеры УГХ выявлены



у 1 пациента опытной, и у 8 – контрольной группы (таблица 16).

Основными проявлениями УГХ у мужчин были хронический хламидийный уретрит (соответственно, в 23,1% и 27,3% случаев), хронический хламидийный уретрит в сочетании с простатитом (соответственно, в 76,9% и 72,7% случаев). Через 1 месяц после окончания терапии явления простатита сохранились лишь у 1 пациента опытной группы, которые проявлялись слипанием и гиперемией наружного отверстия уретры, учащенным мочеиспусканием, болью в паховых областях и промежности. При микроскопии у данного пациента отмечен лейкоцитоз в мазке. При пальпаторном исследовании предстательной железы диагностировано ее уплотнение; при микроскопии ее содержимого – увеличение количества лейкоцитов и эпителиальных клеток, а также снижение количества лецитиновых зерен. Кроме того, с помощью сухой уретроскопии у данного пациента выявлен колликулит.

В контрольной группе у 1 мужчины диагностирован хронический хламидийный уретрит, у 3 – воспаление предстательной железы. При анализе частоты отдельных симптомов через 1 месяц после окончания терапии у пациентов данной группы в 30,8% случаев выявлялись слипание и гиперемия наружного отверстия уретры, учащенное мочеиспускание, чувство дискомфорта в паховой области, боли в паховой области и промежности. При микроскопии у всех 4 пациентов выявлены слизистые выделения из уретры и лейкоцитоз в мазках. При пальпаторном исследовании предстательной железы ее уплотнение отмечено у 8 пациентов, болезненность – у 7; при микроскопии ее содержимого у 3 пациентов диагностировано увеличение количества лейкоцитов, эпителиальных клеток, а также снижение количества лецитиновых зерен. С помощью сухой уретроскопии у 3 пациентов выявлен колликулит, у 1 – твердый инфильтрат задней уретры.

У женщин опытной группы основными проявлениями УГХ до лечения были эндоцервицит (5), уретрит (2), аднексит (2), сочетание аднексита и эндоцервицита (1); в контрольной – эндоцервицит (4), уретрит (3), аднексит (2), сочетание аднексита и эндоцервицита (1). Через 1 месяц после окончания терапии лишь у одной пациентки опытной группы

сохранились явления эндоцервицита. У женщин, получавших традиционную терапию, через 1 месяц после ее окончания диагностирован эндоцервицит (2), уретрит (2), аднексит (1).

При изучении показателей клеточного и гуморального иммунитета установлено, что использование предложенного нами способа лечения псориазического артрита, ассоциированного с УГХ, воздействует на все компоненты иммунной системы. В частности, отмечено достоверное повышение процентного содержания зрелых Т-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ), соотношения  $CD4^+$  к  $CD8^+$ -лимфоцитам ( $p < 0,01$ ), фагоцитарной активности нейтрофилов (ФИ и ФЧ) ( $p < 0,05$ ), Ig классов А и G ( $p < 0,05$ ); выявлено достоверное снижение как абсолютно, так и процентного значения  $CD25^+$  (ИЛ-2-рецепторнесущие активированные лимфоциты) ( $p < 0,05$ ).

В результате лечения пациентов с БР и ПА, ассоциированных с УГХ, получен эффект, который выразился в следующих клинико-лабораторных результатах:

1. Завершенный курс лечения предложенным способом – у 12 пациентов с БР и у 21 пациента с ПА, ассоциированных с УГХ.

2. Положительный клинический эффект – у 10 пациентов с БР, ассоциированной с УГХ, заключающийся в улучшении самочувствия, уменьшении болевого синдрома и скованности в суставах, более легкое передвижение (один пациент до лечения не мог самостоятельно ходить).

3. Положительная динамика основных кожных проявлений псориаза и трансформация заболевания в регрессирующую стадию.

4. Выраженное улучшение клинической картины у 57,1% пациентов (PASI-ответ 75) и стойкое снижение индекса PASI (11,1 балла) у пациентов с ПА, ассоциированным с УГХ.

5. Снижение активности суставного синдрома у всех пациентов и выраженный клинический эффект у 47,6% обследованных с ПА, ассоциированным с УГХ.

6. Отсутствие возбудителя через месяц после окончания лечения у 10 пациентов с БР и 19 – с ПА, ассоциированных с УГХ.

7. У 10 пациентов с БР и 19 – с ПА, ассоциированных с УГХ – отсутствие необходимости проведения повторных курсов антибиотикотерапии.

8. Достижение санации от возбудителя и благоприятной эпидемической обстановки (исключение вероятности развития внутрибольничного, внутрисемейного распространения инфекции).

Способ лечения БР и ПА, ассоциированных с УГХ, предусматривающий проведение комбинированного лечения, включающего назначение антибиотиков и пирогенала по оригинальной схеме введения препаратов, доказал эффективность в связи с достижением элиминации возбудителя в более короткие сроки, получением стойкого клинического ответа у большинства больных, снижением частоты рецидивов у пролеченных пациентов в ранние сроки после завершения терапии, а также преимуществами перед монотерапией (сочетанной антибиотикотерапией) без назначения пирогенала, которую больные БР неоднократно получали до проведенного лечения. Преимуществом предложенного способа является доступность, простота выполнения, возможность контроля эффективности лечения. Разработанный способ лечения в настоящее время внедрен в стационарах Республики Беларусь, на базе которых осуществляется диспансеризация и лечение пациентов с БР и ПА, ассоциированных с УГХ.

Важно помнить, что основной принцип лечения УГХ, как и любой другой болезни – индивидуальный, основанный не только на клинических особенностях болезни в каждом конкретном случае, но и на индивидуальных лабораторных показателях, позволяющих осуществить объективный мониторинг инфекционного процесса, его завершенность или осуществить ранний прогноз формирования неблагоприятного исхода. В последнем случае остается шанс своевременно провести изменение схемы терапии у конкретного больного и достичь желаемого результата.

***Клинический протокол лечения пациентов с УГХ в РБ (приложение к приказу МЗ РБ № 1020 от 29.10.2009 г.) представлен в таблице 17 [68].***

Таблица 17 – Клинический протокол лечения пациентов с УГХ [68]

ХИ нижних отделов мочеполового тракта		
ЛПУ	Методики лечения	Средняя длительность
В условиях поликлиники	<p>Основная методика:  Доксициклин внутрь по 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней  Азитромицин внутрь 1,0 г однократно</p> <p>Альтернативные методики:  Джозамицин по 500 мг 3 раза в день, 7 дней  Кларитромицин внутрь 250–500 мг 2 раза в день, 10 дней  Офлоксацин внутрь 200 мг 2 раза в день, 10 дней  Ломефлоксацин внутрь 400 мг 1 раз в день, 10 дней  Моксифлоксацин внутрь 400 мг 1 раз в день, 10 дней  Левифлоксацин внутрь 500 мг 1 раз в день, 10 дней</p> <p>Лечение беременных:  Основная методика:  Джозамицин внутрь по 500 мг 3 раза в день, 7 дней</p> <p>Альтернативные методики:  Эритромицин внутрь 500 мг 4 раза в день, 7–14 дней  Азитромицин внутрь 1,0 г однократно</p> <p>Лечение детей:  Основная методика:  первая неделя жизни:  масса тела &lt;2 кг – эритромицин 20 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 7 дней,  масса тела &gt;2 кг – эритромицин 30 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 7 дней,  от 1 недели до 1 месяца жизни:  эритромицин 40 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 7 дней  до 9 лет:  эритромицин – внутрь 50 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 7 дней</p>	8-14 дней

	<p>Альтернативные методики:  Кларитромицин – внутрь 7,5–10 мг/кг 2 раза в день, 10 дней  Азитромицин – внутрь 10 мг/кг в первый день, затем – 5 мг/кг, 5–7 дней;  старше 9 лет (масса тела более 45 кг):  дозировки и сроки лечения как у взрослых</p>	
В условиях стационара	<p>Основные методики:  Доксициклин внутрь по 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней  Азитромицин внутрь 1,0 г однократно  Альтернативные методики:  Джозамицин по 500 мг 3 раза в день, 7 дней  Кларитромицин внутрь 500 мг 2 раза в день, 10 дней  Офлоксацин внутрь 200 мг 2 раза в день, 10 дней  Ломефлоксацин внутрь 600 мг 1 раз в день, 10 дней  Моксифлоксацин внутрь 400 мг 1 раз в день, 10 дней  Левифлоксацин внутрь 500 мг 1 раз в день, 10 дней  Лечение беременных:  Основная методика:  Джозамицин внутрь по 500 мг 3 раза в день, 7 дней  Альтернативные методики:  Эритромицин внутрь 500 мг 4 раза в день 7–14 дней  Азитромицин внутрь 1,0 г однократно  Лечение детей:  Основная методика:  первая неделя жизни:  масса тела &lt;2 кг – эритромицин 20 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 7 дней,  масса тела &gt;2 кг – эритромицин 30 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 7 дней,  от 1 недели до 1 месяца жизни:  эритромицин 40 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 7 дней,  до 9 лет:  эритромицин – внутрь 50 мг/кг в день</p>	8–14 дней

	<p>внутри в равных дозах 4 раза в день, 7 дней.</p> <p>Альтернативные методики:</p> <p>Кларитромицин – внутри 7,5–10 мг/кг 2 раза в день, 10 дней</p> <p>Азитромицин – внутри 10 мг/кг в первый день, затем – 5 мг/кг, 5–7 дней</p> <p>старше 9 лет (масса тела более 45 кг): дозировки и сроки лечения как у взрослых.</p>	
<b>ХИ органов малого таза и других мочеполовых органов</b>		
В условиях поликлиники	<p>Основные методики:</p> <p>Доксициклин внутри по 100 мг 2 раза в день, 14 дней или в/в по 100 мг 2 раза в день, 7 дней</p> <p>Азитромицин внутри по 500 мг 1 раз в день, 10 дней или в/в по 500 мг 1 раз в день, 7 дней</p> <p>Альтернативные методики:</p> <p>Джозамицин внутри по 500 мг 3 раза в день, 10 дней</p> <p>Кларитромицин внутри 250–500 мг 2 раза в день, 14 дней</p> <p>Офлоксацин внутри 200 мг 2 раза в день, 14 дней</p> <p>Ломефлоксацин внутри 400 мг 1 раз в день, 14 дней</p> <p>Моксифлоксацин внутри 400 мг 1 раз в день, 14 дней</p> <p>Левифлоксацин внутри 500 мг 1 раз в день, 14 дней</p> <p>Противовоспалительная и анальгетическая терапия:</p> <p>Диклофенак – внутри или ректально или в/м 100 мг в день, 10 дней</p> <p>Индометацин – внутри или ректально 25-50 мг 2 раза в день, 10 дней</p> <p>Лечение беременных:</p> <p>Основная методика:</p> <p>Джозамицин внутри по 500 мг 3 раза в день, 14 дней</p> <p>Альтернативные методики:</p> <p>Эритромицин внутри 500 мг 4 раза в день, 21 день</p> <p>Азитромицин внутри 1,0 г однократно, затем по 500 мг 1 раз в день, 10 дней</p>	11–14 дней

	<p>Лечение детей:  Основная методика:  первая неделя жизни:  масса тела &lt;2 кг – эритромицин 20 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 14 дней,  масса тела &gt;2 кг – эритромицин 30 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 14 дней,  от 1 недели до 1 месяца жизни:  эритромицин 40 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 14 дней  до 9 лет:  эритромицин – внутрь 50 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 14 дней.  Альтернативные методики:  Кларитромицин – внутрь 7,5-10 мг/кг 2 раза в день, 14 дней  Азитромицин – внутрь 10 мг/кг в первый день, затем – 5 мг/кг, 7 дней  старше 9 лет (масса тела более 45 кг):  дозировки и сроки лечения как у взрослых.</p>	
<p>В условиях стационара</p>	<p>Основные методики:  Доксициклин внутрь по 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней или в/в по 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней  Азитромицин внутрь по 500 мг 1 раз в день, 10 дней или в/в по 500 мг 1 раз в день, 7 дней  Альтернативные методики:  Джозамицин внутрь по 500 мг 3 раза в день, 10 дней  Кларитромицин внутрь 250–500 мг 2 раза в день, 14 дней  Офлоксацин внутрь или внутривенно 200 мг 2 раза в день, 14 дней  Ломефлоксацин внутрь 600 мг 1 раз в день, 14 дней  Моксифлоксацин внутрь 400 мг 1 раз в день, 14 дней  Левифлоксацин внутрь 500 мг 1 раз в день, 14 дней  Противовоспалительная и анальгетическая терапия:  Диклофенак – внутрь или ректально или</p>	<p>11–14 дней</p>

	<p>в/м 100 мг в день, 5 дней  Индометацин – внутрь или ректально 25-50 мг 2 раза в день, 5 дней  Лечение беременных:  Основная методика:  Джозамицин внутрь по 500 мг 3 раза в день, 14 дней  Альтернативные методики:  Эритромицин внутрь 500 мг 4 раза в день, 21 день  Азитромицин внутрь 1,0 г однократно, затем по 500 мг 1 раз в день, 10 дней  Лечение детей:  Основная методика:  первая неделя жизни:  масса тела &lt;2 кг – эритромицин внутрь по 20 мг/кг в день в равных дозах 4 раза в день, 14 дней,  масса тела &gt;2 кг – эритромицин внутрь по 30 мг/кг в день в равных дозах 4 раза в день, 14 дней  от 1 недели до 1 месяца жизни:  эритромицин – внутрь по 40 мг/кг в день в равных дозах 4 раза в день, 14 дней  до 9 лет:  эритромицин – внутрь по 50 мг/кг в день в равных дозах 4 раза в день, 14 дней  Альтернативные методики:  Кларитромицин – внутрь 7,5-10 мг/кг 2 раза в день, 14 дней  Азитромицин – внутрь 10 мг/кг в первый день, затем – 5 мг/кг, 7 дней  старше 9 лет (масса тела более 45 кг):  доза и сроки лечения как у взрослых.</p>	
<b>ХИ аноректальной области</b>		
<p>В условиях поликлиники</p>	<p>Основные методики:  Доксициклин внутрь по 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней  Азитромицин внутрь 1,0 г однократно  Альтернативные методики:  Джозамицин внутрь по 500 мг 3 раза в день, 7 дней  Кларитромицин внутрь 250–500 мг 2 раза в день, 10 дней</p>	<p>8–14 дней</p>



	<p>Офлоксацин внутрь 200 мг 2 раза в день, 7 дней  Ломефлоксацин внутрь 400 мг 1 раз в день, 10 дней  Моксифлоксацин внутрь 400 мг 1 раз в день, 10 дней  Левифлоксацин внутрь 500 мг 1 раз в день, 7 дней  Лечение беременных:  Основная методика:  Джозамицин внутрь по 500 мг 3 раза в день, 10 дней  Альтернативные методики:  Эритромицин внутрь 500 мг 4 раза в день, 10 дней  Азитромицин внутрь 1,0 г однократно, затем по 500 мг 1 раз в день, 7 дней  Лечение детей:  Основная методика:  первая неделя жизни:  масса тела &lt;2000 г – Эритромицин 20 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 14 дней,  масса тела &gt;2000 г – Эритромицин 30 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 14 дней,  от 1 недели до 1 месяца жизни:  эритромицин 40 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 14 дней  до 9 лет:  эритромицин – внутрь 50 мг/кг в день в равных дозах 4 раза в день, 14 дней  Альтернативные методики:  Кларитромицин – внутрь 7,5–10 мг/кг 2 раза в день, 10 дней  Азитромицин – внутрь 10 мг/кг в первый день, затем – 5 мг/кг, 5–7 дней  старше 9 лет (масса тела более 45 кг) доза и сроки лечения как у взрослых.</p>	
<p>В условиях стационара</p>	<p>Основные методики:  Доксициклин внутрь по 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней  Азитромицин внутрь 1,0 г однократно  Альтернативные методики:  Джозамицин внутрь по 500 мг 3 раза в день, 7 дней</p>	<p>8–14 дней</p>

	<p>Кларитромицин внутрь 250–500 мг 2 раза в день, 10 дней  Офлоксацин внутрь 200 мг 2 раза в день, 7 дней  Ломефлоксацин внутрь 800 мг 1 раз в день, 10 дней  Моксифлоксацин внутрь 400 мг 1 раз в день, 10 дней  Левифлоксацин внутрь 500 мг 1 раз в день, 7 дней  Лечение беременных:  Основная методика  Джозамицин внутрь по 500 мг 3 раза в день, 10 дней  Альтернативные методики: Эритромицин внутрь 500 мг 4 раза в день, 10 дней  Азитромицин внутрь 1,0 г однократно, затем по 500 мг 1 раз в день, 7 дней  Лечение детей:  Основная методика:  первая неделя жизни:  масса тела &lt;2000 г – эритромицин 20 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 14 дней,  масса тела &gt;2000 г – эритромицин 30 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 14 дней,  от 1 недели до 1 месяца жизни:  эритромицин 40 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 14 дней  до 9 лет:  эритромицин – внутрь 50 мг/кг в день в равных дозах 4 раза в день, 14 дней  Альтернативные методики:  Кларитромицин – внутрь 7,5–10 мг/кг 2 раза в день, 10 дней  Азитромицин – внутрь 10 мг/кг в первый день, затем – 5 мг/кг, 5–7 дней  старше 9 лет (масса тела более 45 кг):  доза и сроки лечения как у взрослых.</p>	
<b>Хламидийный фарингит</b>		
В условиях поликлиники	Доксициклин внутрь по 100 мг 2 раза в сутки (первый прием – 200 мг), 10 дней Азитромицин внутрь 1,0 г однократно Альтернативные методики: Джозамицин внутрь 1 г однократно, за-	5–14 дней

	<p>тем по 500 мг 3 раза в день, 10 дней  Кларитромицин внутрь 250–500 мг 2  раза в день, 10 дней  Офлоксацин внутрь 200 мг 2 раза в  день, 10 дней  Ломефлоксацин внутрь 400 мг 1 раз в  день, 10 дней  Моксифлоксацин внутрь 400 мг 1 раз в  день, 10 дней  Левифлоксацин внутрь 500 мг 1 раз в  день, 10 дней  Лечение беременных:  Основная методика:  Джозамицин внутрь по 500 мг 3 раза в  день, 10 дней  Альтернативные методики:  Эритромицин внутрь 500 мг 4 раза в  день, 10 дней  Азитромицин внутрь 1,0 г однократно  Лечение детей:  Основная методика:  первая неделя жизни:  масса тела &lt;2000 г – эритромицин 20  мг/кг в день внутрь в равных дозах 4  раза в день, 14 дней,  масса тела &gt;2000 г – эритромицин 30  мг/кг в день внутрь в равных дозах 4  раза в день, 14 дней,  от 1 недели до 1 месяца жизни:  эритромицин 40 мг/кг в день внутрь в  равных дозах 4 раза в день, 14 дней  до 9 лет:  Эритромицин – внутрь 50 мг/кг в день 4  раза в день, 14 дней  Альтернативные методики:  Кларитромицин – внутрь 7,5–10 мг/кг 2  раза в день, 10 дней  Азитромицин – внутрь 10 мг/кг в пер-  вый день, затем – 5 мг/кг, 5–7 дней  старше 9 лет (масса тела более 45кг):  доза и сроки лечения как у взрослых.</p>	
В условиях стационара	<p>Основные методики:  Доксициклин внутрь по 100 мг 2 раза в  сутки (первый прием – 200 мг), 10 дней  Азитромицин внутрь 1,0 г однократно  Альтернативные методики:  Джозамицин внутрь 1 г однократно, за-</p>	5–14 дней

	<p>тем по 500 мг 3 раза в день, 10 дней</p> <p>Кларитромицин внутрь 500 мг 2 раза в день, 10 дней</p> <p>Офлоксацин внутрь 200 мг 2 раза в день, 10 дней</p> <p>Ломефлоксацин внутрь 600 мг 1 раз в день, 10 дней</p> <p>Моксифлоксацин внутрь 400 мг 1 раз в день, 10 дней</p> <p>Левифлоксацин внутрь 500 мг 1 раз в день, 10 дней</p> <p>Лечение беременных:</p> <p>Основная методика:</p> <p>Джозамицин внутрь по 500 мг 3 раза в день, 10 дней</p> <p>Альтернативные методики:</p> <p>Эритромицин внутрь 500 мг 4 раза в день, 10 дней</p> <p>Азитромицин внутрь 1,0 г однократно</p> <p>Лечение детей:</p> <p>Основная методика:</p> <p>первая неделя жизни:</p> <p>масса тела &lt;2000 г – эритромицин 20 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 14 дней,</p> <p>масса тела &gt;2000 г – эритромицин 30 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 14 дней,</p> <p>от 1 недели до 1 месяца жизни:</p> <p>эритромицин 40 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день, 14 дней</p> <p>до 9 лет:</p> <p>эритромицин – внутрь 50 мг/кг в день 4 раза в день, 14 дней.</p> <p>Альтернативные методики:</p> <p>Кларитромицин – внутрь 7,5–10 мг/кг 2 раза в день, 10 дней</p> <p>Азитромицин – внутрь 10 мг/кг в первый день, затем – 5 мг/кг, 5–7 дней</p> <p>старше 9 лет (масса тела более 45 кг): доза и сроки лечения как у взрослых.</p>	
--	--	--

## Глава 5

# ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, АССОЦИИРОВАННЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ

### 5.1 Урогенитальный трихомониаз

**Распространенность урогенитального трихомониаза.** Ежегодно в мире УТ заболевают от 170 до 200 млн человек. Данная инфекционная патология занимает большой удельный вес в структуре всех ИППП (приложение). Трихомониаз встречается у 5–10% женщин, у 12,6% беременных, примерно у 60% обратившихся по поводу выделений из влагалища, а также около 30% мужчин [3]. Значимость трихомонадной инфекции обусловлена не только ее широкой распространенностью, но и способностью вызывать ряд тяжелых осложнений, таких как: бесплодие; воспалительные заболевания органов малого таза у женщин; простатиты, эпидидимиты, стриктуры уретры у мужчин; преждевременный разрыв околоплодных оболочек; рождение детей с пониженной массой тела; повышать риск возникновения рака шейки матки и передачи ВИЧ-инфекции (M. Laga et al., 1994; D. Petrin et al., 1998). Описаны случаи экстрагенитальной локализации инфекции: в легких – перинатальная пневмония, в почках – перинефральные абсцессы, в желудочно-кишечном тракте – гастриты или колиты, на коже – пиодермиты. Имеются данные о том, что трихомонады, как и сперматозоиды, способствуют бактериальному инфицированию внутренних половых органов: стафилококки, стрептококки, гонококки, кишечные палочки и другие микроорганизмы прикрепляются к трихомонадам и проникают вместе с ними за внутренний маточный зев [3, 63, 188].

**Характеристика возбудителя.** История изучения трихомонадной инфекции началась 170 лет назад. Урогенитальная трихомонада впервые была описана в 1836 г. парижским врачом A. Donne, обнаружившим ее в выделениях из влагалища у женщин, больных гонореей и сифилисом. Он

дал ей видовое название *Trichomonas vaginale*. Французский паразитолог С. Davaine (1854) выделил из испражнений больного холерой другого жгутиконосца, морфологически сходного с урогенитальной трихомонадой, которому он дал название – кишечная трихомонада. Киевский врач С. Штейнберг в 1862 г. описал ротовую трихомонаду, которая выявлялась в белом мягком веществе, накапливающемся на зубах [4, 188].

Возбудителем данной инфекции является паразитическое простейшее *Trichomonas vaginalis*. По современной классификации это простейшее относится к типу *Polymastigota*, классу *Parabasalea*, отряду *Trichomonadida*, семейству *Trichomonadidae*, роду *Trichomonas*. Известно около пятидесяти разновидностей трихомонад, которые различаются по форме, величине, числу жгутиков. У людей вегетируют три из них: влагалищная трихомонада (*T.vaginalis*), ротовая (*T.elongata* или *tenax*) и кишечная (*T.hominis* или *intestinalis*) [193].

Урогенитальные трихомонады бывают трех форм: грушевидной, амебоидной и почкующейся. Обязательным условием их жизнеспособности является наличие влаги, при высушивании – быстро погибают. Они неустойчивы к повышению температуры более 40°C, прямым солнечным лучам, изменению осмотического давления, воздействию антисептиков и др. Основными проявлениями патогенности этих микроорганизмов являются адгезия к эпителиальным клеткам и выделение цистеинпротеиназ [3, 39, 189].

В чистой культуре *T.vaginalis* имеет овальную или округлую форму, длину 10–20 мкм и ширину 7 мкм, однако размеры трихомонад весьма переменны и зависят от стадии заболевания, особенности штамма и активности роста. Более того, установлено, что трихомонады, выделенные у женщин, крупнее, чем у мужчин, а мелкие чаще находят при остром процессе. Основной формой жизнедеятельности является грушевидная, остальные представляют собой промежуточные стадии жизненного цикла возбудителя, вне человеческого организма малоустойчивы. Предполагается, что цитоморфологические изменения клетки *T.vaginalis* происходят при неблагоприятных условиях, таких как изменение рН среды, воз-

действие антипротозойных препаратов и других повреждающих факторов.

Амебоидные трихомонады обладают выраженной фагоцитарной активностью, что позволяет определить это состояние как стадию развития, обусловленную накоплением питательных веществ и активацией размножения. Круглые, шаровидные трихомонады считают почкующимися или делящимися особями. В комплексных исследованиях показано существование круглых безжгутиковых форм: одноядерных и многоядерных (Malyszko и соавт., 1982). По всей вероятности, три формы существования *T.vaginalis* представляют собой различные стадии жизненного цикла паразита, зависящие от условий среды. Вместе с тем, в силу недостаточных знаний о жизненном цикле трихомонад, однозначно утверждать это не представляется возможным [4].

Вопрос о возможном существовании безжгутиковых малоподвижных амебоидных форм *T.vaginalis* особо важен для понимания патогенеза УТ и определения диагностической ценности некоторых методов лабораторной диагностики. По мнению некоторых исследователей, в нативных препаратах увеличилось количество малоподвижных трихомонад, отличающихся от классических простейших, что позволяет считать их особой формой трихомонад – круглых, неподвижных, с отсутствием жгутиков и ундулирующей мембраны, обладающих антибиотико- и антисептико-резистентностью и способных к размножению [3, 25, 189].

Проблема атипичных трихомонад связана, главным образом, с установлением их наличия в мазках при микроскопии и, следовательно, с постановкой диагноза, поскольку морфология и подвижность – основные критерии выявления простейших. Применение электронно-микроскопических методик позволило значительно продвинуться в понимании патогенеза атипичного мочеполового трихомониаза, объяснении причин неудач терапии и создании более эффективных методов лечения заболевания (Дмитриев Г.А., 2003).

Заражение УТ происходит половым путем. Учитывая низкую устойчивость возбудителя к условиям внешней среды, роль бытового пути инфицирования практически не рас-

считается (Беднова В.Н. и соавт., 1981; Овчинников Н.М., Делекторский В.В., 1986; Ильин И.И., 1991).

В результате эволюции возбудитель приспособился к паразитизму. Он способен поражать слизистые оболочки УГТ, а также эпителий кожи половых органов, вызывая язвы и эрозии. По мелким складкам на уздечке головки члена и шейке матки попадает в уретру и цервикальный канал, распространяется по поверхности слизистых оболочек, а затем через межклеточные пространства попадает в субэпителиальную соединительную ткань, вызывая воспалительную реакцию. Распространяясь по слизистой оболочке уретры, трихомонады поражают лакуны и железы, проникают в лимфатические щели и сосуды, переносятся в придаточные половые железы, вызывая в них воспалительные изменения.

Урогенитальные трихомонады, попавшие на слизистую оболочку уретры во время полового акта, в течение 12–24 ч сохраняются на плоском эпителии в области ладьевидной ямки. Причем происходит их активное размножение, без проникновения в щели плоского эпителия. В последующем появляется гиперемия, которая выражается в припухлости и покраснении губок наружного отверстия уретры. Субъективно больной ощущает зуд и легкое щекотание. По мере размножения и распространения урогенитальных трихомонад на слизистой оболочке уретры они достигают мест, выстланных цилиндрическим эпителием, примерно через 24–36 ч. С вовлечением в воспалительный процесс цилиндрического эпителия происходит просачивание через стенки сосудов серозной жидкости, которая разрыхляет связь между эпителиальными клетками и соединительной тканью. Нарушается нормальное состояние сосудистых стенок, начинается обильная миграция лейкоцитов с инфильтрацией ими верхних слоев подэпителиальной ткани. Под влиянием урогенитальных трихомонад эпителий уретры травмируется, дегенерирует; нарушается связь между клетками и их питание, эпителий слущивается, вплоть до образования эрозий и язв [208]. Последние возникают за счет воздействия протеолитических ферментов простейших на эпителиальные клетки и подэпителиальную ткань. Слизистая оболочка уретры припухает, утолщается, теряет свою эластичность, легко кровоточит.



Полости желез и выводных протоков наполняются лейкоцитами и размножающимися урогенитальными трихомонадами. При отсутствии лечения через 3–4 недели воспалительные явления начинают стихать, выделения прекращаются или же наблюдаются только по утрам, после употребления алкоголя или полового акта. Происходит метаплазия эпителиального покрова слизистой оболочки уретры: вместо дегенерированного слущивающегося цилиндрического эпителия образуется многослойный плоский. При определенных условиях возникает динамическое равновесие, которое может сдвигаться в сторону развития инвазивного инфекционного процесса либо элиминации трихомонад и затухания болезни [4, 39, 63].

***Перечень медицинских показаний для обследования на УТ представлен в таблице 18 (приложение №1 к приказу МЗ РБ № 486 от 20 мая 2009 г.).***

Таблица 18 – Перечень медицинских показаний для обследования на УТ

Показания	Рекомендуемый вид исследования
<b>Женщины</b>	
Наличие жалоб на выделения из мочеполовых путей, зуд, жжение, дискомфорт в области мочеполовых органов, боли внизу живота, усиление белей.	Микроскопический метод и/или МАНК
Гиперемия, отечность слизистой оболочки вульвы, влагалища; вагинальные выделения серого, серо-желтого, желто-зеленого цвета, пенные, с неприятным запахом.	Микроскопический метод и/или МАНК
Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки наружных половых органов и (или) кожи внутренней поверхности бедер. Петехиальные кровоизлияния на слизистой влагалищной части шейки матки («клубничная шейка матки»).	Микроскопический метод и/или МАНК
Наличие симптомов воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ).	Микроскопический метод и/или МАНК
Бесплодие, невынашивание беременности.	МАНК или культуральное исследование

Направляемые на прерывание беременности, внутриматочные манипуляции.	МАНК
Беременные женщины.	Микроскопический метод и/или МАНК двукратно: 1-е – при постановке на учет; 2-е – 36-40 недель
Роженицы без обменных карт в родильных домах	Микроскопический метод
Родильницы с осложненным течением послеродового периода	МАНК
<b>Мужчины</b>	
Наличие жалоб на выделения из уретры, зуд, жжение в области уретры, дизурия.	Микроскопический метод или МАНК
Воспаление в области наружного отверстия уретры, парауретральных ходов.	Микроскопический метод или МАНК
Наличие симптомов восходящей инфекции (простатит, эпидидимит, орхоэпидидимит и др.).	МАНК или культуральное исследование
Эрозивно-язвенные поражения кожи головки и крайней плоти полового члена.	Микроскопический метод или МАНК
Бесплодие.	МАНК или культуральное исследование
<b>Дети (девочки)</b>	
Вульвовагинит.	Микроскопический метод и/или МАНК
Наличие симптомов ВЗОМТ.	Микроскопический метод и/или МАНК
<b>Прочие контингенты</b>	
Лица, вступавшие в половой контакт с больным трихомонадной инфекцией.	Микроскопический метод или МАНК
Лица, проходящие скрининговое обследование на другие ИППП или с установленным диагнозом ИППП.	Микроскопический метод или МАНК
Лица декретированных профессий при проведении обязательных медицинских осмотров.	Микроскопический метод
Лица, подвергшиеся сексуальному насилию.	МАНК
При проведении репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ, донорская инсеминация).	МАНК или культуральное исследование, при каждом обращении

**Методы лабораторной диагностики.** С целью лабораторной диагностики мочеполового трихомониаза используют следующие методы верификации: микроскопические, культуральные, серологические и молекулярно-биологические (ПЦР и ДНК-гибридизация) (таблица 19) [125, 171].

Таблица 19 – Лабораторные методы выявления *T.vaginalis*

Рекомендации ВОЗ	Рекомендации СДС	Европейские рекомендации
Микроскопия; культуральное исследование.	Микроскопия (до 70%); культуральное исследование.	Нативный препарат (40–80%); микроскопия; цитология (60%); культуральное исследование (95%).

В настоящее время микроскопические и культуральные методы верификации давно известны и широко применяются на практике (таблица 20).

Таблица 20 – Характеристика методов микроскопической и культуральной диагностики УТ

Микроскопия нативного препарата	При увеличении микроскопа x100, затем x400. Трихомонады в виде грушевидных подвижных клеток. При увеличении x400 видны жгутики. Большое количество полиморфно-ядерных лейкоцитов (при увеличении x100).
Микроскопия препарата, окрашенного метиленовым синим	При увеличении микроскопа x1000. Наличие большого количества лейкоцитов и трихомонад подтверждает диагноз.
Культуральная диагностика	Сбор содержимого уретры или влагалища в пробирки с питательной средой. Посев на среду должен проводиться в момент взятия материала. Посев при +35-37°C 24-72 часа.

**Микроскопические методы диагностики.** Наиболее быстрой является микроскопия клинического материала из наиболее подозрительных на инфицирование очагов: влагалища, шейки матки, цервикального канала, уретры, прямой

кишки и др. Эффективность данных методов недостаточная, а интерпретация результата субъективная и зависит от опыта врача-лаборанта, качества мазка и соблюдения правил забора материала. Одна из наиболее распространенных ошибок проведения микроскопических исследований – принятие клеточных элементов за трихомонады, что приводит к гипердиагностике трихомониаза [169]. При исследовании нативных препаратов следует помнить о возможности нахождения в моче жгутиковых простейших семейства бодонидов. В отличие от трихомонад они обладают меньшим размером и имеют лишь два жгутика, что обуславливает их быстрое поступательное движение по прямой. К ошибкам в распознавании трихомонад может привести и наличие в препарате лейкоцитов в сочетании с большим числом хорошо подвижных палочек, прикрепляющихся к ним [39].

В патологическом материале выявляют живые подвижные трихомонады. Для этого из полученного смыва или суспензии из взятых выделений готовят препарат по методу «раздавленной» или «висячей» капли и микроскопируют при увеличении  $\times 280$  или  $\times 400$  (объектив  $\times 40$ , окуляр  $\times 7$  или  $\times 10$ ) при опущенном конденсоре. Среди клеточных элементов (эпителий, лейкоциты) трихомонады различают по их форме (грушевидная, овальная), величине (примерно равны ядру клетки плоского эпителия) и характерной подвижности – толчкообразное, поступательное и вращательное движения за счет жгутиков и ундулирующей мембраны [4].

При изучении нативного препарата с помощью темнопольного конденсора можно определить наличие и количество жгутиков, движения ундулирующей мембраны и жгутиков, выявить единичные и малоподвижные особи. Чувствительность метода варьирует в широких пределах и зависит как от формы заболевания и локализации трихомонад, так и от квалификации персонала, проводящего исследование [39].

При необходимости одновременно с приготовлением «раздавленной» или «висячей» капли целесообразно приготовить препарат из этого же материала для окраски (метиленовым синим, по Граму, Леффлеру, Романовскому-Гимза, Лейшману-Романовскому и др.) и направить в лабораторию. Окрашенные препараты можно использовать для оценки вос-

палительного процесса, выявления мицелия грибов, сопутствующей микрофлоры. Изучение окрашенных мазков позволяет определить морфологию возбудителя, мазки не требуют немедленного исследования, что особо важно при массовом обследовании на трихомониаз.

***Методика микроскопической диагностики УТ представлена в таблицах 21 и 22 (приложение №3 к приказу МЗ РБ № 487 от 20 мая 2009 г.).***

Таблица 21 – Микроскопическое исследование нативного препарата

Название	Описание
Принцип	Выявление воспалительных изменений в первичных образцах, поиск и обнаружение <i>T.vaginalis</i> .
Материал для исследования	Отделяемое из уретры. Отделяемое заднего свода влагалища.
Необходимое оборудование и материалы	1) бинокулярный микроскоп с возможностью увеличения до $\times 1000$ с обычным или темнопольным конденсором; 2) пипетки пластиковые или дозатор полуавтоматический с наконечниками; 3) перчатки медицинские; 4) емкости для сбора и обработки стекол; 5) предметные стекла; 6) покровные стекла; 7) маркер.
Реагенты	- изотонический раствор хлорида натрия стерильный; - антисептические и дезинфицирующие средства, разрешенные к применению.
Подготовка к проведению анализа	Приготовление препарата: На предметное стекло поместить каплю теплого (+18 – 22°C) изотонического раствора хлорида натрия стерильного. Поместить инструмент с исследуемым материалом на поверхность капли и перемешать содержимое. Взвесь накрыть покровным стеклом и микроскопировать при увеличении $\times 100$ , $\times 400$ с опущенным конденсором или в темном поле зрения.
Учет и оценка результатов	При увеличении микроскопа $\times 100$ оценивают: - наличие и состояние клеток вагинального эпителия (эпителия уретры); - количество и морфологию лейкоцитов; - наличие и морфологию микрофлоры;

	<p>- наличие <i>T.vaginalis</i>.</p> <p>При увеличении микроскопа x400 оценивают морфологию и движение <i>T.vaginalis</i>: размер <i>T.vaginalis</i> приблизительно равен размеру ядра эпителиальной клетки или сегментоядерного нейтрофила, форма грушевидная, овальная, реже – округлая, движения – толчкообразные, поступательные и вращательные за счет жгутиков и ундулирующей мембраны. Необходимо дифференцировать движение <i>T.vaginalis</i> от пассивного (броуновского) движения клеток во влажной среде. Критерием для лабораторного заключения о наличии <i>T.vaginalis</i> является обнаружение хотя бы одного организма с четко различимыми жгутиками.</p> <p><i>T.vaginalis</i> может быть обнаружена при общеклиническом исследовании осадка мочи.</p>
Заключение лабораторного исследования	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Подвижные организмы, сходные с <i>T.vaginalis</i>, обнаружены.</li> <li>2. Подвижные организмы, сходные с <i>T.vaginalis</i>, не обнаружены.</li> </ol>
Контроль качества	<p>На преаналитическом этапе оценивается:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- взятие биологического материала в соответствии с требованиями, наличие материала в препарате, наличие в исследуемом материале клеток многослойного плоского эпителия;</li> <li>- выполнение требований хранения и доставки материала в лабораторию; наличие в препарате кристаллов свидетельствует о его подсыхании;</li> <li>- выполнение требований маркировки проб и соответствия маркировки пробы маркировке направления.</li> </ul> <p>Мероприятия аналитического этапа:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- соблюдение технологии приготовления нативного препарата;</li> <li>- учет результатов с контрольным материалом в соответствии с официально признанными критериями.</li> </ul> <p>Мероприятия постаналитического этапа:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- правильность внесения результатов в бланк исследования;</li> <li>- своевременное доведение информации до врача, назначившего исследование.</li> </ul>
Источники ошибок	<ul style="list-style-type: none"> <li>- нарушение техники взятия клинического материала;</li> <li>- использование холодного физиологического раствора;</li> <li>- нарушение условий транспортировки клинического материала в лабораторию (неоптимальная температура и высыхание образца);</li> <li>- неудовлетворительное техническое состояние мик-</li> </ul>

	роскопа; - нарушение методики проведения микроскопического анализа; - недостаточная квалификация персонала.
--	---

Таблица 22 – Микроскопическое исследование окрашенного препарата

Название	Описание
Принцип	Выявление воспалительных изменений в пробах, поиск и обнаружение <i>T. vaginalis</i> .
Материал для исследования	Отделяемое из уретры. Отделяемое заднего свода влагалища.
Необходимое оборудование и материалы	1) бинокулярный микроскоп с возможностью увеличения до Ч1000; 2) пипетки пластиковые; 3) песочные часы на 1 и 3 минуты или таймер; 4) приспособление для окраски мазков; 5) перчатки медицинские; 6) емкости для сбора и обработки стекол; 7) предметные стекла; 8) стеклянный стакан; 9) фильтровальная бумага; 10) маркер.
Реагенты	1) иммерсионное масло; 2) 1% водный раствор метиленового синего 3) 1% спиртовой раствор метиленового синего (по Леффлеру); 4) спирт этиловый 96°; 5) антисептические и дезинфицирующие растворы.
Подготовка к проведению анализа	Перед окрашиванием препараты фиксировать 96% этиловым спиртом (погружением на 1–2 мин.), при окраске по Леффлеру предварительная фиксация не требуется. Зафиксированные препараты можно хранить при комнатной температуре в течение нескольких дней. Приготовление растворов красителей: - 1% водный раствор метиленового синего: растворить 1 г метиленового синего в 100 мл дистиллированной воды, фильтровать через бумажный фильтр; - метиленовый синий (по Леффлеру) 1% спиртовой раствор метиленового синего: растворить 1 г метиленового синего в 100 мл 96% этилового спирта.
Проведение анализа	Окраска мазков водным раствором метиленового синего: на фиксированный препарат нанести 1% водный раствор метиленового синего на 1-2 мин. (в зависимости

	<p>от толщины мазка). Тщательно смыть оставшийся краситель струей холодной воды.</p> <p>Препарат высушить на воздухе. Окраска мазков спиртовым раствором метиленового синего по Леффлеру:</p> <p>высушенный препарат опустить в стакан с 1% метиленовым синим по Леффлеру на 10–15 сек., промыть погружением в другой стакан с водопроводной водой, препарат высушить на воздухе.</p>
Учет и оценка результатов	<p>Оценка мазков, окрашенных водным и спиртовым раствором метиленового синего:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- при микроскопии препарата видны: ядра клеток, окрашенные в синий цвет; цитоплазма, окрашенная в голубой цвет разной интенсивности; бактериальная микрофлора, окрашенная в синий цвет разной интенсивности;</li> <li>- <i>T. vaginalis</i> в препарате, окрашенном метиленовым синим, имеет различную форму: <ul style="list-style-type: none"> <li>- грушевидную, овальную или округлую, контуры клетки хорошо выражены, ядро, как правило, расположено эксцентрично, овальное или вытянутое, имеет вид «сливовой косточки» окрашено интенсивнее, чем «пенистая» цитоплазма.</li> </ul> </li> </ul>
Заключение лабораторного исследования	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Подвижные организмы, сходные с <i>T. vaginalis</i>, обнаружены.</li> <li>2. Подвижные организмы, сходные с <i>T. vaginalis</i>, не обнаружены.</li> </ol>
Контроль качества	<p>На преаналитическом этапе оценивается:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- взятие биологического материала в соответствии с требованиями;</li> <li>- выполнение требований хранения и доставки материала в лабораторию;</li> <li>- выполнение требований маркировки проб и соответствия маркировки пробы маркировке направления;</li> </ul> <p>контроль растворов красителей (внешнее состояние, срок годности), условия и сроки хранения;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- качество лабораторной посуды.</li> </ul> <p>Мероприятия аналитического этапа:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- соблюдение технологии окраски препарата. Проведение визуального анализа качества окрашивания препарата по Граму включает оценку интенсивности окрашивания клеток, при этом ядра эпителиальных клеток и лейкоцитов окрашены в фиолетовый цвет, а цитоплазма – в розовый цвет. Каждая новая серия реактивов для окрашивания по Граму должна быть проверена на качество при помощи грамположи-</li> </ul>



	<p>тельных и грамотрицательных штаммов бактерий;</p> <p>- учет результатов в соответствии с официально признанными критериями.</p> <p>Мероприятия постаналитического этапа:</p> <p>- правильность внесения результатов в бланк исследования;</p> <p>- своевременное доведение информации до врача, назначившего исследование.</p>
Источники ошибок	<p>— неудовлетворительное техническое состояние микроскопа;</p> <p>— нарушение правил получения биологического материала для исследования;</p> <p>— использование загрязненной лабораторной посуды, старых, поцарапанных стекол;</p> <p>— нарушение методики приготовления препарата;</p> <p>— слишком толстый препарат;</p> <p>— нарушение методики окраски препаратов;</p> <p>— нарушение методики проведения микроскопического анализа.</p>
Устранение ошибок	<p>— поддержание микроскопа в надлежащем техническом состоянии;</p> <p>— следование данной инструкции;</p> <p>— при неправильной окраске надо повторить взятие материала и окраску мазка.</p>

***Культуральные методы диагностики УТ.*** Наиболее чувствительным и достоверным методом диагностики трихомониаза является выделение культуры трихомонад. Эффективность культуральной диагностики зависит от качества питательных сред и от условий культивирования трихомонад. За основу таких сред были приняты модификации среды Джонсона-Трассея, содержащие: мясопептонный бульон, препараты печени, минеральные соли, сахара, сыворотку крови человека или животных, солянокислый протеин. В настоящее время в состав предложенных сред с высокими ростовыми свойствами входят мясо-пептонный бульон, препараты печени, минеральные соли, сахара, сыворотка крови человека или животных, солянокислый цистеин и др. Методы культивирования трихомонад хорошо известны и описаны в многочисленных изданиях [4].

Недостатком культуральной диагностики трихомониаза является ее длительность, что не соответствует требовани-

ям обследования и терапии ИППП с целью быстрого излечения больного [39].

*Методика культуральной диагностики УТ представлена в таблице 23 (приложение №4 к приказу МЗ РБ № 487 от 20 мая 2009 г.).*

Таблица 23 – Методика культуральной диагностики УТ

Название	Описание
Принцип	Выделение культуры <i>T.vaginalis</i> с использованием специальных питательных сред с последующей идентификацией по морфологическим признакам.
Биологический материал для исследования	- отделяемое из уретры; - отделяемое заднего свода влагалища; - центрифугат первой порции мочи.
Подготовка проб к исследованию	Дополнительная подготовка проб, полученных из уретры, цервикального канала, влагалища, не проводится. Первичную пробу первой порции мочи центрифугировать при скорости вращения ротора 1000-1500 оборотов в минуту в течение 10 минут. Надосадочную жидкость удалить, осадок центрифугата подлежит дальнейшему исследованию.
Оборудование, инструменты и материалы	1) термостат на $36\pm 1^{\circ}\text{C}$ ; 2) анаэроустат или пакеты для создания анаэробных условий культивирования; 3) бактериологический анализатор; 4) спиртовка или газовая горелка; 5) световой микроскоп; 6) средства индивидуальной защиты персонала; 7) предметные стекла; 8) покровные стекла; 9) бактериологические петли; 10) пробирки или флаконы для среды; 11) маркер; 12) емкость для сбора отходов.
Реагенты	Транспортные и питательные среды или коммерческие наборы для выделения и идентификации <i>T.vaginalis</i> , зарегистрированные в установленном порядке на территории страны. Вазелиновое масло. Красители для микроскопического исследования окрашенных препаратов (1% водный или спиртовой раствор метиленового синего)

Подготовка к проведению анализа	<p>Культивирование <i>T.vaginalis</i> следует проводить во флаконах или пробирках с количеством среды не менее 5 мл. Возможно использование коммерческих тест-систем, не требующих специальной подготовки. Хранение и приготовление сред осуществляют в соответствии с инструкцией</p>
Процедура анализа	<p>Пробу биологического материала засевают с помощью бактериологической петли в питательную среду. При использовании транспортных сред посев проводится тампоном, извлеченным из флакона (пробирки) с транспортной средой. Поверхность среды заливают стерильным вазелиновым маслом или используют другой способ для создания анаэробных условий (анаэроостат, тест-пакеты и др.). Пробирки с посевами инкубируют при +37 °С.</p> <p>Просмотр посевов производят через 24 часа и далее ежедневно.</p> <p>При использовании коммерческих культуральных систем руководствуются инструкцией производителя.</p>
Учет и оценка результатов	<p>Оценка вида колоний. <i>T.vaginalis</i> при культивировании в жидкой питательной среде дает придонный рост в виде плотного или рыхлого беловатого осадка, напоминающего «облачко».</p> <p>При отсутствии роста посевы инкубируют до 7 суток, прежде чем окончательно выдать отрицательный результат. В случае сильного загрязнения посева может потребоваться повторный пассаж (пересев) на питательную среду для снижения контаминации.</p> <p>После каждого просмотра культуры необходимо производить ее микроскопическое исследование. Приготовление мазка из культуры и его исследование и учет результатов производится в соответствии с требованиями данной инструкции по микроскопическому исследованию.</p> <p>Форма лабораторного заключения культурального (бактериологического исследования):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>T.vaginalis</i> выделена;</li> <li>- <i>T.vaginalis</i> не выделена.</li> </ul>
Контроль качества	<p>На преаналитическом этапе оценивается:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ взятие биологического материала в соответствии с требованиями;</li> <li>✓ выполнение требований хранения и доставки материала в лабораторию;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ выполнение требований маркировки проб и соответствия маркировки пробы маркировке направления;</li> <li>✓ контроль качества транспортных и питательных сред (стерильность, ростовые свойства, способность подавлять рост контаминирующей флоры, сроки и условия хранения);</li> <li>✓ проверка среды на стерильность осуществляется путем инкубации образца среды в термостате при +37°C в течение 48 часов;</li> <li>✓ контроль ростовых свойств проводится путем посева референс-штамма <i>T.vaginalis</i>;</li> <li>✓ контроль среды на способность подавлять рост контаминирующей флоры проводится путем посева референс-штаммов <i>E.coli</i>, <i>S.epidermidis</i>, <i>N.sicca</i>, <i>C.albicans</i>;</li> <li>✓ контроль качества реагентов (внешнее состояние, срок годности), условия и сроки хранения;</li> <li>✓ качество лабораторной посуды;</li> <li>✓ своевременность проведения метрологической поверки средств измерения, используемых в лаборатории.</li> </ul> <p>Мероприятия аналитического этапа:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ выполнение методики в соответствии с настоящей инструкцией или инструкцией производителя тест-систем;</li> <li>✓ соблюдение технологии окраски в соответствии с инструкцией;</li> <li>✓ учет результатов в соответствии с официально признанными критериями.</li> </ul> <p>Мероприятия постаналитического этапа:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ правильность внесения результатов в бланк исследования;</li> <li>✓ своевременное доведение информации до врача, назначившего исследование.</li> </ul>
<p>Источники ошибок и пути их устранения</p>	<p>Нарушение сроков и температурного режима при доставке материала.</p> <p>Использование некачественных сред и реактивов.</p> <p>Неудовлетворительное состояние оборудования.</p> <p>Средства измерения, используемые для проведения исследования, должны иметь сертификат о государственной поверке.</p> <p>Нарушение методики посева и кратности просмотра. Проведение исследования должно выполняться в соответствии с требованиями на-</p>

	стоящей инструкции и производителя тест-систем.
Противопоказания для применения метода	Данный метод для широкого использования не рекомендуется, предлагается для использования в научных целях и судебной практике.

**Серологические методы диагностики.** Единственное достоинство данных методов – это возможность получения результата в день забора материала. В.И. Бедновой и соавт. были предприняты попытки использовать для идентификации трихомонад РИФ. Однако данную реакцию в широкой практике не применяют ввиду сложности, длительности постановки и невозможности стандартизировать антиген, а также субъективизма при оценке результата реакции [4].

Г.А. Дмитриев и соавт. (2005) указали на возможность использования ИФА для диагностики УТ. Выявление иммуноглобулинов класса G в сыворотке проводили с помощью тест-системы ЗАО «Вектор-бест» (Новосибирск). При этом получены данные о перспективности использования данного метода для диагностики трихомониаза [39].

Значительный интерес для выявления УТ представляет прямой ИФА с целью диагностики антигена в соскобах и в моче. Предварительные исследования продемонстрировали высокий процент положительных результатов ИФА на антиген по сравнению с другими методами диагностики при различных локализациях трихомонад: в уретре, цервикальном канале, влагалище. Однако говорить о широком практическом применении данных методик преждевременно [39].

**Молекулярно-биологические методы диагностики.** К недостаткам ПЦР-анализа и ДНК-гибридизации в качестве отборочного теста при массовых скрининговых обследованиях относится дороговизна исследования и недостаточная информированность специалистов, к преимуществам – высокая чувствительность, специфичность и воспроизводимость, а также простота выполнения анализа и короткое время получения результата (Дмитриев Г.А. и соавт., 2007; Бочарова Е.Н. и соавт., 2001). Чувствительность ПЦР составляет 97%, специфичность – 98% (Nascvimeo M.C. et al., 1998; Nath K. et al., 2000).

**Методика молекулярно-биологической диагностики УТ представлена в таблице 24 (приложение №5 к приказу МЗ РБ № 487 от 20 мая 2009 г.).**

Таблица 24 – Методика молекулярно-биологической диагностики УТ

Название	Описание
Принцип	Диагностика <i>T.vaginalis</i> посредством обнаружения в образцах первичных проб нуклеиновых кислот возбудителя. Основные принципы организации ПЦР – лабораторий и проведения молекулярно-биологического метода диагностики изложены в инструкции МЗ РБ «Организация работ в лабораториях, использующих метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)» рег. № 090-1008 от 13.11.2008 г.
Биологический материал для исследования	Соскоб эпителиальных клеток из уретры. Отделяемое из заднего свода влагалища. Моча.
Подготовка проб к исследованию	В случае хранения проб в морозильной камере пробирки с образцами первичных проб следует выдержать при комнатной температуре до их полного оттаивания. Не допускается повторное замораживание – оттаивание проб.
Оборудование, инструменты и материалы	1) ПЦР-боксы для проведения ПЦР-исследований (не менее 2 шт.); 2) холодильники на 2–8°С морозильной камерой (не менее 3 шт.); 3) твердотельные термостаты для микропробирок (не менее 2 шт.); 4) высокоскоростная (до 14000 об/мин) микроцентрифуга для пробирок типа «eppendorf»; 5) микроцентрифуги-вортексы для микропробирок (не менее 3 шт.); 6) амплификатор (термоциклер) или амплификатор с детекцией результатов амплификации в режиме реального времени; 7) ПЦР-детектор флуоресценции; 8) источник постоянного тока для электрофореза; 9) камера для горизонтального электрофореза с плашками и гребенками для приготовления геля; 10) трансиллюминатор для детекции продуктов амплификации в агарозном геле; 11) видеосистема для регистрации изображений; 12) компьютер;

	<p>13) микроволновая печь для приготовления агарозного геля или магнитная плитка-мешалка;</p> <p>14) одноразовые пластиковые микропробирки типа «Eppendorf» 1,5 мл;</p> <p>15) одноразовые пластиковые микропробирки 0,5 или 0,2 мл;</p> <p>16) наборы автоматических дозаторов переменного объема (отдельно для этапа выделения, амплификации выделенной нуклеиновой кислоты и детекции продуктов амплификации методом гель-электрофореза);</p> <p>17) одноразовые наконечники для дозаторов переменного объема, протестированные на отсутствие ДНК/РНК;</p> <p>18) одноразовые наконечники с аэрозольным барьером для дозаторов переменного объема, протестированные на отсутствие ДНК/РНК;</p> <p>19) стеклянные стаканы;</p> <p>20) стеклянные колбы;</p> <p>21) цилиндры;</p> <p>22) стеклянные палочки;</p> <p>23) штативы для микропробирок;</p> <p>24) штативы для автоматических дозаторов;</p> <p>25) емкости для дезинфекции;</p> <p>26) дезинфицирующие средства;</p> <p>27) бактерицидные облучатели;</p> <p>28) контейнеры для транспортировки образцов первичных проб;</p> <p>29) средства индивидуальной защиты</p>
Реагент	<p>✓ набор реагентов, зарегистрированных в МЗ РБ, для выделения нуклеиновых кислот из проб первичных образцов;</p> <p>✓ набор реагентов, зарегистрированных в МЗ РБ, для проведения амплификации нуклеиновых кислот с детекцией методом гель-электрофореза;</p> <p>✓ набор реагентов, зарегистрированных в МЗ РБ, для проведения амплификации нуклеиновых кислот с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени;</p> <p>✓ набор реагентов, зарегистрированных в МЗ РБ, для детекции продуктов амплификации методом гель-электрофореза;</p> <p>✓ дистиллированная вода;</p> <p>✓ 70% этиловый спирт.</p>

Подготовка к проведению анализа	Все работы проводятся с использованием одноразовых расходных материалов, спецодежда меняется при переходе из одного помещения (зоны) в другое.
Процедура анализа	<p>Процедура включает в себя следующие этапы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– пробоподготовка (выделение нуклеиновых кислот и удаление ингибиторов ПЦР) из образцов первичных проб или чистой культуры микроорганизма;</li> <li>– проведение амплификации;</li> <li>– детекция и учет продуктов амплификации.</li> </ul> <p>Технология проведения этапов анализа описана в соответствующих инструкциях и рекомендациях производителей тест-систем.</p> <p>Организацию работ на всех этапах, а также обеззараживание проб необходимо проводить в соответствии с инструкцией МЗ РБ «Организация работ в лабораториях, использующих метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)» рег. № 090-1008 от 13.11.2008 г.</p>
Учет и оценка результатов	<p>Результаты амплификации анализируют с помощью: гель-электрофореза, флуоресцентного ПЦР-детектора или с использованием амплификатора с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени.</p> <p>Проведение учета и оценки полученных результатов осуществляется согласно инструкциям производителей тест-систем.</p>
Заключение лабораторного исследования	<p>Нуклеиновая кислота, специфичная для <i>T.vaginalis</i>, обнаружена.</p> <p>Нуклеиновая кислота, специфичная для <i>T.vaginalis</i>, не обнаружена.</p>
Контроль качества	<p>На преаналитическом этапе оценивается:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– взятие биологического материала в соответствии с требованиями;</li> <li>– выполнение требований хранения и доставки материала в лабораторию;</li> <li>– выполнение требований маркировки проб и соответствия маркировки пробы маркировке направления;</li> <li>– контроль реагентов (внешнее состояние, срок годности), условия и сроки хранения;</li> <li>– качество лабораторной посуды.</li> </ul>



	<p>Мероприятия аналитического этапа:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– включение официально зарегистрированных контрольных материалов;</li> <li>– соблюдение технологии выполнения процедуры в соответствии с инструкцией производителя тест-систем;</li> <li>– учет результатов с контрольным материалом и испытуемым образцом в соответствии с официально признанными критериями.</li> </ul> <p>Внутренний контрольный образец, добавляемый на стадии выделения нуклеиновой кислоты, позволяет судить о наличии в пробах веществ, ингибирующих ПЦР, а также о качестве пробоподготовки.</p> <p>Технология проведения реакции амплификации подразумевает обязательную постановку наряду с опытными пробами положительных и отрицательных контрольных образцов. Положительный контроль этапа амплификации включает в себя все компоненты реакции, но вместо материала клинического образца, прошедшего пробоподготовку, вносится контрольный препарат нуклеиновой кислоты.</p> <p>Отрицательный контроль включает в себя все компоненты реакции, но вместо материала клинического образца, прошедшего пробоподготовку, вносится буфер или деионизованная вода. Отрицательный контроль необходим для проверки компонентов реакции на отсутствие в них специфической нуклеиновой кислоты или клеток возбудителя вследствие контаминации, и для исключения получения ложноположительных результатов. Внутри лабораторный контроль качества проводят не реже 1 раза в месяц путем исследования шифрованных контрольных панелей, содержащих «положительные» и «отрицательные» пробы. Контрольные панели могут быть приготовлены в лаборатории или использованы референс-панели, зарегистрированные в МЗ РБ.</p> <p>В рамках внутри лабораторного контроля качества 1 раз в месяц, а также при подозрении и для выявления возможной контаминации лаборатории нуклеиновыми кислотами, следует проводить исследования смывов с рабочих поверхностей и оборудования. Для обеспечения внешнего контроля качества проводимых исследований используются референс-панели, разрешенные к применению на территории РБ.</p> <p>Мероприятия постаналитического этапа:</p>
--	---

	<p>— правильность внесения результатов в бланк исследования и формулировка лабораторного заключения;</p> <p>— своевременное доведение информации до врача, назначившего исследование.</p>
<p>Перечень возможных ошибок при выполнении и пути их устранения</p>	<p>Появление специфической полосы в отрицательном контроле свидетельствует о наличии контаминации реактивов или проб. В этом случае результаты анализа по всем пробам считаются недействительными. Контаминация может быть спорадическая (появление ложноположительных результатов в некоторых пробах) и тотальная (появление ложноположительных результатов в каждой пробе). Требуется повторить анализ проб, а также предпринять меры по выявлению источника контаминации.</p> <p>Появление неспецифических продуктов амплификации при их детекции методом электрофореза: дополнительные полосы. Появление в дорожках неспецифических полос на разных уровнях свидетельствует о неверном температурном режиме в ячейках амплификатора, или об отсутствии «горячего старта». При этом необходимо отрегулировать температурный режим в ячейках амплификатора и использовать «горячий старт» до начала циклов амплификации. Отсутствие в пробе полос внутреннего контроля и специфического фрагмента амплификации ДНК свидетельствует об ошибке в процедуре подготовки клинического материала, а результаты, полученные по данной пробе, считаются недействительными. Требуется повторить анализ пробы, начиная с этапа выделения.</p> <p>При проведении детекции в режиме реального времени значение порогового цикла в пробе выше параметра, указанного производителем тест-системы. Следует повторить анализ пробы, начиная с этапа пробоподготовки.</p>

Однако, учитывая распространенность смешанных инфекций, частой встречаемости «атипичных» трихомонад, при сомнительных результатах культурального исследования для дополнительного контроля следует проводить ПЦР-диагностику в комплексе с микроскопией [39, 134].

Заслуживает внимания алгоритм диагностики УТ у мужчин и женщин (рисунки 4 и 5), предложенный Р.А. Раво-диным (2005).

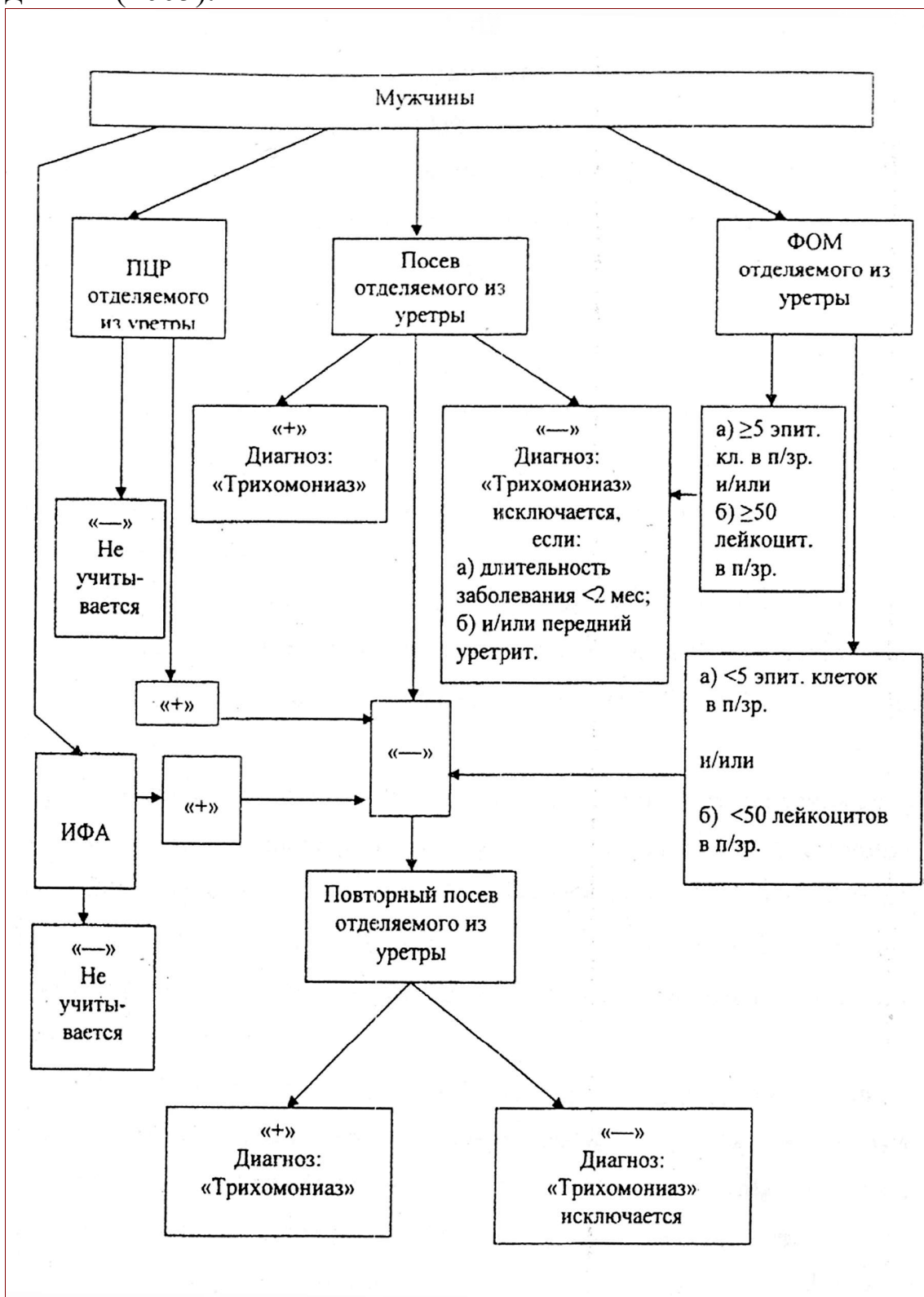


Рисунок 4 – Алгоритм диагностики УТ у мужчин

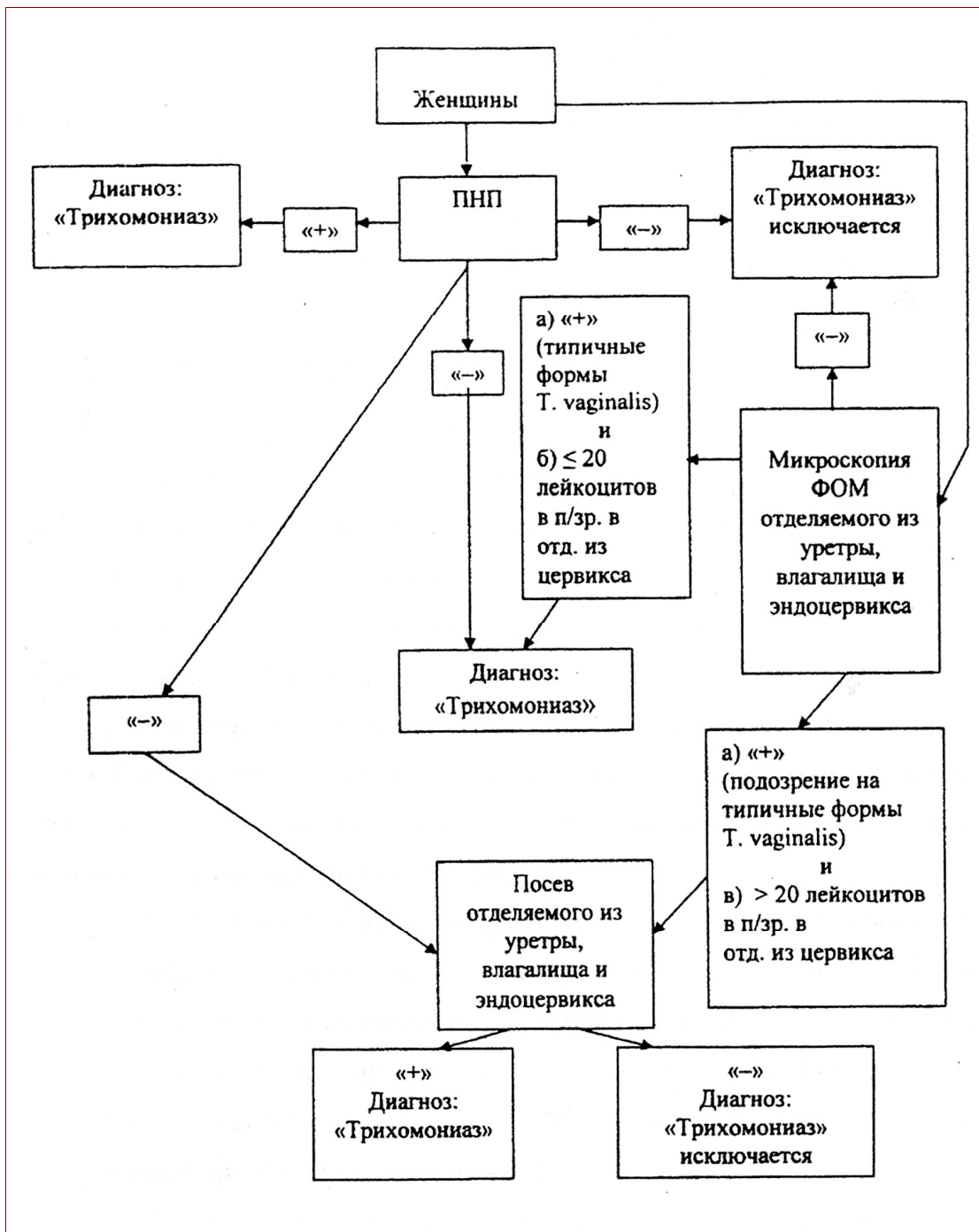


Рисунок 5 – Алгоритм диагностики УТ у женщин

*Клинический протокол диагностики пациентов с УТ в РБ (приложение к приказу МЗ РБ № 1020 от 29.10.2009 г.) представлен в таблице 25 [68].*

Таблица 25 – Клинический протокол диагностики пациентов с УТ [68]

ЛПУ	Обязательная	Дополнительная (по показаниям)
В условиях поликлиники	<p>Физикальный осмотр. Исследование крови на антитела к <i>T. pallidum</i>. ИФА-ВИЧ. ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСУ. Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов. Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов. Бактериологическое исследование отделяемого мочеполовых органов на <i>N.gonorrhoeae</i>. МАНК на <i>T.vaginalis</i>.</p>	<p>Бактериологическое исследование отделяемого мочеполовых органов на <i>T.vaginalis</i>, микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов). Исследование секрета предстательной железы. Общий анализ крови. Общий анализ мочи. Флюорография.</p>
В условиях стационара	<p>Физикальный осмотр. Исследование крови на антитела к <i>T. pallidum</i>. ИФА-ВИЧ. ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСУ. Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов. Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов. Бактериологическое исследование отделяемого мочеполовых органов на <i>N.gonorrhoeae</i>. Общий анализ крови. Общий анализ мочи. Флюорография. МАНК на <i>T.vaginalis</i>.</p>	<p>Бактериологическое исследование отделяемого мочеполовых органов на <i>T.vaginalis</i>, микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов). Исследование секрета предстательной железы.</p>

## 5.2 Урогенитальный кандидоз

Урогенитальный кандидоз – грибковое заболевание слизистой оболочки и кожи мочеполовых органов, вызванное грибами рода *Candida*. Первые упоминания о кандидозе появились еще в трудах Гиппократ и Галена. Впервые клиническая картина вульвовагинита была описана в 1792 г. (Frank), а в 1794 г. (Wilkinson) впервые установил ее грибковую этиологию.

### *Распространенность урогенитального кандидоза.*

Урогенитальный кандидоз чаще встречается у женщин, реже – у мужчин. Заболевание составляет до 40% в структуре инфекционной патологии нижнего отдела гениталий (Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., 1995). Подсчитано, что из 100 млн ежегодных визитов к врачам по поводу вагинита около 20–25% обусловлены вульвовагинальным кандидозом [31]. Установлено, что 75% женщин переносят в течение своей жизни по крайней мере хоть один эпизод вульвовагинального кандидоза, а у 40–50% из них развивается один рецидив заболевания (Harley R., De Louvois J., 1979; Reed B.D., 1992).

Заболеваемость вульвовагинальным кандидозом в США насчитывает около 13 млн случаев в год, что составляет около 10% женского населения страны. Урогенитальный кандидоз наиболее часто регистрируется в странах с жарким климатом и низкими санитарно-гигиеническими условиями. В последние годы появились стертые и атипичные формы данной патологии, а также хронические, резистентные к проводимой терапии разновидности заболевания [3, 40, 48, 66, 191].

В США в 1990 г. зарегистрировано около 8 млн посещений женщинами акушера-гинеколога в связи с кандидозным вагинитом. Отмечается, что в 1980–1990 гг. количество случаев грибковых вагинитов удвоилось, что связано с увеличением кандидозов, вызванных не-*albicans* видами *Candida*. Проведенный опрос женщин в США показал, что 6,5% женщин старше 18 лет имели, по крайней мере, один эпизод предполагаемого грибкового вагинита в течение последних двух месяцев, 8% респондентов имели четыре или более эпизодов в течение года [3, 32, 86].

Оценка стоимости медицинской помощи при грибковых вагинитах в течение года составила 58,4 млн долларов США, а стоимость медикаментов – 19,8 млн долларов США.

Вульвовагинальный кандидоз поражает женщин репродуктивного возраста, причем увеличение частоты кандидоза отмечается ближе к 20 годам с пиком заболевания в следующие 20 лет, снижаясь после менопаузы [32, 131, 191].

**Характеристика возбудителя.** Возбудителем урогенитальных кандидозов наиболее часто является *Candida albicans*. В настоящее время описано более 170 биологических видов дрожжеподобных грибов, среди которых в подавляющем большинстве случаев (85–90%) преобладают *Candida albicans*. Среди остальных видов *Candida* клиническое значение имеют преимущественно *C.glabrata* (или *C.torulopsis*) (5–10%), *C.tropicalis* (3–5%), *C.parapsilosis* (3–5%), *C.crusei* (1–3%), *C.guilliermondi*, значительно реже – *C.pseudotropicalis* и *Saccharomyces cerevisiae*. Среди перечисленных дрожжеподобных грибов *C.albicans* является наиболее патогенным [48, 86].

Факторы патогенности *C.albicans* можно разделить на 3 группы: изменчивость и значительную лабильность морфобиологических свойств клетки, рецепторы адгезии и литические ферменты. Изменчивость *C.albicans* обеспечивается многими генетическими и регуляторными механизмами и позволяет выживать в различных патологических условиях (воздействие температуры, кислотности, содержания кислорода и др. вредных факторов). В зависимости от условий среды возбудитель может переходить от дрожжевой формы к плесневой и обратно, способен изменять фенотип или структуру поверхности, т.е. рецепторы и антигены [3, 6, 86, 191].

Наличие факторов адгезии (к фибриногену, ламинину, фибронектину, факторам системы комплемента) способствует быстрому прикреплению с последующей инвазией и развитием «антигенной мимикрии». У *C.albicans* описано 9 протеиназ, способных разрушать кератин, белки эндотелия и соединительной ткани, факторы плазмы крови, комплемента и фрагменты иммуноглобулинов. Имеются также фосфолипазы, разрушающие фосфолипиды клеточных мембран, гиалуронидазу и гемолитический фактор. Среди факторов пато-

генности данного гриба следует отметить устойчивость к противогрибковым средствам: способность к их ускоренному выведению, изменению или амплификации внутриклеточной мишени [6, 97, 127].

Данные возбудители относятся к условно-патогенным растительным микроорганизмам. Кроме сапрофитирования в окружающей среде на субстратах живой и неживой природы, они довольно часто выделяются с поверхности кожных покровов и слизистых оболочек человека. Дрожжеподобные грибы рода кандиды являются одноклеточными микроорганизмами. Все виды *Candida* существуют в форме почкующихся клеток. Их диаметр колеблется в пределах от 1,5 до 10 мкм. При этом многие виды образуют псевдомицелий, представленный вытянутыми дрожжевыми клетками. От настоящего мицелия их отличает отсутствие септ (перегородок). *C.albicans* – единственный в роде *Candida* вид, способный к образованию истинного мицелия, для чего культуру пересевают на рисовый или картофельно-морковный агар. Часть видов *Candida* не образует и псевдомицелия, а только почкующиеся клетки (например, *C.glabrata*). За исключением некоторых штаммов *C.krusei*, грибы рода *Candida* не имеют уреазной активности. Особенности метаболизма разных видов *Candida* широко используются в диагностике кандидоза [130].

В местах сочленения псевдомицелия дрожжеподобные грибы обладают способностью отпочковывать бластоспоры, которые располагаются группами и образуют так называемые мутовки или вертициллы. Клетка *C.albicans* имеет мощную шестислойную клеточную стенку, цитоплазматическую мембрану, цитоплазму с розетками гликогена и большим количеством рибосом, центральную и несколько мелких вакуолей, ограниченных мембраной, митохондрии, крупное ядро, ограниченное ядерной мембраной (В.В. Делекторский и соавт., 1979; 1980). Клеточная стенка мицелия состоит из 3 слоев и значительно уступает по толщине аналогичной структуре (5–7 слоев) дрожжевой фазы. Дрожжеподобные грибы являются аэробами. Наиболее благоприятная для роста гриба температура 21–37°C, оптимальный рН 5,8–6,5. Возбудители урогенитального кандидоза распространяются половым путем и



при этом определенное значение имеют следующие факторы [32]:

- физиологические состояния организма;
- эндокринологические заболевания;
- новообразования;
- инфекционные заболевания;
- истощение;
- медикаменты;
- оперативные вмешательства;
- гормональные контрацептивы.

Грибы рода *Candida* могут попадать в УГТ как при половых контактах совместно с другими возбудителями половых инфекций, так и вследствие терапии инфекций, передаваемых половым путем [4, 88, 105, 126].

В развитии кандидозной инфекции различают следующие этапы:

1. Адгезия грибов к поверхности слизистой оболочки.
2. Колонизация, инвазия в эпителий, преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов.
3. Проникновение в сосуды и гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем.

Кроме того, в развитии кандидозной инфекции важное значение играют различные экзогенные и эндогенные факторы [10, 88]. Среди экзогенных факторов выделяются:

- механическая и химическая травма;
- повышенная влажность и температура;
- лечение антибиотиками, препаратами группы имидазола, кортикостероидами, цитостатиками;
- побочное действие оральных контрацептивов, антидиабетических препаратов;
- ношение белья из синтетических тканей, плотно облегающего тело, что создает микроклимат с повышенной влажностью и температурой и приводит к мацерации рогового слоя кожи, возникновению термостатных условий для развития местной сапрофитной микрофлоры, где среди грибов рода *Candida* наиболее частый возбудитель кандидозного вульвовагинита – *C.albicans* – составляет свыше 95%;

- патогенность и вирулентность штамма дрожжеподобного гриба.

Эндогенные факторы включают [27, 88]:

- приобретенную или врожденную иммунную недостаточность;
- детский и старческий возраст;
- нарушение обмена веществ;
- эндокринные заболевания (сахарный диабет, дисменорю, гипотиреозидизм, гипопаратиреозидизм, гипо- и гиперкортицизм, гипофункцию яичников, полиэндокринную недостаточность);
- железодефицитные состояния;
- гиповитаминозы (дефицит рибофлавина, пиридоксина, никотиновой кислоты, аскорбиновой кислоты);
- тяжелые соматические и инфекционные заболевания (острые и хронические), приводящие к иммунодефицитам;
- заболевания желудочно-кишечного тракта (дисбактериоз, холециститы);
- беременность, заболевания женских половых органов (аднекситы, кульбиты, эндоцервициты, лейкоплакию, крауроз, нарушения функции яичников, неопластические заболевания и др.).

В настоящее время не существует общепринятой клинической классификации урогенитального кандидоза (Плахотная Г.А. и соавт., 1994). Различают: кандидоносительство, острый урогенитальный кандидоз, хронический (рецидивирующий) урогенитальный кандидоз.

**Методы лабораторной диагностики.** Лабораторная диагностика основана на следующих этапах: сбор, хранение и транспортировка материала; микроскопия; выделение возбудителя с его последующей инфекцией [10, 39, 88].

Лабораторная диагностика урогенитального кандидоза включает следующие виды исследований: микроскопию, культуральную диагностику, серологические (иммунологические) и молекулярно-генетические методы [39, 43, 88] (таблица 26).

Таблица 26 – Общая характеристика методов выявления грибов рода *Candida*

Методы детекции	Преимущества	Недостатки	Примечание
Микроскопия: - нативные препараты - окрашенные препараты (по Граму и др.)	Высокая специфичность (100%), быстрый, дешевый метод. Высокая специфичность (100%), быстрый, дешевый метод.	Низкая чувствительность (35-45%), субъективен. Более низкая по сравнению с нативными препаратами чувствительность.	Широко используется в практике. Широко используется в практике для одновременной детекции бактерий, грибов, простейших.
Культуральная диагностика.	Относительно высокие (66%) чувствительность и специфичность.	Длителен, требует определенных условий и дополнительной микроскопии.	Применяется в определенных случаях.
Определение антигена.	Высокие чувствительность (80%) и специфичность (97%): быстрый и удобный тест.	Дорогостоящий.	Позволяет одновременно определять наличие <i>T.vaginalis</i> .
Определение ДНК <i>Candida</i> .	Высокие чувствительность (80%) и специфичность (98%), быстрый, объективный тест.	Дорогостоящий, требует специальных условий; остается положительным сразу после лечения.	Позволяет одновременно определять наличие <i>T.vaginalis</i> и <i>G.vaginalis</i> .

Микроскопические исследования являются наиболее доступными. Материалом для микроскопических исследований служат характерные белесоватые пленки и крошковатый налет с различных участков слизистой оболочки и кожи мочеполовых органов [137].

Микроскопию проводят сначала при малом увеличении (x100), при котором можно увидеть скопления дрожжеподобных грибов и псевдомицелия. Обнаружение псевдомицелия при микроскопии является важным подтверждением лабораторного заключения о дрожжеподобной природе возбу-

дителя. В последующем переходят на большое увеличение ( $\times 500$ ), позволяющее видеть отдельные клетки дрожжеподобных грибов, их форму, расположение. При помощи микроскопии также можно обнаружить не только грибы, но и трихомонады, а также ключевые клетки при бактериальном вагинозе. Во многих случаях прослеживается количественная связь между симптомами и степенью колонизации гениталий дрожжами [39, 137].

Дрожжеподобные грибы легко выявить с помощью различных методов окраски (по Граму, Романовскому, Боголепову, Цилю – Нильсену, метиленовым синим и др.), среди которых наиболее часто проводят окраску по Граму, выявляя грамположительные клетки (дрожжи и мицелий). Однако чувствительность исследования нативных (влажных) препаратов выше, чем окрашенных [4].

Культуральная диагностика имеет решающее значение в постановке диагноза урогенитальных кандидозов. Обнаружение гриба в исследуемом материале не всегда имеет абсолютное значение. Необходима оценка по количественным и качественным показателям (степень обсемененности, морфологические, биохимические признаки) с учетом патологического материала и сопоставлением клинической картины заболевания. Для получения культур *Candida* применяют твердые и жидкие питательные среды с углеводами. Селективная среда Сабуро является надежным способом выделения видов *Candida* при культуральных исследованиях. После инокуляции клинический образец инкубируют в чашке Петри в течение 2-х дней (48 ч) при  $36-37^{\circ}\text{C}$ . Колонии грибов непрозрачные, беловато-кремовые. Для рутинной диагностики необходима дифференциация от бактерий. Для этого колонии бактериологической петлей суспендируют в капле физиологического раствора на стекле, покрывают покровным стеклом и исследуют под микроскопом. Дальнейшей идентификации дрожжей, как правило, не требуется. Диагноз заболевания считается установленным в случае, когда количество колониеобразующих единиц в миллилитре вагинального секрета составляет более  $10^3$  КОЕ [39].

Иммунологическая диагностика основана на обнаружении антигенов возбудителя в крови или иных биологиче-

ских жидкостях, т.е. частиц возбудителя в локализациях, которые в норме стерильны. С этой целью используются различные серологические реакции: реакция агглютинации, реакция связывания комплемента, реакция преципитации, реакция пассивной гемагглютинации.

Из комплекса серологических исследований наиболее существенное значение имеет РСК с дрожжевыми антигенами. Разновидностью иммунологической диагностики является серологическая, позволяющая обнаружить в крови антитела к компонентам клетки-возбудителя. С ее помощью удается проследить эффективность лечения по снижению титров антител [39].

Ни один из традиционных или новых методов серологической и иммунологической диагностики не является совершенным и обладает теми или иными недостатками. К ним относятся малая чувствительность и специфичность, сниженное антителообразование у больных с иммунодефицитом. Кроме того, серологические исследования часто приводят к сомнительным результатам ввиду наличия у различных грибов перекрестно реагирующих антигенов, и их в широкой практике применяют редко; ВОЗ эти методы в качестве стандартов диагностики урогенитального кандидоза не рекомендует.

Для наиболее эффективного применения иммунологических методов нередко рекомендуется использовать их сочетание. По мере изучения антигенов и иммунных реакций при микозах происходит постоянное совершенствование методов серологической диагностики [39].

Определение антигена *Candida* – довольно эффективный метод детекции урогенитального кандидоза, заключающийся в создании комплекса антиген-антитело, наблюдаемого по латекс-агглютинации суспензии (Evans E.G., 1990). Методом ИФА определяют IgE-антитела против *C.albicans* во влагалищных смывах у женщин.

Применение молекулярно-генетических методов (ПЦР) для диагностики кандидоза не столь эффективно, как в случае с другими инфекционными агентами: гонококками, хламидиями, вирусами. Несмотря на это, данные методики считаются перспективными методами верификации антигена и

ДНК Candida, позволяющие с высокой эффективностью определять наличие не только C.albicans, но и других патогенов УГТ (T.vaginalis и G.vaginalis) [143]. С этой целью может использоваться гибридационный анализ клинического материала, направленный на детекцию основных микробов-ассоциантов из влагалища. Кроме того, метод ПЦР может применяться для эпидемиологического изучения большого числа патогенных штаммов. В настоящее время генодиагностика представляется наиболее перспективным методом диагностики кандидоза, который в скором будущем способен заменить классические микробиологические методики [39, 134].

*Клинический протокол диагностики пациентов с урогенитальным кандидозом в РБ (приложение к приказу МЗ РБ № 1020 от 29.10.2009 г.) представлен в таблице 27 [68].*

Таблица 27 – Клинический протокол диагностики пациентов с кандидозом [68]

Кандидоз вульвы и вагины		
ЛПУ	Обязательная	Дополнительная (по показаниям)
В условиях поликлиники	Физикальный осмотр. Исследование крови на антитела к T.pallidum. ИФА-ВИЧ. Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов. Бактериологическое исследование отделяемого мочеполовых органов на N.gonorrhoeae. Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов.	Бактериологическое исследование на дрожжеподобные грибы рода Candida. ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСV. Исследование уровня глюкозы крови. Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов). Общий анализ крови. Общий анализ мочи. Флюорография.

В условиях стационара	<p>Физикальный осмотр.</p> <p>Исследование крови на антитела к T.pallidum.</p> <p>ИФА-ВИЧ.</p> <p>Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Бактериологическое исследование отделяемого мочеполовых органов на N.gonorrhoeae.</p> <p>Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Общий анализ крови.</p> <p>Общий анализ мочи.</p> <p>Флюорография.</p>	<p>Бактериологическое исследование на дрожжеподобные грибы рода Candida.</p> <p>ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСV.</p> <p>Исследование уровня глюкозы крови.</p> <p>Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов).</p>
<p><b>Кандидоз других урогенитальных локализаций (уретрит, баланит, баланопостит)</b></p>		
В условиях поликлиники	<p>Физикальный осмотр.</p> <p>Исследование крови на антитела к T.pallidum.</p> <p>ИФА-ВИЧ.</p> <p>Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Бактериологическое исследование отделяемого мочеполовых органов на N.gonorrhoeae.</p> <p>Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов.</p>	<p>Бактериологическое исследование на дрожжеподобные грибы рода Candida.</p> <p>ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСV.</p> <p>Исследование уровня глюкозы крови.</p> <p>Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов).</p> <p>Общий анализ крови.</p> <p>Общий анализ мочи.</p> <p>Флюорография.</p>
В условиях стационара	<p>Физикальный осмотр.</p> <p>Исследование крови на антитела к T.pallidum.</p> <p>ИФА-ВИЧ.</p> <p>Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов.</p>	<p>Бактериологическое исследование на дрожжеподобные грибы рода Candida.</p> <p>ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСV.</p>

	половых органов. Бактериологическое исследование отделяемого мочеполовых органов на <i>N.gonorrhoeae</i> . Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов. Общий анализ крови. Общий анализ мочи. Флюорография.	Исследование уровня глюкозы крови. Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов).
--	---	---

### 5.3 Бактериальный вагиноз

Бактериальный вагиноз (БВ, гарднереллёз, анаэробный вагиноз, неспецифический бактериальный вагинит, гарднереллёзный вагинит) – это инфекционный невоспалительный синдром, связанный с дисбиозом влагалищного биотопа, характеризующийся высокой концентрацией облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и резким снижением содержания лактобацилл ( $H_2O_2$ -продуцирующих) в вагинальном отделяемом или их полным отсутствием. Для заболевания характерно появление обильных белей с неприятным запахом при отсутствии в них таких возбудителей как гонококки, трихомонады, кандиды и др., а также без внешних клинических признаков воспаления слизистой оболочки влагалища [20].

БВ занимает определённое место среди болезней, передаваемых половым путем, им страдают более 20% женщин детородного возраста. Заболевание может рецидивировать независимо от сексуальной активности страдающих им женщин. Частота возникновения БВ у женщин, использующих барьерные контрацептивы, ниже, чем у женщин, предпочитающих внутриматочные спирали или вообще не пользующихся контрацептивами. У больных с гонококковой или хламидийной инфекцией БВ обнаруживают чаще, чем у женщин без данных инфекционных агентов. Возможно внутриутробное инфицирование плода. Не представляя угрозы для жизни



женщин, он значительно снижает их качество жизни. Опасность, связанная с БВ, заключается в повышенном риске послеродовых и послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, инфицирования верхних отделов половых путей женщины, способствует развитию осложнений беременности [3, 20].

Многие микроорганизмы, попадающие на слизистые оболочки урогенитального тракта, удаляются с током слизи, мочи, активностью мукоцилиарного эпителия. Лишь те возбудители, которые способны прикрепляться к клеткам эпителия и в этих условиях размножаться, составляют в своей совокупности микрофлору УГТ. Если прикрепление и размножение не сопровождается воспалением, то такой процесс является колонизацией. Если происходит повреждение тканей и возникает местное воспаление – развивается инфекционный процесс [20].

Нормальная микрофлора играет существенную роль в защите от патогенных видов микроорганизмов. У мужчин в уретре содержится немного видов бактерий (*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Ureaplasma urealyticum*). У здоровых мужчин, в отличие от женщин, анаэробы не входят в состав постоянной микрофлоры, а проникновение гарднерелл, мобилункуса и др. анаэробов далеко не всегда сопровождается развитием воспалительных процессов и, как правило, через непродолжительное время разрешается их спонтанной элиминацией [3].

Женская уретра обычно содержит больше микробных тел, а во влагалище содержится огромное количество бактерий (порядка  $10^8$ – $10^{10}$ ). При оценке состояния микрофлоры влагалища следует учитывать:

- особенности микрофлоры в разные возрастные периоды жизни (здоровые, неменструирующие, менструирующие девочки);
- у женщин репродуктивного возраста (беременность, послеродовой период, менопауза);
- видовой состав нормальной микрофлоры влагалища.

Нормальная микрофлора влагалища тесно связана с уровнем эстрогенов. В репродуктивном периоде у 92% женщин влагалище колонизировано лактобациллами и у 46% –

г Gardnerella vaginalis. У 78% женщин влагалище в норме колонизировано уреаплазмами, у 15% – микоплазмами (*M. hominis*) и у 31% – грибами (*Candida*), что следует учитывать при количественной оценке степени патогенности возбудителя. Соотношение микроорганизмов во влагалище женщины с БВ представлено в таблице 28.

Таблица 28 – Соотношение микроорганизмов во влагалище женщины с БВ

Анаэробные и аэробные микроорганизмы	Частота выявления (%)
<i>Lactobacillus</i>	0,5-1
<i>Propionibacterium</i>	0,5
<i>Bifidobacterium</i>	2
<i>Eubacterium</i>	2
<i>Peptococcus</i>	2-5
<i>Peptostreptococcus</i>	8
<i>Flavobacterium</i>	1-2
<i>Fusobacterium</i>	0.1
<i>Bacteroides</i>	5
<i>Bacteroides urealyticum</i>	10-20
<i>Clostridium</i>	5
<i>Campilobacter</i>	8
<i>Lactobacillus</i>	0,5-1
<i>Corynebacterium</i>	0,01
<i>Streptococcus</i>	0-25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0-30
<i>Pseudomonas</i>	0-0,1
<i>Flavobacterium</i>	1-2

В норме pH вагинального секрета составляет 3,8–4,2, что обусловлено продукцией молочной кислоты штаммами лактобацилл, которые определяют колонизационную резистентность биотопа и препятствуют чрезмерному росту других видов бактерий, в норме обитающих во влагалище в незначительном количестве. При БВ отмечается избыточный рост во влагалище *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* sp., *Peptostreptococcus* spp., *Veilonella* spp., *Vulonella* spp., *Mobiluncus* spp. и др., что приводит к замещению молочных бактерий и возрастанию ваги-

нального рН. Повышение количества аэробных и анаэробных бактерий объясняет название «бактериальный», а отсутствие лейкоцитов клеток, ответственных за воспаление, объясняет название «вагиноз» [3, 39].

Современная классификация биоценоза влагалища, основанная на микроскопической оценке вагинального экссудата (Е.Ф. Кира и Ю.В. Цвелев, 1998), представлена в таблице 29.

Таблица 29 – Микроскопическая характеристика биоценоза влагалища

Состояние (тип) биоценоза	Признаки	Нозологические формы
Нормоценоз	Доминирование лактобактерий, отсутствие грамотрицательной микрофлоры, спор, мицелия, псевдогифов, лейкоцитов, единичные «чистые» эпителиальные клетки.	Типичное состояние нормального биотопа влагалища.
Промежуточный тип	Умеренное или сниженное количество лактобактерий, наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек. Обнаруживают лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки.	Часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается жалобами и клиническими проявлениями.
Дисбиоз влагалища	Незначительное количество или полное отсутствие лактобактерий, обильная полиморфная грамотрицательная и грамположительная палочковая и кокковая микрофлора, наличие «ключевых клеток». Количество лейкоцитов варьиabelно, фагоцитоз отсутствует или незавершенный. Полимикробная картина мазка.	БВ.
Вагинит	Большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, выраженный фагоцитоз при обнаружении гонококков, трихомонад, мицелия, псевдогифов, спор.	Неспецифический вагинит, гонорея, трихомониаз, микотический вагинит.

**Характеристика возбудителя.** При БВ происходит замещение доминирующих в микрофлоре влагалища микроорганизмов рода *Lactobacillus* ассоциацией различных бактерий (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus* и *Mycoplasma hominis*). Было установлено, что более 50% женщин без признаков заболевания оказываются колонизированными гарднереллой. В процессе их метаболизма образуются аминокислоты, из которых под влиянием анаэробов образуются летучие амины – причина неприятного запаха («запах гнилой рыбы»).

*Gardnerella vaginalis* – плеоморфные палочки, не образующие капсул и спор, неподвижные анаэробные или облигатно-анаэробные штаммы. По Граму окрашиваются неравномерно – грамвариабельны, кислотоустойчивы, оксидазо- и каталазоотрицательны, обладают ферментативным путем метаболизма и не растут на обычных питательных средах.

Кроме гарднерелл, в вагинальном секрете женщин с БВ также обнаруживаются: бактероиды, пептококки, пептострептококки, *Mobiluncus spp.* и *Mycoplasma hominis*.

Номенклатура БВ:

- 1892 г. – неспецифический вагинит;
- 1955 г. – вагинит, вызванный *Haemophilus*;
- 1963 г. – вагинит, вызванный *Corynebacterium*;
- 1980 г. – гарднереллез;
- 1982 г. – анаэробный вагиноз;
- 1983 г. – неспецифический вагиноз;
- 1984 г. – на 1-й Международной конференции по вагинитам в Швеции было предложено современное название заболевания – БВ.

Основная роль в возникновении БВ отводится нарушениям микробиоциноза влагалища, происходящих в результате воздействия как экзогенных, так и эндогенных факторов заболевания. Можно лишь предположительно говорить о причинах изменений в составе микробной флоры, приводящих к развитию БВ [3].

Экзогенные факторы:

✓ терапия антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, противовирусными, системными противогрибковыми препаратами, лучевая терапия;

- ✓ частые и чрезмерные влагалищные спринцевания;
- ✓ пороки развития и деформации после разрывов в родах и хирургических вмешательств;
- ✓ инородные тела во влагалище, матке;
- ✓ спермициды.

Эндогенные факторы:

- ✓ гормональные изменения при половом созревании, беременности, после абортов, родов;
- ✓ нарушения в системе местного иммунитета;
- ✓ снижение количества  $H_2O_2$  продуцирующих лактобацилл;
- ✓ снижение концентрации  $H_2O_2$  в содержимом влагалища;
- ✓ желудочно-кишечный тракт в качестве резервуара микроорганизмов, ассоциированных с БВ.

БВ может быть связан с рядом других заболеваний: воспалительные заболевания органов малого таза, бесплодие, уретральные синдромы, цервикальная внутриэпителиальная неоплазия, бартолиниты, негонококковые уретриты и простатиты, баланопоститы. На фоне БВ в силу развивающихся тканевой гипоксии и высоких показателей рН вагинального содержимого значительно увеличивается риск заражения ИППП (ВИЧ-инфекцией и др.), а также активизируются латентные вирусные инфекции [20].

Таким образом, под влиянием вышеперечисленных факторов происходит изменение равновесия в микрофлоре влагалища, уменьшение количества лактобацилл, продуцирующих  $H_2O_2$ , сдвиг рН влагалища в кислую сторону (рН>4,5), усиленный рост микроорганизмов и нарушение их соотношения в пользу живущих без кислорода (анаэробов), выделение аминов («рыбный запах») и формирование «ключевых клеток».

**Методы лабораторной диагностики БВ.** Диагностика БВ в первую очередь учитывает клинические проявления: обильные жидкие влагалищные выделения и неприятный аминный запах. Диагностические критерии БВ (Amsel R. et al., 1983) включают [33, 39, 137]:

- выявление ключевых клеток («clue cells») – в нативных препаратах обнаруживают плоские эпителиальные

клетки, к поверхности которых прикрепляются гарднереллы, придавая им характерный «приперченный» вид;

- наличие гомогенных кремообразных влагалищных выделений – появление у женщин гомогенных, жидких, имеющих запах рыбы выделений, прилипающих к стенке влагалища;

- изменения рН влагалища 4,5 и выше – с помощью погружения пинцетом рН бумаги в секрет заднего или бокового влагалищного свода;

- положительный аминовый тест – с помощью добавления одной или двух капель выделений к 5–10% КОН на предметном стекле, появляется запах рыбы.

Наличие 3 из вышеперечисленных критериев может служить основанием для установления диагноза БВ. Методы лабораторной диагностики включают:

- микроскопию окрашенных мазков;
- культуральную диагностику отделяемого половых путей на факультативно-анаэробные микроорганизмы, грибы, лактобациллы;
- ПЦР-анализ и ДНК-гибридизацию;
- хромато-масс-спектрометрию и газожидкостную хроматографию.

При микроскопии можно установить:

- наличие в окрашенных мазках из влагалища ключевых клеток или грамположительных палочек (лактобацилл);

- лейкоцитарную реакцию, степень ее выраженности, проявление фагоцитоза и его завершенность;

- состава микрофлоры.

Для интерпретации мазка (окрашенного по Граму) необходимо выполнить два условия: определить наличие «ключевых клеток» и преобладание немолочнокислых бактерий. Мазок рассматривается при 500-кратном увеличении: если количество морфотипов немолочнокислых бактерий превышает количество молочнокислых в большинстве наблюдаемых полей и если «ключевые клетки» наблюдаются не менее чем в 2 из 20 полей, ставится диагноз БВ. Вагинальные эпителиальные клетки, покрытые лактобациллами, «ключевыми клетками» не учитываются. Чтобы клетка была отнесена к

«ключевым», её границы должны быть полностью покрыты бактериями [20, 39, 137].

Для качественной оценки микрофлоры можно использовать критерий Нагента (Nugent R.P. и соавт., 1991), заключающийся в изучении окрашенного по Граму вагинального мазка по 10-балльной шкале, устанавливая соотношение бактериальных морфотипов. В случае оценки  $< 4$  – результат в пределах нормы, от 4 до 6 – промежуточное состояние,  $> 6$  – БВ [39].

Обращают на себя внимание следующие показатели, характерные для влагалищного мазка при БВ [33]:

- отсутствие в мазке лейкоцитов или скудное их количество;
- отсутствие лактобацилл или незначительное их количество;
- обильное количество бактерий, покрывающих все поле зрения: мелкие коккобактерии, кокки, вибрионы;
- наличие «ключевых» клеток – клеток плоского влагалищного эпителия, покрытых множеством бактерий вследствие прямой адгезии на поверхность клетки, а также «суперадгезии» на адгезированные микробные клетки.

При качественной микроскопии по тинкториальным и морфологическим признакам проводят дифференциацию *Lactobacillus*, *G.vaginalis*, *Bacteroides*, грамположительных кокков, палочек, дрожжеподобных грибов, трихомонад и др.

Для культуральной диагностики, а также для установления количественного соотношения различных микроорганизмов в биологических пробах можно использовать посев вагинального отделяемого на 5% кровяной агар (универсальная среда для многих микроорганизмов), среду Сабуро (грибы), среду МРС (лактобациллы), колумбийский агар с человеческой кровью (*Mobiluncus* spp.), двухслойный агар полу-селективной эмбриональной среды с сывороткой крови кроликов (гарднерелла), бульонные и агаровые среды (*M.hominis*) и т.д. Выделение чистой культуры *G.vaginalis* не рекомендуется, т.к. 58% женщин без БВ имеют высокий уровень этих микробов во влагалищном секрете.

С помощью ПЦР-диагностики можно идентифицировать гарднереллу, что обеспечивает альтернативу культу-

ральным исследованиям. Однако следует правильно расценивать результаты выявления *G.vaginalis*, полученные с помощью культурального метода или ПЦР-анализа при отсутствии каких-либо клинических проявлений. Это не может служить основанием для выставления окончательного диагноза «БВ» и назначения специфической терапии. С этой целью в последние годы созданы гибридизационные и ПЦР-технологии, позволяющие одновременно выявлять наличие большинства ассоциантов БВ (Дмитриев Г.А. и соавт., 2007). Комплексные сравнительные исследования микроскопических, культуральных и ПЦР-методов анализа ассоциантов БВ, таких как *G.vaginalis*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus curtisii*, *Prevotella bivia*, *U.urealyticum*, *M. hominis*, продемонстрировали диагностические преимущества последнего, что позволяет провести раннее адекватное обследование различных очагов инфекции, включая влагалище, уретру, прямую кишку, шейку матки, и назначить эффективную терапию (Щербо С.Н. и соавт., 2004; Аксенова О.А. и соавт., 2005). Методы ДНК-гибридизации также эффективны при диагностике ИППП и ассоциированных заболеваний, особенно при верификации условно-патогенных микроорганизмов, присутствующих в значительных количествах и, соответственно, не требующих амплификации [39, 134].

Методы хромато-масс-спектрометрии и газожидкостной хроматографии используются в научных целях – для оценки состояния микробиоценоза в различных органах (Осипов Г.А. и соавт., 1994, 1996; Осипов Г.А., 1997). С их помощью можно одновременно идентифицировать огромное количество возбудителей из различного клинического материала [39].

Тщательный комплексный клинико-лабораторный анализ с определением качественного и количественного соотношения всего спектра условно-патогенных микроорганизмов при БВ позволит оценить состояние УГТ и назначать специфическую терапию.

***Клинический протокол диагностики пациентов с БВ в РБ (приложение к приказу МЗ РБ № 1020 от 29.10.2009 г.) представлен в таблице 30 [68].***



Таблица 30 – Клинический протокол диагностики пациентов с БВ [68]

ЛПУ	Обязательная	Дополнительная (по показаниям)
В условиях поликлиники	<p>Физикальный осмотр.</p> <p>Исследование крови на антитела к <i>T.pallidum</i>.</p> <p>Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Бактериологическое исследование отделяемого мочеполовых органов на <i>N.gonorrhoeae</i>.</p> <p>Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Определение уровня рН отделяемого влагалища.</p> <p>Аминный тест.</p>	<p>Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов).</p> <p>ИФА-ВИЧ</p> <p>ИФА-Нbs антиген, ИФА-НСV.</p> <p>Общий анализ крови.</p> <p>Общий анализ мочи.</p> <p>Флюорография.</p>
В условиях стационара	<p>Физикальный осмотр.</p> <p>Исследование крови на антитела к <i>T.pallidum</i>.</p> <p>Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Бактериологическое исследование отделяемого мочеполовых органов на <i>N.gonorrhoeae</i>.</p> <p>Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Определение уровня рН отделяемого влагалища.</p> <p>Аминный тест.</p> <p>Общий анализ крови.</p> <p>Общий анализ мочи.</p> <p>Флюорография.</p>	<p>Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов).</p> <p>ИФА-ВИЧ.</p> <p>ИФА-Нbs антиген, ИФА-НСV.</p>

## 5.4 Урогенитальный микоплазмоз

История заболеваний, вызываемых микоплазмами, начинается с 1898 г., когда Nocard и Roux открыли микроорганизмы, впоследствии названные микоплазмами. В 1910 г. Bordet и Bordel впервые описали их морфологию, а Nowac в 1929 г. предложил для этой группы микроорганизмов название «микоплазма». Начало изучению роли микоплазм в патологии УГТ было положено еще Dienes и Edsall в 1937 г. Они впервые выделили данный агент из абсцесса большой вестибулярной железы. В 1954 г. Шепард впервые обнаружил *U. urealyticum* в выделениях, полученных от больного уретритом, и назвал их Т-микоплазмами (от английского слова *tiny* – крошечный). Название данного микроорганизма обусловлено его способностью гидролизовать мочевины с образованием аммиака, т.е. обладать хорошей уреазной активностью [104, 112, 144].

Уреаплазменную и микоплазменную инфекцию лишь условно можно отнести к инфекциям, передаваемым половым путем [37]. Дело в том, что возбудителем при этом является *Ureaplasma urealyticum* из семейства микоплазм, которые действительно могут обитать в половых путях и передаваться при половых контактах. Однако роль уреаплазм, как и других микоплазм, за исключением *M. genitalium*, в возникновении воспалительной реакции достаточно неоднозначна, вследствие чего этот возбудитель большинство авторов относят к условно-патогенным микроорганизмам [11, 154]. Между тем, ряд исследователей приводят достаточно убедительные доказательства, свидетельствующие в пользу патогенного действия данной инфекции [144]. Авторы, относящие уреаплазмы к облигатным патогенам, считают, что они способны вызывать уретриты, цервициты, простатиты, послеродовые эндометриты, пиелонефриты, бесплодие, различную патологию беременности (хориоамниониты) и плода (легочную патологию). Другие исследователи полагают, что уреаплазмы являются частью условно-патогенной флоры УГТ и способны вызывать инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовых органов только при определенных условиях (в частности, при недостаточности иммунитета) или при соответствующих

микробных ассоциациях [41, 112, 154]. Значение местного иммунитета в патогенезе микоплазменных инфекций неоспоримо. Однако последние исследования факторов неспецифической резистентности организма (комплемента, лизоцима, фагоцитоза), как и изучение факторов гуморального иммунитета, выявили при урогенитальном микоплазмозе неоднозначные результаты. Точки зрения на характер многопрофильной корреляционной зависимости между уровнем сывороточных антител, частотой выделения микоплазм и клинической формой заболевания противоположны [41, 104].

Многие исследователи отмечают многообразие клинической картины у пациентов, инфицированных микоплазмами, и сложность дифференциальной диагностики от аналогичных патологических процессов другой этиологии. Микоплазмонительство, как стало известно, далеко не всегда сопровождается патологическим процессом, развитие которого может зависеть от других патогенов (сочетанные инфекции), локализации и количества возбудителей, состояния иммунной и других органов и систем пациента. Другими словами, микоуреаплазмы не являются безусловными патогенами, и их обнаружения недостаточно для постановки диагноза и назначения терапии – необходим тщательный качественный и количественный анализ клинического материала. Вместе с тем, имеются многочисленные сообщения о возможности латентно протекающих, тяжелых манифестных форм микоплазменной инфекции (Балуянц Э.С., 1994; Фомичева Е.Н. и соавт., 1997). С другой стороны, выделение инфекционного агента у клинически здоровых лиц и наличие субклинического течения микоплазмоза позволяет отнести микоплазмы к условно-патогенным микробам, проявляющим свои «потенции» лишь при определенных, до конца не изученных ситуациях [37, 154].

***Распространенность урогенитального микоплазмоза.*** Наиболее распространенной среди всех микоплазм является *U.urealyticum*. Она встречается в 4 раза чаще *M.hominis*, причем чаще во влагалище, чем в уретре. Обсуждается значение *U.urealyticum* для развития нарушений репродуктивной функции – ее выявили у 10,8% бесплодных мужчин без признаков поражения мочеполовой сферы (Кисина В.И., Забиров

К.И., 2005). Кроме бесплодия, некоторые исследователи связывают наличие уреоплазм с негонококковыми уретритами, циститами, воспалительными заболеваниями органов малого таза, пиелонефритом и другими заболеваниями, а также с развитием острого уретрального синдрома и трубной беременности, хотя с этим согласны не все исследователи [22, 112].

Генитальные микоплазмы довольно часто выявляются у разных групп населения. По данным литературы, около 40% воспалительных заболеваний мочеполовых органов вызываются микоплазмами. Показатели инфицированности *M.hominis*, по данным разных авторов, варьируют от 10 до 50%, а *U.urealyticum* – от 11 до 80%. Выделение микоплазм из канала шейки матки у женщин репродуктивного возраста вне беременности не превышает 13,3%, увеличиваясь до 23,6% при вагинитах и достигая 37,9% при эктопиях шейки матки. Во время беременности частота обнаружения микоплазм увеличивается в 1,5–2 раза, а у женщин с невынашиванием беременности данный показатель и вне беременности составляет – 24,4%. Высокую частоту верификации *U.urealyticum* у беременных можно предположительно объяснить тем, что уреоплазмы являются комменсалами УГТ, а степень инфицированности тканей зависит либо от гормонального фона, либо от изменений других условий среды их обитания, связанных с физиологическими процессами в организме человека, в частности от иммунного статуса [104, 112].

*M.hominis* выявляется у 7% женщин с эндометритом, при этом у 44% больных она выделяется в ассоциации с *U.urealyticum* или *S.trachomatis*. Проводились исследования, которые показали, что выделение *M. hominis* не оказывало влияния на эпидемиологические характеристики БВ. По данным некоторых исследователей, у 40% женщин с *M.hominis* выявляется БВ (среди женщин без *M. hominis* – 9,3%).

По сведениям Н.Н. Полещука, БВ в сочетании с выделением генитальных микоплазм (*U.urealyticum* и *M.hominis*) выявляется у 88 (68,3%) обследованных, из них у 65,4% в титре выше  $10^4$  КОЕ/мл.

*U.urealyticum* выделяются у 55,4% гинекологических больных, у 45,8% клинически здоровых женщин, у 8% девочек, у 4,3% пожилых женщин, а также у 5% мальчиков. По данным Я.А. Юцковской, среди инфекций, вызываемых условнопатогенными микроорганизмами, в 50% случаев обнаруживаются *U. urealyticum*.

*M.genitalium* выявляется у 18,4–45,5% больных негонококковым нехламидийным уретритом и является патогеном УГТ.

При БВ частота обнаружения *U.urealyticum* составляет 46%. *U.urealyticum* гораздо чаще верифицировались у больных с такими инфекциями, как генитальный герпес и кандидоз. Выявлена связь между гонококковой инфекцией и инфицированностью генитальными микоплазмами, которые идентифицировались на поверхности колонии гонококков [112].

По данным О. С. Загребинной, *U.urealyticum* выявляли у 70,2% женщин, из них у 94,1% – с массивностью диссеминации выше  $10^4$  КОЕ/мл. В ассоциации с патогенными микроорганизмами (*C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae*, *T.vaginalis*) и/или условнопатогенными микроорганизмами в титре выше  $10^3$  КОЕ/мл *U.urealyticum* обнаружены в 56,3 и 43,7% наблюдений, соответственно.

Отмечается также возможность синергидного действия *U.urealyticum* и *G.vaginalis*. Причем у женщин *M.hominis* и *U.urealyticum* выявляются в 2–3 раза чаще, чем у мужчин, и в более высоких титрах, частота выявления имеет прямо пропорциональную зависимость от сексуальной активности. На сегодняшний день установлено, что присутствие генитальных микоплазм в исследуемом материале в титре выше  $10^4$  КОЕ/мл свидетельствует о значении данных возбудителей в развитии патологических процессов [112].

Учитывая вышеизложенное, данные возбудители привлекают большое внимание клиницистов и исследователей по следующим причинам [11, 154]:

- У человека микоплазмы могут вызывать заболевания респираторного тракта, УГТ, суставов и, возможно, являются кофакторами в развитии некоторых патологических синдромов: СПИДа, болезни Крона, ревматоидного артрита и др.

- Микоплазмы могут спонтанно контаминировать культуры клеток и штаммы вирусов, тем самым осложняя процессы приготовления вакцин и диагностических препаратов, способны искажать результаты исследований, проводимых с использованием контаминированных клеток.

- Микоплазмы могут оказывать влияние на репродукцию некоторых вирусов, в том числе вируса иммунодефицита человека, способны вызывать различные иммуномодулирующие эффекты.

- В силу маленького размера генома микоплазмы являются чрезвычайно привлекательным и удобным объектом для генетиков и эволюционистов. Новые методы молекулярной биологии и позволили полностью секвенировать геномы четырех видов микоплазм (*M.pneumoniae*, *M.genitalium*, *M.pulmonis*, *U.parvum*) и приблизиться к расшифровке геномов еще некоторых видов. Относительная легкость получения мутационных форм ДНК и экспрессии микоплазменных генов в других микроорганизмах позволяет проводить транскрипционный и протеомный анализ [144].

- Отсутствие клеточной стенки облегчает выделение цитоплазматических мембран микоплазм. Они являются идеальной моделью для фундаментальных исследований структуры и функций мембран.

- Микоплазмы способны ингибировать пролиферацию опухолевых клеток *in vitro*, вызывать их гибель, сопровождающуюся фрагментацией ядер и другими морфологическими изменениями, характерными для апоптоза – программированной генетически опосредованной гибели клеток. Такой эффект наблюдали в лимфоидных, лейкемических, Г-лимфобластоидных и миелоидных лейкемических линиях клеток человека, инфицированных *M.arginini*, *M.penetrans* и *M.fermentans*. Геномная нестабильность хронически инфицированных микоплазмами клеток, проявляющаяся в разнообразных хромосомных aberrациях, и их пролиферация или отмена апоптоза гипотетически могут привести к малигнизации клеток.

Таким образом, несмотря на значительное количество публикаций, ясность относительно роли урогенитальных микоплазмозов в развитии заболеваний мочеполовой сферы, а

также об уровне инфицированности данными возбудителями отсутствуют [37, 144].

**Характеристика возбудителя.** По современной классификации, микоплазмы относятся к классу Mollicutes, порядку Mycoplasmales, включающему в себя два рода: Mycoplasma (более 100 видов) и Ureaplasma (3 вида и 16 серотипов). Человек является хозяином 16 видов микоплазм, шесть из которых выделяют в УГТ: Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma primatum, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma spermatophilum, Mycoplasma penetrans [22].

В настоящее время известны два биовара уреаплазм – Parvo и T960, которые разделены на 14 сероваров. Последние достижения молекулярной биологии в исследовании ДНК и рибосомальной РНК уреаплазм позволили некоторым авторам (F.Kongetal., 2000) отказаться от классической классификации и разделить все уреаплазмы на два вида – Ureaplasma urealyticum (бывший биовар T960) и Ureaplasma parvum (бывший биовар Parvo). Также были предприняты попытки установить связь между серотипами и формой заболевания (Загребина О.Е., 2001; Кисина В.И. и соавт., 2002). В частности, биовар Parvo был выделен у 81% больных уреаплазмозом, T960 – у 30%, оба биовара – у 6% из 254 обследуемых женщин. Биовар T960 по сравнению с Parvo чаще отмечен при воспалительных заболеваниях органов малого таза и при выкидышах в анамнезе, его выявление оказалось прогностически неблагоприятным для исхода беременности (низкий вес новорожденного, преждевременные роды), а также для более высокой степени резистентности к тетрациклину. Однако, в силу различных обстоятельств, подтвердить на практике связь между серотипами и формами заболевания пока не удалось [22].

Среди микоплазм, вызывающих поражение мочеполовой сферы, наименее изучена M.genitalium. Согласно современной таксономии, микоплазмы относятся к отделу Tenericutes царства Procaryotae. Отдел Tenericutes представлен одним классом Mollicutes, в состав которого входят:

- порядок *Mycoplasmatales*, включающий семейства *Mycoplasmataceae* (род *Mycoplasma* и род *Ureaplasma*) и *Spiroplasmataceae* (род *Spiroplasma*);
- порядок *Acholeplasmatales*, включающий семейство *Acholeplasmataceae* (род *Acholeplasma*);
- порядок *Anaeroplasmatales*, включающий семейство *Anaeroplasmataceae* (род *Anaeroplasma*, род *Astaeroplasma*, род *Termoplasma*).

Микоплазмы – свободно живущие прокариоты без клеточной стенки, которую они не способны образовывать из-за отсутствия собственных ферментов, участвующих в синтезе ее компонентов. Функцию клеточной стенки выполняет трехслойная цитоплазматическая мембрана, поэтому микроорганизмы осмотически неустойчивы и проявляют пластичность и разнообразие форм. Микоплазмы имеют минимальное количество органелл. Благодаря отсутствию ригидной клеточной стенки, микроорганизмы способны проходить через поры диаметром до 0,22 мкм, резистентны к различным агентам (антибиотикам, в том числе пенициллину и его производным), подавляющим синтез клеточной стенки. Отсутствие клеточной стенки и ее предшественников сближает микоплазмы с L-формами бактерий [22].

По своим размерам (0,1–0,45 мкм) микоплазмы приближаются к крупным вирусам, но так же, как и бактерии, содержат обе нуклеиновые кислоты – ДНК и РНК, и поэтому некоторые авторы рассматривают их как переходную ступень от примитивных микроорганизмов, вирусов, к одноклеточным. Сторонники другой теории придерживаются мнения, что микоплазмы представляют собой регрессивную ветвь эволюции определенных грамположительных бактерий. Они имеют наименьший для прокариот размер генома, что обуславливает высокие требования к условиям их культивирования [11, 154].

На плотной питательной среде они образуют мелкие колонии с центром, который плотно врастает в агар, и светлой периферией. Поверхностную часть обычно составляют крупные клетки, а центральную – мелкие. При световой микроскопии с окраской по Романовскому-Гимза видны полиморфные клетки молликутов: глобулы, зерна, нити. Жизнен-



ный цикл и метаболизм напрямую зависит от клетки-хозяина, с которой данные возбудители тесно связаны. Деление микоплазм напоминает аналогичный процесс у бактерий, однако из-за отсутствия клеточной стенки процесс деления цитоплазмы значительно отстает от процесса репликации генома и приводит к появлению многоядерных форм, способных образовывать псевдомицелий. Цикл развития занимает около 6 суток [155].

В настоящее время во многом благодаря развитию ДНК-диагностики получены данные о ее распространенности (Гамзаев Ф.Ш., 1998), причем установлено наличие *M.genitalium* у высокой доли больных с уретритами (22,4%) по сравнению с *U.urealyticum* (29,3%) и *M.hominis* (19,2%), что отличается от данных зарубежных авторов, считающих, что этот процент не превышает 10 (5–7%). Видимо, это связано с качеством тест-систем для ПЦР-диагностики и с особенностями контингента обследуемых [112].

Для диагностических целей культуральные методы выделения этого вида микоплазм непригодны, поэтому используют ПЦР. В связи с тем, что *M.genitalium* трудно культивируется, данные об этиологической роли этого микроорганизма в развитии воспалительных заболеваний УГТ как женщин, так и мужчин стали накапливаться только после разработки молекулярно-биологических методов, основанных на ПЦР. Применение ПЦР позволило получить доказательства того, что *M.genitalium* – это возбудитель, передаваемый половым путем, способный индуцировать ряд заболеваний репродуктивного тракта у мужчин и женщин.

Микоплазмы и уреоплазмы обладают рядом свойств, уникальных для прокариот, затрудняющих их выявление и интерпретацию результатов исследования данных микроорганизмов в тех или иных участках мочеполового тракта мужчин, женщин и детей [22, 39]:

- отсутствие клеточной стенки и ее предшественников, обуславливающих пластичность, полиморфизм, высокую осмотическую чувствительность, резистентность к химическим агентам и препаратам, ингибирующих синтез клеточной стенки (Овчинников Н.М., Делекторский В.В., 1986; Раков-

ская И.В., Вульфович Ю.В., 1995; Дмитриев Г.А., 2003; Самцов А.В., Сухарев А.В., 2003);

- чрезвычайно малые размеры генома, составляющего 1/16 генома кишечной палочки и 1/10 – риккетсий, и едва достаточным для простого воспроизводства;

- низкое соотношением Г + Ц пар ДНК (23–30 моль%);

- способность паразитировать (персистировать) на мембранах клеток эукариот.

Таким образом, отсутствие патогномоничных признаков в течении микоуреаплазменной инфекции, одновременное вовлечение в инфекционный процесс в мочеполовой системе других патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, особенности иммунного статуса, а также недостаточность, в отличие от облигатнопатогенных возбудителей ИППП, обнаружения искомого объекта требуют использования при лабораторной диагностике количественных критериев оценки клинического материала.

### ***Методы лабораторной диагностики урогенитальных микоплазмозов***

Показаниями для обследования на *M.genitalium* являются:

- клинические и/или лабораторные признаки воспалительного процесса органов УГТ (уретрит, вагинит, цистит, цервицит, ВЗОМТ, пиелонефрит, воспаление предстательной железы и др.);

- выявление *M.genitalium* у полового партнера;

- смена полового партнера при отсутствии использования барьерных методов контрацепции;

- предгравидарное обследование половых партнеров;

- обследование женщин во время беременности;

- предстоящие оперативные (инвазивные) манипуляции на органах малого таза с высоким риском развития инфекционных осложнений;

- наличие отягощенного акушерского или гинекологического анамнеза (невынашивание беременности, перинатальные потери, бесплодие и др.);

- при выявлении других возбудителей ИППП.

Показаниями для обследования на *U.urealyticum* и *M.hominis* являются:

- клинические и/или лабораторные признаки воспалительного процесса органов УГТ (уретрит, простатит, цистит, цервицит, ВЗОМТ, эрозия шейки матки, пиелонефрит, вагинит и др.);

- рецидивирующие патологические процессы, связанные с нарушением баланса вагинального биотопа (БВ);

- предгравидарное обследование половых партнеров;

- предстоящие оперативные (инвазивные) манипуляции на органах малого таза с высоким риском развития инфекционных осложнений;

- наличие отягощенного акушерского или гинекологического анамнеза (невынашивание беременности, перинатальные потери, бесплодие);

- возможность инфицирования плода при осложненном течении беременности.

Для качественного проведения лабораторной диагностики решающее значение имеет правильное получение клинического материала для исследования от пациента. В случае несоблюдения основных правил получения образцов для исследования повышается вероятность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов [39]. Для получения достоверных результатов лабораторных исследований для идентификации генитальных микоплазм необходимо соблюдение ряда требований, к которым относятся:

- сроки получения клинического материала с учетом применения антибактериальных препаратов (до начала лечения или не ранее чем через 1 месяц после окончания антибактериальной терапии);

- получение образцов клинического материала из очагов максимальной концентрации возбудителя (с учетом пола и возраста пациента);

- получение клинического материала из уретры не ранее чем через 3 часа после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений – через 15–20 мин. после мочеиспускания;

- получение клинического материала из цервикального канала и влагалища перед менструацией или через 1–2 дня после ее окончания;

- получение клинического материала в достаточном для лабораторных исследований объеме;

- максимальное соблюдение условий получения клинического материала, предотвращающих возможную его контаминацию резидентной микрофлорой УГТ;

- соблюдение условий герметичности, стерильности и целостности образцов клинического материала в процессе его транспортировки в лабораторию.

Клинический материал для лабораторных исследований получают:

- у мужчин: из уретры, по показаниям – из предстательной железы, возможно исследование эякулята и первой порции утренней мочи;

- у женщин: из уретры, влагалища и цервикального канала;

- у детей и лиц женского пола, не имевших в анамнезе половых контактов с пенетрацией: из уретры (при возможности), влагалища, при осмотре с использованием детских гинекологических зеркал и при проведении вагиноскопии – из цервикального канала.

- у лиц женского пола, перенесших гистерэктомию: из уретры, боковых сводов влагалища.

К основным методам выявления мико- и уреоплазм следует отнести [39, 171]:

- микроскопию;
- реакцию иммунофлюоресценции;
- культуральное исследование;
- серологические методы;
- молекулярно-биологические методы.

В силу особенностей строения клеточной стенки микоуреоплазмы не могут быть обнаружены при обычной световой микроскопии мазка, окрашенного по Граму или анилиновыми красителями. Однако проведение микроскопии, безусловно, оказывается полезным в плане получения информации о присутствии (или отсутствии) облигатных патогенов. Микроскопическое исследование клинического материала из уретры, влагалища и цервикального канала проводится с целью:

- оценки состояния эпителия уретры, влагалища, цервикального канала;

- оценки степени лейкоцитарной реакции;

- исключения сопутствующих ИППП;

- оценки состояния микробиоценоза влагалища.

Диагностическими критериями, подтверждающими наличие уретрита у мужчин, являются:

- обнаружение 5 полиморфноядерных лейкоцитов и более в поле зрения в мазках из уретры при просмотре более 5 полей зрения (увеличение микроскопа 1000);

- обнаружение 10 лейкоцитов и более в осадке первой порции мочи (увеличение микроскопа 400).

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие уретрита у женщин, является обнаружение 10 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в мазках из уретры при просмотре > 5 полей зрения (увеличение микроскопа 1000).

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие вагинита, является соотношение полиморфноядерных лейкоцитов к клеткам плоского эпителия более чем 1 : 1.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие цервицита, является обнаружение 10 полиморфноядерных лейкоцитов и более в поле зрения в мазках из цервикального канала при просмотре более 5 полей зрения (увеличение микроскопа 1000). Для установления диагноза цервицита обязательно наличие клинических признаков воспаления (слизисто-гнойных выделений из цервикального канала), т.е. диагноз может быть установлен при наличии совокупности клинических и лабораторных показателей [39].

С целью идентификации микоплазм можно применять прямую реакцию иммунофлюоресценции, предназначенную для детекции антигенов возбудителя в мазках, соскобах, мазках-отпечатках из цервикального канала, уретры и влагалища. Принцип действия метода основан на реакции антиген-антитело: меченные ФИТЦ антитела против микоплазм специфически соединяются с антигенами, находящимися в фиксированных образцах. При изучении препарата в люминесцентном микроскопе наблюдают флюоресценцию микоплазм в виде отдельных гранул на мембранах клеток. Иссле-

дуремый материал должен содержать значительное количество эпителиальных клеток; в сомнительных случаях исследование необходимо повторить. Микоплазмы светятся ярко-зеленым светом, а желтую или зеленовато-желтую флюоресценцию расценивают как артефакт. Невысокая чувствительность и субъективность оценки данного метода ограничивают его применение с диагностической целью. В связи с чем, прямую реакцию иммунофлюоресценции можно использовать лишь в качестве скрининговых тестов, и полученные результаты всегда следует сопоставлять с клиническими и другими лабораторными данными (культуральными или молекулярно-биологическими).

Серологические методы (ИФА), широко распространенные для верификации возбудителей других ИППП, в последнее время начали применять и для выявления микоуреаплазмоза. Существенным недостатком перечисленных тестов является тот факт, что гуморальные антитела к *M. hominis* и *U. urealyticum* могут присутствовать у клинически здоровых лиц, а инфицирование людей *U. urealyticum* не всегда сопровождается повышением уровня антител, поэтому методы серологического выявления специфических антител эффективны лишь в определенных, как правило, острых случаях. Только выявление нарастания титра антител не менее чем в 4 раза может служить диагностически важным критерием. В большинстве случаев серологические исследования не позволяют четко интерпретировать полученные результаты. Это объясняется высокой антигенной разнородностью возбудителя. К тому же у микоплазм, лишенных клеточной стенки, отсутствуют достаточно выраженные антигенные детерминанты, следствием чего является слабая стимуляция антителообразования, поэтому анализ серологических данных весьма затруднен. Этим объясняется довольно низкая (62–75%) диагностическая ценность вышеупомянутых тестов [39, 220].

Несмотря на это, обнаружена корреляция между уровнем специфических IgA, IgM, IgG и выделением микоплазм у лиц с негонококковыми уретритами. У женщин с послеродовыми осложнениями, вызванными микоплазмами, отмечалось четырехкратное нарастание титра антител, а у женщин со спонтанными абортами на 2 месяце беременности, наряду

с выделением микоплазм, наблюдались высокие титры антител. Аналогичные данные получены и при моделировании инфекции, вызванной *M. hominis*, на животных. Однако при обследовании женщин, больных сальпингитом, микоплазменная этиология которого доказана бактериологически, лишь у 34% обследованных обнаружено увеличение уровня специфических IgM. При обследовании женщин с сальпингитами и цервицитами у 50% пациенток была выделена *M. hominis*, а четырехкратное нарастание титра антител отмечено лишь у 25% женщин.

С учетом того, что большинство штаммов микоуреаплазм относится к условно-патогенным микробам, положительный результат ИФА не является безусловным основанием к назначению терапии, а сам метод требует дополнительного изучения и сопоставления с клиническими данными и результатами детекции прямыми методами (культуральными или молекулярно-биологическими). Данные методики могут играть лишь определенную роль в эпидемиологических исследованиях, касающихся урогенитальных микоплазм.

Одним из наиболее эффективных методов детекции микоуреаплазм является микробиологическое, или культуральное, исследование. Исследования проводят с материалом из слизистой уретры, сводов влагалища, канала шейки матки, периуретральной области и других подозрительных локализаций, а также с пробами мочи. При транспортировке биоматериал помещают в транспортную среду, приготовленную на той же основе, что и культуральная, не содержащую аргинина, мочевины и других метаболитов, и включающую, с целью предотвращения контаминации, ингибиторы роста сопутствующей микрофлоры [39].

Классический метод выявления генитальных микоплазм – культуральный метод, т.е. посев на питательные среды. Этот метод дает возможность оценить количество микоплазм, которые содержатся в исследуемом материале. У мужчин материалом для исследования являются отделяемое уретры и первая порция мочи, в ряде случаев исследованию подлежат эякулят и секрет простаты. У женщин чаще всего исследуют вагинальные и цервикальные выделения и первую порцию мочи. Материалы из уретры у женщин исследуют ре-

же, так как особенно обильный рост микоплазм происходит при посеве цервикальных и вагинальных выделений. Чтобы избежать высыхания взятых образцов, тампоны, которыми берут материал, погружают в транспортную среду (в ростовую среду для микоплазм или сахарозофосфатный буферный раствор, рН 6,0 – 6,5) [192].

Многие исследователи используют количественные критерии в диагностике, полагая, что концентрация уреоплазм более  $10^4$  микробных тел в 1 мл или 1 г отделяемого имеет диагностическое значение, в то время как более низкие концентрации не должны учитываться, поскольку в таких количествах уреоплазмы могут находиться у здоровых людей. Посев исследуемого материала обычно производят на плотную и в жидкую питательные среды, при этом желательно использовать два образца сред для каждого клинического материала. Одновременно производят посев на среды с разведениями антибиотиков для определения чувствительности к ним [38, 170].

Наличие у уреоплазмы фермента уреазы позволило использовать для детекции продуктов расщепления мочевины чувствительный цветной тест с индикатором феноловым красным (индикатор Кларка). При росте *U. urealyticum* цвет среды изменяется от желтого к красному без помутнения раствора и выпадения осадка. Широко используемая среда U-9 (Shepard M. и соавт., 1974) позволяет количественно оценить содержание уреоплазм в образцах мочи и уретральных экссудатах.

За предшествующие годы значительно усовершенствованы питательные среды. Установлено, что для роста микoureоплазм необходимы холестерин, жирные кислоты, фосфолипиды, глико- и фосфогликолипиды, содержащиеся в лошадиной сыворотке (Раковская И.В., Вульфович Ю.В., 1995; Дмитриев Г.А., 2003).

Для выращивания микоплазм требуется высокое содержание холестерина и предшественников синтеза нуклеиновых кислот в питательной среде. В качестве источника холестерина в питательные среды для микоплазм вводят нативную лошадиную сыворотку в объеме 20%. Как источник предшественников синтеза нуклеиновых кислот используют



дрожжевой экстракт из пекарских дрожжей, его вносят в среду в объеме 10%.

В качестве основы питательной среды можно использовать триптические перевары сердечной мышцы крупного рогатого скота, инфузы из этого же материала, а также триптиказосоевый бульон или настойный бульон из плаценты и плотную среду на этой же основе [39].

К жидкой части основы добавляют 1% ферментативного пептона (триптона), 0,5% NaCl, устанавливают pH 7,4 для выращивания *M.hominis* и 6,0 – для *U.urealyticum*. Для плотных питательных сред добавляют 2% агар-агара. Среды стерилизуют в автоклаве и к стерилизованной среде перед посевом в нее исследуемого материала добавляют лошадиную сыворотку и дрожжевой экстракт. Для подавления бактериальной флоры, содержащейся в биологическом материале, в среду вводят ацетат таллия в конечной концентрации 1:2000 и пенициллин – 1000 ед/мл.

Так как микоплазмы лучше растут в первой генерации в жидких питательных средах, то конструируют жидкие дифференциально-диагностические среды: для выделения *M.hominis* – с добавлением 0,1% L-аргинина, для *U.urealyticum* – 0,1% мочевины. В эти среды вводят индикатор – феноловый красный в концентрации 0,002%, по изменению цвета которого судят о разложении аргинина или мочевины с образованием аммиака и ощелачиванием среды. Желто-красный цвет среды переходит в лиловый вследствие ферментативной активности растущих микоплазм. Можно использовать серийные разведения исследуемого материала в лунках панели или в рядах пробирок для определения концентрации микоплазм в материале [39].

Данный подход использован в коммерческих наборах Sanofi, BioMerieux (Франция). Рост микоплазм в жидких средах необходимо подтвердить высевом на плотные среды, при этом учитывать быструю гибель уреоплазм в щелочной среде. Для посева на плотную питательную среду оптимальным является время начала изменения цвета среды. В современных условиях для поддержания pH среды для уреоплазм используют HEPES – буфер 0,05M [39].

Рост колоний *M.hominis* появляется через 24–48 ч в виде характерных колоний с плотным центром и кружевной периферией – «яичница-глазунья». Невооруженным глазом колонии не видны и плохо различимы. Рост колоний на плотной среде рассматривают при малом увеличении микроскопа (x60). Для *U.urealyticum* характерно образование очень мелких колоний на агаре и часто сливной рост. Для лучшей их визуализации к плотной среде добавляют мочевины и индикатор ее разложения –  $MnSO_4$ . Колонии *U.urealyticum* окрашиваются на этой среде в коричневый цвет. Определение антигенов микоплазм, т.е. серологическое подтверждение видовой принадлежности выделенной культуры, в обычной практике не производится, хотя это возможно путем эпифлюоресценции – нанесения специфических люминесцирующих антител на поверхность плотной питательной среды и просмотр под малым увеличением в люминесцентном микроскопе.

Для определения чувствительности выделенной культуры к антибиотикам используют метод разведений в жидкой среде. При этом, как правило, берутся пограничные для данного антибиотика концентрации. Пробирки с агрининовым бульоном (для *M.hominis*) или бульоном с мочевиной (для *U.urealyticum*), содержащие 2–3 концентрации выбранного антибиотика, засевают испытуемой культурой. Отсутствие роста свидетельствует о чувствительности микроорганизма к данному препарату, появление роста в пробирке с меньшей концентрацией антибиотика свидетельствует об умеренной устойчивости культуры, а рост во всех пробирках – о ее устойчивости. Основным недостатком такого метода определения антибиотикорезистентности является его высокая трудоемкость при абсолютно низкой стандартности исследования. Указанный недостаток может быть устранен при использовании коммерческих тест-систем для определения чувствительности микоплазм к антибиотикам. Так, тест-система *Mycoplasma 1ST* (BioMérieux, Франция) позволяет определить чувствительность к 6 препаратам – тетрациклину, доксициклину, эритромицину, джозамицину, офлоксацину по двум контрольным точкам и к пристиномицину – по одной точке. Тест-система *S.I.R. Mycoplasma* (Diagnostics Pasteur, Франция) предназначена для определения чувствительности к 8

антибиотикам – доксициклину, миноциклину, лимециклину, джозамицину, эритромицину, клиндамицину, пристинамицину и офлоксацину. В первой из названных систем процессы первичного выделения и определения антибиотикорезистентности совмещены, что приводит к неоправданным затратам в случае отрицательного исследования, однако такая стратегия позволяет при положительном результате выдать окончательный ответ на 1–2 суток раньше, чем при использовании второй тест-системы [39, 217].

Таким образом, с учетом структурно-функциональных особенностей микоуреаплазм культуральную диагностику, включая количественный учет результата и определение чувствительности к антибиотикам, следует считать важным компонентом процесса обследования пациентов.

С внедрением в практику молекулярно-биологических методов лабораторных исследований появилась возможность повысить уровень соответствия лабораторной диагностики современным требованиям, направленным на достижение эффективного результата лечения. Среди достоинств методов амплификации нуклеиновых кислот – высокая аналитическая и, как следствие, – диагностическая чувствительность, высокая специфичность, универсальность технологии для разных микроорганизмов, позволяющая унифицировать лабораторные исследования.

Использование методов ПЦР упрощает лабораторную диагностику, однако при высокой чувствительности ПЦР и других генных методик они не могут дать ответ о количестве уреаплазм в клиническом образце, а регистрируют только наличие генетического материала уреаплазм. Лишь ПЦР в реальном времени обеспечивает количественное определение копий ДНК микоплазм или уреаплазм в материале [39].

С тех пор как были разработаны первые ПЦР-тесты для выявления ДНК *M.genitalium*, в литературе описаны еще около 10 ПЦР-диагностикумов. В 2002 г. было опубликовано первое исследование, в котором для анализа ДНК *M.genitalium* применен метод ПЦР в реальном времени. Данная технология позволяет регистрировать накопление специфического продукта амплификации непосредственно в процессе реакции, в режиме реального времени, что существенно

сокращает продолжительность анализа и снижает риск контаминации. Кроме того, методология ПЦР в реальном времени позволяет проводить количественную оценку исследуемой мишени в пробе.

Применение ДНК-зондирования оказалось успешным для обнаружения микоплазм в клиническом материале и позволило повысить частоту их выявления по сравнению с культуральным исследованием, причем устранив риск перекрестных реакций. Высококчувствительным является метод ДНК/РНК блот-гибридизации с синтетическими олигонуклеотидами, комплементарными вариабельным участкам молекулы 16S РНК. Разработаны генные зонды с использованием рекомбинантных плазмид, видоспецифичных для *M. hominis*, а также универсальный зонд с использованием плазмиды *M. genitalium* 16, позволяющий выявить как микробную, так и микоплазменную флору (Борхсениус С.Н. и соавт., 1987).

Разработаны тест-системы для мультиплексной ПЦР, позволяющие одновременно определять в одном клиническом образце несколько возбудителей (*M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* и *S. trachomatis*), что позволит установить истинную роль микоплазменной инфекции при патологии УГТ, а также распространенность микоплазмоза среди населения.

В качестве альтернативы ПЦР для выявления *M. genitalium* предложен тест на основе метода транскрипционно-опосредованной амплификации. Мишенью является рибосомная РНК – молекула, присутствующая в количестве нескольких тысяч копий на одну клетку, что обеспечивает высокую чувствительность метода. К тому же, автоматизация большинства этапов технологии ТМА позволяет одновременно проводить анализ большого числа проб [134].

Модификация метода ПЦР – «ПЦР в реальном времени» позволяет не только оценить количественное содержание микроорганизмов в клиническом материале, но и обеспечивает возможность одновременной идентификации нескольких возбудителей (multiplex-ПЦР), при этом время получения результата занимает всего несколько часов с возможностью автоматизации процесса [39].

Перспективной является реакция транскрипционной амплификации, в частности NASBA-Real-time, характеризующаяся возможностью адекватно оценивать наличие жизнеспособных микроорганизмов, что особо важно при контроле результатов лечения и в случае получения противоречивых результатов различных методов лабораторных исследований. Реакция NASBA-Real-Time может являться референтным тестом. Однако перечисленные МАНК в настоящее время чаще применяются в научных, а не в практических целях [39].

Проведенный анализ позволяет заключить, что комплекс лабораторных методов достаточно эффективен для диагностики урогенитальных микоплазмозов. Вместе с тем, в каждом случае целесообразен дифференцированный подход. ПЦР-диагностика является оптимальной методикой для оперативного и ретроспективного анализа распространенности данной инфекции на отдельных территориях. Кроме того, методы амплификации нуклеиновых кислот являются единственным инструментом диагностики инфекций, вызываемых *M.genitalium*. В случаях же упорно рецидивирующей инфекции, плохо поддающейся лечению обычно используемыми препаратами, либо в случаях смешанной инфекции обследование следует проводить культуральным количественным методом с определением чувствительности выделенных штаммов.

*Клинический протокол диагностики пациентов с урогенитальным микоплазмозом в РБ (приложение к приказу МЗ РБ № 1020 от 29.10.2009 г.) представлен в таблице 31 [68].*

Таблица 31 – Клинический протокол диагностики пациентов с урогенитальным микоплазмозом [68]

ЛПУ	Обязательная	Дополнительная (по показаниям)
В условиях поликлиники	<p>Физикальный осмотр. Исследование крови на антитела к <i>T.pallidum</i>. ИФА-ВИЧ. ИФА-HBS антиген, ИФА-НСV. Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов. МАНК на <i>M.genitalium</i>. Бактериологическое исследование отделяемого мочеполовых органов на <i>N.gonorrhoeae</i>. Исследование секрета предстательной железы.</p>	<p>Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов. Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов). УЗИ органов малого таза. Консультация врача акушера-гинеколога (врача-уролога). Общий анализ крови. Общий анализ мочи. Флюорография.</p>
В условиях стационара	<p>Физикальный осмотр. Исследование крови на антитела к <i>T.pallidum</i>. ИФА-ВИЧ. ИФА-HBS антиген, ИФА-НСV. Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов. МАНК на <i>M.genitalium</i>. Бактериологическое исследование отделяемого мочеполовых органов на <i>N.gonorrhoeae</i>. Общий анализ крови. Общий анализ мочи. Флюорография.</p>	<p>Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов. Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов). УЗИ органов малого таза Консультация врача акушера-гинеколога (врача-уролога). Исследование секрета предстательной железы.</p>

## 5.5 Генитальный герпес

Герпес – распространенная во всем мире инфекция, приобретающая в последние годы в ряде развитых стран характер эпидемии. По весьма неполным сведениям, речь идет о десятках миллионов первичных случаев инфицирования в год [2, 101, 116].

**Характеристика возбудителя.** Герпес-вирусы (Herpesviridae) представлены структурно-однородной группой крупных вирусов, патогенных для человека и животных. Этим вирусам свойственна общая способность вызывать персистирующую инфекцию, протекающую латентно [12].

Семейство герпес-вирусов включает 8 типов ДНК-содержащих (двухнитевых) вирусов:

- ВПГ-1 – Herpes simplex virus I (HSV-I)
- ВПГ-2 – Herpes simplex virus II (HSV-II)
- Вирус Varicella Zoster (VZ) – вирус герпеса человека 3 (ВГЧ-3)
- Цитомегаловирус (ЦМВ), Cytomegalovirus, Cytomegalovirus hominis (ВГЧ-4)
- Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), Epstein-Barr Virus (EBV), (ВГЧ-5)
- Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) – Human Herpes Virus 6 type (HHV-6)
- Вирус герпеса человека 7 типа (ВГЧ-7) – Human Herpes Virus 7 type (HHV-7)
- Вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8) – Human Herpes Virus 8 type (HHV-8)

Вирус простого герпеса содержит два серовара: ВПГ-1 и ВПГ-2 (HSV-I и HSV-II). ВПГ выделяют из образцов многих локализаций, включая кожу, слизистые оболочки, ткани, кровь, спинномозговую жидкость (СМЖ). Отмечена тенденция для ВПГ-1 вызывать орофарингеальные заболевания, а ВПГ-2 – заболевания урогенитальной сферы [175].

Оба серовара ВПГ могут инфицировать различные органы и вызывать разнообразные клинические проявления. Первичное инфицирование, как правило, бессимптомное или проявляется на месте проникновения вируса (вокруг рта, области гениталий) лимфаденопатией, дизурией, гиперемией.

Генитальный герпес в подавляющем большинстве (около 85%) случаев вызывает ВПГ-2, а орально-лабиальный герпес – ВПГ-1. Частота рецидивов выше при инфекции ВПГ-2. Имея общий группоспецифический нуклеокапсидный антиген, они отличаются типоспецифическими антигенами, которые связаны как с нуклеокапсидом, так и с липопротеиновой оболочкой. В связи с этим ВПГ-1 и ВПГ-2 несколько различаются вирулентностью и патогенностью. Однако цитопатический эффект данной инфекции, являющийся итогом размножения возбудителя, морфологически и клинически неразличим при обоих типах вируса.

Одно из наиболее серьезных последствий генитального герпеса – неонатальный герпес после передачи вируса от матери ребенку во время прохождения плода через родовые пути [19].

По структуре герпес-вирусы представляют собой икосаэдрические нуклеокапсиды с двухнитевой ДНК, покрытые белковой оболочкой, двухслойной внешней оболочкой и гликопротеиновыми шипами. Размер вириона ВПГ равен 120–300 нм, а вирусный геном упакован в капсид, состоящий из 162 капсомеров [19, 56].

Вирион состоит из 4 основных структурных элементов: сердцевины, содержащей линейную двухцепочную ДНК и имеющей форму тора; капсида, окружающего сердцевину и включающего 162 капсомера; тегумеита, расположенного между капсидом и оболочкой вириона; трехслойной оболочки, содержащей многочисленные выросты или шипы [12].

Жизненный цикл ВПГ при продуктивной форме инфекционного процесса занимает около 24 часов и состоит из строго определенной последовательности: прикрепление вируса к клетке-мишени, «раздевание» вирионов, пенетрация вируса в клетку, экспрессия вирусного генома, транскрипция вирусной ДНК, сборка нуклеокапсидов и упаковка вирусной ДНК, выход новых вирионов из клетки. Синтез вирусной ДНК в основном зависит от клеточных систем репликации ДНК, однако в этом процессе участвуют и сами вирусы, содержащие ДНК-полимеразу, тимидинкиназу и другие ферменты [24].



Цикл репродукции ВПГ происходит в пораженных им клетках и представляет сложный процесс. Вначале увеличиваются размеры ядрышек, которые перемещаются к ядерной мембране и распадаются. Ядерный хроматин уплотняется и скапливается у ядерной мембраны. На поздних стадиях инфекции ядро становится искривленным и многодольчатым, наблюдается утолщение ядерной и цитоплазматической мембран. Для герпесвирусной инфекции характерно округление клеток и их склеивание, а также слияние клеточных мембран с образованием поликариоцитов. Специфические структурные нарушения в инфицированных клетках, рассмотренные выше, могут служить одним из диагностических тестов при анализе материалов от больного [50, 92].

После завершения размножения вируса инфицированные клетки становятся гигантскими многокамерными, и при этом теряют свою жизнеспособность. Это ведет к развитию баллонизирующей дистрофии верхних слоев эпидермиса, исходом которой является образование многокамерных пузырьков. К типичному морфологическому признаку герпесвирусного поражения относится также наличие в баллонизирующих клетках внутриядерных включений – эозинофильных телец [50].

Физико-химическая характеристика ВПГ изучена достаточно полно. Вирус термолабилен, он инактивируется при 50–52°C в течение 30 мин. При 37°C наступает инактивация вируса в течение 10 ч. При изучении различных факторов, влияющих на термостабильность вируса, показано, что при добавлении в среду  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  увеличивается термостабильность, а при добавлении  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  и  $\text{KCl}$  – она резко уменьшается. Вирус, ресуспендированный в водной среде, содержащей аминокислоты или белок, более стабилен. Наибольшая термостабильность вируса наблюдается при pH – 6,5–6,9 [12].

Вирус также устойчив к воздействию низких температур. При окружающей температуре -70°C он может длительно сохраняться. Вирус устойчив при 4°C в 5% растворе глицерина. Вирус хорошо лиофилизируется в присутствии фрагментов ткани и при этом может сохраняться годами. ВПГ высокочувствителен к действию эфира, что связано с

наличием липидов в оболочке; устойчив к действию ультразвука, а также к повторному замораживанию и оттаиванию [56].

Облучение ультрафиолетовыми и рентгеновскими лучами, а также фотодинамическое воздействие красок может разрушить вирус даже при небольших дозах воздействия. Спирт, органические растворители, детергенты, протеолитические ферменты, фосфатаза и желчь являются сильными инактиваторами. При хранении при температуре  $-24^{\circ}\text{C}$  вирус сохраняется в течение длительного времени (от 1 года до 2 лет). Он хорошо сохраняется также в тканях животных в 50% растворе глицерина [12].

Первичное инфицирование ВПГ обычно наблюдается у детей в возрасте 2–5 лет. Это связано с исчезновением или резким уменьшением в этом возрасте пассивно переданных от матери антител к возбудителю, что делает организм восприимчивым к заражению вирусом [50, 85].

В большинстве случаев первичное инфицирование ребенка протекает без клинической симптоматики. Лишь у 10–15% детей наблюдаются выпаженные проявления болезни – первичный простой герпес. В редких случаях он развивается у взрослых, не имевших в прошлом контакта с вирусом герпеса. После инокуляции возбудителя в кожу или слизистые независимо от клинического исхода развивается вирусемия. Распространение ВПГ в организме происходит лимфогематогенным и/или нейrogenным путем. Вирус достигает сенсорных паравертебральных ганглиев, где, перейдя в латентное состояние, он и персистирует пожизненно. Результатом первичного инфицирования является появление в сыворотке крови вирус-нейтрализующих и комплемент-связывающих антител к ВПГ. Появляясь уже к 4–7 дню после заражения, они достигают своих максимальных показателей через 2–3 недели и сохраняются на достаточно высоком уровне в дальнейшем [24, 85].

Последующее течение вирусного процесса может иметь несколько вариантов. Определяющим является активность ВПГ в организме. Если контроль со стороны системы иммунитета за латентным состоянием вируса достаточен, клинические проявления инфекции отсутствуют, если же

возникает сбой иммунной защиты и возбудитель получает возможность к активации и репликации, развивается обострение заболевания – рецидивирующий простой герпес. У части больных при отсутствии клинических проявлений герпеса происходит активное выделение ВПГ с биологическими секретами – асимптомный герпес, которому принадлежит важная роль в инфицировании контактных лиц [85].

Таким образом, ВПГ обладает свойствами как острой инфекции, так и возбудителя с хроническим персистирующим течением. Это, в свою очередь, диктует необходимость дифференцированного подхода к ведению больных [12, 102].

Инкубационный период герпетической инфекции, как правило, составляет от 2 до 12 дней. Первичная инфекция обычно протекает субклинически [24].

К основным клиническим формам герпетической инфекции относят [30]:

- генитальный герпес;
- герпетические поражения слизистых оболочек полости рта;
- генерализованный герпес;
- герпетические поражения кожи;
- герпес новорожденных;
- острые респираторные заболевания;
- энцефалиты и менингоэнцефалиты;
- висцеральные формы: гепатит, пневмонию и др.;
- герпетические поражения глаз;
- герпес у ВИЧ-инфицированных.

Клинические проявления различных форм заболевания, выделяемых на основании характерной симптоматики, широко известны и рассмотрены в многочисленных учебных пособиях, монографиях и руководствах. По клинкоморфологическим проявлениям генитальный герпес подразделяется на 4 типа [30, 87]:

- ✓ первый клинический эпизод первичного герпеса (первичный герпес);
- ✓ первый клинический эпизод при существующем герпесе (начальный герпес);
- ✓ рецидивирующий герпес;
- ✓ бессимптомный герпес.

Для подтверждения диагноза, определения прогноза и назначения адекватной терапии герпетической инфекции необходимо использовать лабораторные методы диагностики [87].

**Методы лабораторной диагностики генитального герпеса.** ВПГ является одним из немногих вирусов, для выявления этиологической роли которого при инфекционных заболеваниях используются все лабораторные диагностические реакции – от цитологических исследований до молекулярно-биологических методов верификации. Важное значение данного вируса в патологии человека – это его возможная ассоциация с некоторыми формами рака у людей (в т.ч. рак шейки матки), а также использование в современной клинической практике химиотерапевтических средств [12, 56].

В конце прошлого века вирусологические исследования позволили обнаружить в эякуляте человека различные вирусы, в т.ч. ВПГ. Поскольку решение вопроса о возможности инфицирования сперматозоидов человека вирусами непосредственно связано с механизмами репродукции, развитие научно-прикладных, в т.ч. диагностических методологий в этой области весьма актуально.

Материалом для выделения вируса с целью диагностики герпетического заболевания может служить содержимое герпетических пузырьков, слюна, кровь, спинномозговая жидкость, биоптаты шейки матки, цервикальный секрет, уретральные пробы, эякулят, соскобы с роговой оболочки и жидкости из передней камеры глаза, кровь, спинномозговая жидкость, слюна, фекалии, кусочки мозга и печени, взятые на био- или аутопсию. При необходимости для исследования следует брать кусочки мозга из тех мест, где чаще всего локализуются герпетические поражения: височная, теменная и лобная доли [12, 56].

С наибольшей вероятностью вирус герпеса можно выделить из содержимого пузырьков после их вскрытия. Материал отбирается капилляром или шприцем. В ряде случаев пузырьная жидкость собирается предварительно смоченным тампоном. Затем тампон помещают на питательную среду и обжимают о стенки пробирки (флакона). Аналогично заби-

рают материал со слизистых поверхностей (урогенитальный тракт, конъюнктива и т.д.). При взятии проб из уретры тампон вводят на 2 см внутрь и совершают им вращательные движения, после чего осторожно извлекают и помещают в транспортную среду [100].

В некоторых случаях используются попытки выделения вируса из соскобов с роговой оболочки и жидкости из передней камеры глаза, крови, слюны, фекалий, мочи, из смывов, отделяемого разных органов, кусочков органов и тканей, взятых при биопсии или вскрытии. При подозрении на герпетический энцефалит рекомендуется даже использовать материал, полученный при биопсии лобно-височной доли (E.Lyckeetal., 1989). Лучшие результаты по выделению ВПГ от больных получены при использовании для заражения вирусосодержащих материалов в первые часы после их получения [12, 56].

Лабораторная диагностика заболеваний, вызванных ВПГ, включает комплекс методологических подходов, цель которых состоит в обнаружении маркеров герпесвирусной инфекции. К ним относятся: геном вируса, вирусные белки (антигены), инфекционные вирусные частицы, цитопатогенное действие на клетки, специфический иммунный ответ организма больного (его антитела) [19, 56].

Методы лабораторной диагностики герпетической инфекции условно можно разделить на культуральные и некультуральные. Поскольку выделение вируса – сложная техническая задача, при рутинных исследованиях применяют, главным образом, некультуральные методы лабораторной диагностики: методы окраски с прямым (микроскопическим) исследованием биопроб, иммунологические методы – иммунофлюоресценцию и иммуноферментный анализ, ДНК-гибридизацию, ПЦР-анализ, а также определение сывороточных антител к ВПГ [2, 19].

Среди наиболее эффективных лабораторных тестов, используемых для диагностики герпетической инфекции, следует отметить молекулярно-биологические; культуральные; серологические, в т.ч. иммуноферментный анализ, или иммунофлюоресцентные; микроскопию окрашенных мазков, а также кольпоскопические исследования, которыми при ма-

нифестных проявлениях можно подтвердить герпетическую инфекцию (таблица 32).

Таблица 32 – Лабораторная диагностика герпетической инфекции

Название метода	Преимущества	Недостатки	Примечание
<b>Прямые методы верификации:</b>			
Культуральные исследования.	Высококочувствительный и специфический.	Длителен (до 5–7 дней), необходимо дополнительно изучать цитопатическое действие ВПГ и идентифицировать ВПГ-1 и ВПГ-2.	Применяют в научных целях.
Молекулярно-биологические исследования (ПЦР-анализ).	Высококочувствительный и специфический, возможности типирования ВПГ-1 и ВПГ-2.	Дорогостоящий, сложен.	Необходимо контролировать развитие перекрестной контаминации.
Прямая иммунофлюоресценция.	Высокая специфичность, невысокая стоимость.	Недостаточно высокая чувствительность и пропускная способность.	
Цитологическое исследование (окрашенные препараты).	Простота, невысокая стоимость	Низкая чувствительность, сложность дифференциальной диагностики с другими вирусными инфекциями.	Метод субъективен, требует высокой квалификации.
Иммуноферментный анализ (ИФА–антиген).	Высокие специфичность и скорость постановки, невысокая стоимость.	Недостаточно высокая чувствительность, отсутствие возможности типирования вируса.	Необходимость сопоставления результатов с клиническими проявлениями герпетической инфекции.
<b>Непрямые методы верификации:</b>			
ИФА–антитела.	-	-	-

**Культуральные исследования.** Получение культуры вируса является наиболее чувствительным методом лабораторной диагностики герпеса, для которого можно использовать различные клеточные линии. Выделение и накопление ВПГ производится:

- на культуре ткани;
- на куриных эмбрионах;
- в организме лабораторных животных.

В настоящее время наиболее широко в повседневной практике при проведении диагностических исследований используют многие индикаторные культуры клеток (например, Vero, Hela, ФЭЧ, ткань роговицы, клетки почки кролика, амнион человека, куриные диплоидные фибробласты и др.). Однако характер поражения клеток, динамика накопления ВПГ в разных культурах отличаются друг от друга. Параллельная инокуляция двух клеточных линий минимизирует частоту неудачных исследований [12, 56].

После соответствующих процедур, достаточно полно представленных многими исследователями, с помощью стереоскопического микроскопа оценивают цитопатический эффект вируса. Время инкубации, необходимое для развития цитопатического действия, зависит от концентрации вируса в клиническом образце: образцы с высоким титром вируса проявляют цитопатическое действие менее чем через 48 ч, а с низкой концентрацией – через 4–6 дней [56].

Другие вирусы также могут проявлять цитопатический эффект. С помощью различных методов – нейтрализации с типоспецифическими антисыворотками, иммунофлюоресценции, гибридизации нуклеиновых кислот – можно подтвердить наличие ВПГ и дифференцировать ВПГ-1 и ВПГ-2. Идентификацию ВПГ рекомендуется проводить при выявлении во время исследования образцов нетипичного цитопатического эффекта при нетипичных клинических проявлениях заболевания, а также в эпидемиологических целях [56].

Наиболее распространены идентификация и типирование ВПГ с помощью иммунофлюоресценции, применяемой для исследования мазков непосредственно из биопрепаратов различных локализаций. Образцы можно транспортировать в вирусной транспортной среде, как для культуры, либо непо-

средственно нанести щеточкой на высушенное стекло, зафиксировать ацетоном и добавить к клеткам флюоресцентно-меченные антитела, специфичные к ВПГ-1 и ВПГ-2 (два стекла). При положительном результате флюоресцентной микроскопии отмечают флюоресценцию, что требует определенных навыков и опыта. Основным ограничением этого метода, широко применяемого на практике, является необходимость иметь в образцах достаточное количество клеток; при этом чувствительность метода прямого выявления ВПГ в генитальных образцах достигает 70–90% [56].

При заражении культуры ткани материал добавляют к монослою клеток по 0,1 мл. Чувствительность метода увеличивается, если перед добавлением материала жидкость над клетками сливают. Для того чтобы вирус адсорбировался на клетках, нужен 1 час. Затем добавляют поддерживающую среду и культуру, ингибируют при 37°C и наблюдают ежедневно под микроскопом. ВПГ вызывает характерные изменения клеток (набухание, округление, для некоторых вирусов характерно образование синцития). Однако эти изменения недостаточно специфичны, существенно отличаются между собой у различных изолятов. Обычно цитопатический эффект ВПГ выявляется через 3 дня, в редких случаях через 7 дней. У 50% проб, содержащих вирус, изменения в клетках отмечают уже через 24 часа после заражения [12, 56].

По данным некоторых исследователей, индикация ВПГ по обнаружению ЦПД в культуре клеток через 24 часа после заражения достигает 42–50%, через 48 часов – 80–82% и через 72 часа – свыше 90%. При этом надо иметь в виду, что получаемый результат во многом зависит как от используемой индикаторной культуры клеток (ее чувствительности, перmissивности для ВПГ), так и от вида исследуемого материала, техники и сроков его взятия у больного от момента заболевания, условий хранения и транспортировки до момента исследования.

Так, экспериментально доказано, что чем раньше от момента появления симптомов взят материал на исследование, тем выше вероятность выделения ВПГ. Спустя 5 дней после их появления вирус редко выделяется из элементов поражений. Например, при обследовании больных с гениталь-



ным герпесом была отмечена следующая частота выделения вируса в зависимости от стадии формирования элемента поражения: на стадии пузырьков ВПГ был выделен в 94% случаев, на стадии эрозий – в 70% и на стадии образования корочек – только в 27% случаев.

Накопление ВПГ возможно при различных способах заражения куриных эмбрионов, чаще вирусосодержащий материал вводят в хорион-аллантаическую оболочку. При заражении куриных эмбрионов через 48–72 часа инкубации при 37°C при наличии ВПГ на хорион-аллантаической оболочке обнаруживают отчетливые очаги поражения в виде бляшек. Как правило, ВПГ 1-го типа вызывает образование мелких бляшек диаметром 0,5 мм, а ВПГ 2-го типа – более крупных. Кроме того, ВПГ 2-го типа вызывает и более тяжелое поражение хорион-аллантаической мембраны [12].

ВПГ могут вызывать инфекционные процессы в организме морских свинок, хомяков, собак, обезьян и крыс. На сегодняшний день изоляция вируса производится в основном с использованием заражения кроликов (интраназально или в роговицу глаза) и мышей-сосунков (интрацеребрально). Данные два способа культивирования являются более трудоемкими, дорогостоящими, затрачивается на выделение ВПГ больше времени, поэтому в диагностических лабораториях практически не используются (В.А. Исаков, 1999).

**Молекулярно-биологические методы.** Для выявления ДНК генома используют полимеразную цепную реакцию ПЦР, заключающуюся в амплификации участка вирусной ДНК. Данный метод обладает особо высокой чувствительностью и специфичностью. При этом для выделения исходной ДНК возбудителя может использоваться любой материал: клетки, биологические жидкости, кусочки тканей и др [134].

В основе данного метода лежит полимеразная реакция с использованием термостабильной полимеразы и праймеров, соответствующих определенным участкам искомой ДНК (Цинзерлинг А.В., 1993; Forman M. et al., 1989; Mariotti M., 1989). В качестве праймеров используют олигонуклеотиды, содержащие обычно около 20 оснований. В процессе амплификации ДНК, основанной на ПЦР, имеется 3 периода, составляющих один цикл. В начале реакции происходит дена-

турация ДНК при температуре 90–95°C. Следующий период – отжиг праймеров на однонитевую ДНК при температуре около 50°C. Синтез в присутствии полимеразы протекает при температуре около 70°C. Продолжительность каждого периода – от 1 до 3 минут. Число циклов обычно колеблется от 20 до 40 (Виноградская Г.Р. и др., 1990). Чувствительность метода позволяет определить одну молекулу искомой ДНК в образцах, содержащих 10 клеток. R.K. Saiki (1985), описывая использование ПЦР для пренатальной диагностики серповидноклеточной анемии, говорит об увеличении копий ДНК в 22000 раз.

К недостаткам метода можно отнести следующее: раннее обнаружение вирусной ДНК не всегда означает дальнейшее развитие клинически выраженной герпетической инфекции; выявление ДНК ВПГ может свидетельствовать о латентном состоянии вируса в организме; отсутствие международной стандартизации тестов, используемых в разных лабораториях; необходимость наличия дорогостоящей аппаратуры и высококвалифицированного персонала.

В большинстве случаев ПЦР требует предварительного биохимического выделения ДНК из исследуемых образцов (Золотарев Ф.Н., 1989). Однако W. Spann (1991) опубликовал работу, посвященную амплификации ДНК вируса при проведении ПЦР непосредственно в клетках. Метод позволяет визуализировать пораженные и интактные клетки в мазках костного мозга и периферической крови при использовании радиоактивной метки [56].

Имеются работы, посвященные выявлению вирусной ДНК методом амплификации (Evans A.S., 1989; Warford A.L. et al., 1989). Полученный при ПЦР амплификат можно верифицировать различными молекулярными методами: гибридизацией с известной последовательностью ДНК, расщеплением амплификата в определенном сайте рестриктазой, секвенированием амплифицированной ДНК (Boehnke M. et al., 1989; Chou S., 1990; Giebel L.V. et al., 1990).

Секвенирование обычно осуществляют методом, предложенным А. Махат и W. Gilbert (1980), или по F. Sanger (1977). Условием для секвенирования, по мнению данных исследователей, является наличие меченой радиоактивной

меткой ДНК, которую последовательно расщепляют в четырех отдельных реакциях, соответствующих каждому из четырех нуклеотидов. Распределение полученных отрезков ДНК в геле при электрофорезе, согласно их длине, позволяет «прочитать» нуклеотидную последовательность исследуемой ДНК (Matsuoka I. et al., 1990; Maxam A. et al., 1980; Sanger F. et al., 1977).

Секвенирование по F. Sanger предусматривает использование меченных радиоактивной меткой трифосфатов и четырех видов терминаторов, в роли которых выступают дидезоксирибонуклеотиды. Проведение четырех параллельных реакций полимеризации, в каждой из которых используется определенный терминатор, дает возможность проследить последовательность нуклеотидов в ДНК (Gyllensten U.B. et al., 1988; Ruger R. et al., 1984; Stoflet E.S. et al., 1988).

ДНК-гибридизация, относящаяся к некультуральным методам определения вирусных белков, для образцов, содержащих низкое количество вирусных частиц или образцов, полученных во время бессимптомной реактивации герпеса, недостаточно чувствительна. Прямая детекция вирусов с помощью ДНК-гибридизации с использованием радио- или биотин-меченных проб по сравнению с другими иммунологическими методами не менее эффективна [56].

Аmplификация выбранных ДНК-последовательностей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) существенно повышает чувствительность обследования пациентов с бессимптомной герпетической инфекцией. В настоящее время существует ряд коммерческих наборов, позволяющих проводить идентификацию ВПГ и типирование ВПГ-1 и ВПГ-2.

***Цитологические и гистологические методы исследования, электронная микроскопия.*** Исследования при помощи световой микроскопии мазков, отпечатков, соскобов, препаратов, приготовленных из отделяемого, смывов из органов крови, материала, полученного при биопсии, являются наиболее доступным, быстрым, дешевым и безопасным для лабораторных работников методом исследования материала при наличии у больного вирусной инфекции.

После нанесения материала на предметное стекло препарат высушивают, фиксируют и окрашивают. Существует

несколько методов окраски для цитологического исследования мазков на ВПГ с предварительной фиксацией 96% этиловым спиртом по Папаниколу (гемотоксилин, фосфорновольфрамовая кислота, оранжевый 9, световой зеленый, бисмарк коричневый и эозин) и по Селлеру – Павловскому (основной фуксин и метиленовый синий), а также с предварительной обработкой Май – Грюльвальдом и нанесением красителя Романовского – Гимза [12].

Материалом для цитологического исследования может служить содержимое везикул, соскоб со дна эрозии, слизистой уретры, стенок влагалища, канала шейки матки.

Полученный инфицированный материал равномерно наносится на обезжиренное (смесью Никифорова) предметное стекло и высушивается на воздухе [56].

#### ***Техника проведения исследований***

Мазок фиксируют 95% этиловым спиртом 30–40 минут и окрашивают:

1. 95% спирт – 10 сек.
2. Дистиллированная вода – 10 сек.
3. Гемотоксилин – 6–8 мин.
4. Промывка дистиллированной водой – 10–15 мин.
5. Эритрозин 0,1% – 30–60 сек.
6. 95% спирт – 2 мин.
7. Абсолютный спирт – 3 мин.
8. Ксилол – 5 мин.

Мазок просматривают в световом микроскопе. При цитологическом исследовании обнаруживаются многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями.

Впервые характер изменений эпителиальных клеток при герпесе описали в 1955 г. Blank и Rake. Дальнейшее свое развитие цитологический метод получил благодаря исследованиям Л.Н.Тарасовой (1965), Т.В. Муравьевой (1973), А.В. Цинзерлинг (1991, 1993) и др. В 60–70-е годы это был практически единственный способ лабораторного выявления герпетической инфекции. Авторы, представившие характер цитологических изменений, вызванных ВПГ, отмечают разрыхление пласта эпителия, изменение формы ядра (становятся похожими на боб, песочные часы), перемещение его к одному полюсу, утолщение кариолеммы (очаговые редуплика-

ции), маргинация хроматина, скопление хроматина в глыбки, полный лизис ядерных веществ, наличие внутриядерных включений, цитоплазма вакуолизируется и даже может исчезнуть (остаются «голые» ядра).

Внутриядерные включения при ВПГ-инфекции многие авторы называют тельцами Каудри типа А. Единого мнения в отношении природы этих образований не существует. Одни исследователи считают, что отмеченные включения являются случайными артефактами при применении кислых фиксаторов, другие считают внутриядерные включения Каудри типа А специфическим материалом, связанным с репродукцией вируса герпеса. По мнению этих исследователей, включения состоят из тонкого гранулярного материала с пучками фибриллярных структур, вирусных частиц, мембранных осколков (Бочаров Е.Ф., 1984; Козлова В.И., Пухнер А.Ф., 1994). В остром периоде заболевания нередко выявляются образовавшиеся вследствие amitotического деления гигантские многоядерные клетки [12].

Часто встречается лимфоидная реакция с наличием средних, больших лимфоцитов, плазматических клеток и моноцитов. Морфологические изменения клеток, вызванные ВПГ, вне зависимости от локализации процесса, имеют свои характерные проявления и могут частично сохраняться в течение некоторых месяцев после выздоровления.

Недостатком цитологического метода диагностики является невозможность дифференцирования первичной инфекции от рецидивирующей, типа ВПГ (Баринский И.Ф., Шубладзе А.И. и др., 1986), в ряде случаев по характеру цитопатического действия возбудителя можно доказать лишь вирусную его природу.

К прямым методам исследования образцов относят следующие методы окрашивания препаратов: по Папаниколау и Тцанку. Тест Тцанка заключается в окраске по Гимза мазков из изъязвлений и микроскопии для выявления гигантских клеток. Однако они не строго специфичны для ВПГ, и чувствительность теста значительно ниже, чем культурального метода или метода выявления антигена.

Для диагностики герпетической инфекции также используют методы исследования патологического материала,

основанные на окраске мазков по Романовскому-Гимза, Унна и другими модификациями, позволяющие обнаружить внутриядерные вирусные включения. Вместе с тем, положительные результаты микроскопии окрашенных препаратов (цитологический метод исследования) обнаруживают лишь у половины больных герпесом, а вирусные включения весьма сложно дифференцировать от аналогичных включений вируса, например с *herpes zoster*.

Может применяться также метод расширенной кольпоскопии, позволяющий выявить изменения слизистых нижнего отдела гениталий, патогномоничные для манифестных проявлений герпеса. Характерные для герпетической инфекции мелкие беловатые высыпания на слизистой шейки матки и сводов влагалища выявляют кольпоскопически после обработки слизистой 3% раствором уксусной кислоты. Использование пробы Шиллера (2% водный раствор Люголя) позволяет, по мнению специалистов, более отчетливо визуализировать указанные изменения в виде множественных мелких йод-негативных участков (т.н. феномен «снежной бури») [56].

При окраске гистологических и цитологических препаратов морфологическими красителями определяются следующие диагностические признаки герпетической инфекции: увеличение размеров клеток, образование гигантских клеток, содержащих внутриядерные включения, формирование многоядерных клеток [12].

Для гистологической диагностики используют гистологические срезы тканей, взятые при биопсии, в основном – при аутопсии. В мозговой ткани погибших от герпеса людей имеются специфические морфологические изменения в виде менингоэнцефалита с очагами некроза в полушариях мозга. При этом характерны также макро- и микроизменения других органов. Особенно значительными бывают фокально-некротические поражения печени и надпочечников. Сходные очаги некроза наблюдаются на слизистой рта, пищевода и желудка. В сердце обнаруживается вакуолярная дегенерация, в легких – отек альвеолярных перегородок и интерстициальная пневмония (Бочаров А.Д. и др., 1982).

Электронная микроскопия в диагностике герпетической инфекции предложена еще в 1972 году (Kobayashi, 1972). Она рекомендована для экспресс-диагностики. Препараты готовят из содержимого везикул (аспирация шприцем, содержащим 0,1 мкл дистиллированной воды), из жидкой фракции растертых в дистиллированной воде корочек (подсохших везикул), из смывов, полученных с мазков отпечатков. Препараты контрастируют фосфорно-вольфрамовой кислотой (2% раствор рН – 7,0) и просматривают в электронном микроскопе. Метод негативного контрастирования позволяет при наличии в материале хотя бы 1 млн частиц на 0,1 мл суспензии обнаружить вирионы, принадлежащие к семейству герпесвирусов (Бочаров А.Ф. и др., 1982).

Кроме того, при помощи электронной микроскопии возможен подсчет частиц (нанесение капли на сетку с помощью петли). Для этого образец исследуемого вируса смешивают с равным объемом суспензии шариков латекса с известной концентрацией. Полученную смесь после негативного контрастирования наносят на сеточки для электронной микроскопии и сравнивают число латекса и вирусных частиц в одних и тех же полях зрения. Зная концентрацию шариков в исходной смеси, нетрудно подсчитать концентрацию вирусных частиц (Мейхи Б., 1988) [56].

Электронно-микроскопические исследования показали, что в отделяемом герпетических пузырьков содержится до 10 инфекционных частиц вируса в 1,0 мл жидкости (Баринский И.Ф. и др., 1986).

Сканирующая электронная микроскопия в ряде случаев также используется для диагностики ВПГ инфекции для изучения поверхности зараженных клеток, а также для определения поверхностных антигенов.

Дифференциация ВПГ от других морфологически неотличимых вирусов семейства герпеса может быть выполнена при использовании иммунной электронной микроскопии (Баринский И.Ф. и др., 1986).

**Серологические методы.** Серологические методы диагностики для определения антител к ВПГ могут предоставлять сведения о прошедшей герпетической инфекции. Серология может способствовать установлению диагноза при

первичном эпизоде ВПГ-инфекции лишь в тех случаях, когда у пациента уровень антител в сыворотке крови при острой фазе низкий, или если в сыворотке выздоравливающего через 10–14 дней титр антител увеличится в 4 или более раз (конвалесценция). Значительное повышение уровня антител в период реконвалесценции наблюдается менее чем у 10% пациентов. Следует учитывать, что отсутствие увеличения титров не исключает ВПГ-инфекцию [12, 56].

Антитела класса IgM и нарастание титра IgG в 4 раза являются показателями первичной инфекции. Серологические тесты уступают по информативности и чувствительности всем другим тестам. Известно, что антитела к ВПГ выявляются у 90–97% обследованных лиц, не имеющих клинической симптоматики герпесвирусных инфекций. Поэтому серологические тесты не могут служить единственным и надежным критерием для постановки диагноза. Тем не менее, в ряде случаев анализ антител может быть полезен, особенно при исследовании парных сывороток [12, 56].

Серологические методы, выявляющие антитела к этим вирусам, имеют лишь относительную диагностическую ценность и не позволяют с достаточной степенью достоверности установить этиологию той или иной формы заболевания (Коломиец А.Г. и др., 1992; Evans A.S. et al., 1989). Так, нарастание титра антител в крови может быть связано с обострением хронической герпетической инфекции, с другой стороны – развитие герпетического энцефалита, например, может протекать на фоне стабильного нарастания уровня антител, который был достигнут в результате предшествовавшей инфекции (Баринский И.Ф. и др., 1986). Помимо этого, для установления четырехкратного нарастания титра антител к герпетической инфекции необходимо исследование парных сывороток, и, таким образом, результаты серологического исследования могут служить лишь для ретроспективной диагностики тех же энцефалитов (Цинзерлинг А.В., 1993).

В настоящее время предложены разнообразные коммерческие тест-системы для выявления антительного ответа на ВПГ: фиксация комплемента (РСК), непрямая иммунофлюоресценция (НИФ), методы нейтрализации, латекс-агглютинации, гемагглютинация, иммуноферментный анализ



(ИФА). Эти методы, теоретически обладающие высокой чувствительностью, однако не позволяют, вопреки утверждениям фирм-производителей, дифференцировать прошедшую ВПГ-1 и ВПГ-2 инфекцию, поскольку отличаются значительной перекрестной (cross) реактивностью. Основной мишенью сывороточных антител являются гликопротеины вирусной поверхности (оболочки), а большинство иммуногенных эпитопов гликопротеинов общие для ВПГ-1 и ВПГ-2 [12, 56].

Для прямой детекции ВПГ-антигена разработано и используется несколько типов классических микротитровальных планшетов для ИФА:

- Антиген-связывание: ВПГ-антиген, представленный в клинических образцах, связывается поликлональными анти-ВПГ антителами, иммобилизованными на микротитровальной луночной планшете. Иммобилизованный антиген затем обрабатывают биотин-мечеными мышиными моноклональными антителами. После добавления стрептавидинпероксидаза конъюгата и хромогенного субстрата получается окрашенный продукт реакции.

- Антиген-антитело амплификация: образцы добавляют в лунки, покрытые мышиными моноклональными антителами и конъюгатом щелочной фосфатазы. ВПГ-антиген, представленный в клиническом образце, реагирует с моноклональными антителами и конъюгатом и иммобилизуется. Оба фермента затем обрабатывают субстратом; получающийся в результате бесцветный продукт затем обрабатывают «усилителем», что увеличивает чувствительность определения, продуцируя окрашивание продукта реакции.

Чувствительность метода ИФА по сравнению с выделением культуры, составляет 70–95%, а специфичность на фоне герпетической симптоматики – 94–100%. В то же время, чувствительность метода при обследовании бессимптомных пациентов крайне низкая.

Иммунопероксидазный метод с использованием обычного светоптического микроскопа, по мнению зарубежных специалистов, наиболее приемлем для рутинных лабораторных исследований. Сбор и приготовление образцов не отличаются от таковых при прямой иммунофлюоресценции. На стекла добавляют поли- или моноклональные анти-ВПГ-1 и

ВПГ-2 антитела. После инкубации в течение 45 мин. при 36°C стекла промывают, затем добавляют антикроличий или антимиошинный глобулин, меченный пероксидазой хрена, и повторно инкубируют их в том же режиме; промывают и обрабатывают диаминобензидином, реагирующим с пероксидазой с образованием красновато-коричневого комплекса, если антитела в образце связаны с вирусным антигеном. Результат легко визуализировать в световой микроскопии по наличию красновато-коричневых гранул. Чувствительность и специфичность методов иммунофлюоресценции и иммунопероксидазного окрашивания идентичны (Schmidt M. J. и соавт., 1983).

Цитохимические методы исследования с использованием флюорохромов, избирательно окрашивающих РНК и ДНК, также позволяют достаточно быстро обнаружить внутриядерные включения, характерные для ВПГ. Фиксацию мазков проводят в метиловом спирте в течение 10 минут, затем их подсушивают на воздухе и окрашивают акридин-оранжевым (в разведении 1:10000 в цитратно-фосфатном буфере рН 5) 1 минуту. После этого препарат подсушивают фильтровальной бумагой и просматривают в люминесцентном микроскопе (фильтр БС-9, ДС-1, С36-14). При этом ДНК-содержащие ядра и цитоплазма окрашиваются в зеленый цвет. При усиленном метаболизме клеток РНК цитоплазмы и ядра имеет красноватый оттенок. Вирусные включения в цитоплазме и ядре могут иметь различную окраску – от красных незрелых (РНК-содержащих), до желто-зеленых зрелых (ДНК-содержащих) включений различной формы и размеров. Описанный метод, активно использовавшийся в 70-е годы, особенно при диагностике офтальмогерпеса (Кацнельсон А.Б., 1969), не обладает достаточной специфичностью и чувствительностью. Однако он может быть применен как вспомогательное диагностическое средство, позволяющее в ряде случаев при отсутствии изменений в клетках сэкономить более дорогостоящие препараты.

Серологические методы диагностики, включающие реакцию нейтрализации с ВПГ 1-го и 2-го типов проводят разными способами:

- на куриных эмбрионах, где вирус герпеса образует характерные «оспины»;
- внутримозговым заражением новорожденных белых мышей, приводящим к их гибели;
- в культурах ткани, где происходят характерные цитопатические изменения и образуются гигантские клетки;
- с включениями, или формируются бляшки под агаровым или метилцеллюлозным покрытием.

При титровании АТ в сыворотках готовят их 2- или 4-кратные разведения, которые соединяют с постоянной дозой вируса. В зависимости от выбранной для РН биологической системы варьирует и доза вируса:

- при постановке РН на куриных эмбрионах применяют 100 БОЕ в 0,05 мл;
- при постановке РН на белых мышках-сосунках каждое разведение сыворотки соединяют с 300 ЛД<sub>50</sub> в 0,5 мл;
- в культурах ткани используют 100–200 БОЕ в 0,1 мл для угнетения формирования бляшек или 1000 ТЦД<sub>50</sub> в 0,1 мл в целях подавления ЦПД вируса.

В каждый опыт включают контроли НКС в разведении 1:16 (для исключения действия неспецифических ингибиторов) и иммунной кроличьей сыворотки в концентрации, полностью нейтрализующей рабочую дозу вируса.

РН обычно ставят на перевиваемых клетках почек обезьян Vero и на первичных клетках эмбриона человека или хомяка ВНК-21, используют также более удобную микромодификацию РН, имеющую одинаковую чувствительность с макрометодом РН и превышающую в 2,5 раза по этому показателю РСК. Однако при выявлении антител в сыворотках людей микромодификация РН в 40 раз менее чувствительна, чем ИФА [56].

Предложен метод прямой микронеutralизации, позволяющий обнаружить и типировать вирус простого герпеса в клиническом материале уже через 3 дня (Перадзе Т.В. и др., 1985). Вирусосодержащий материал (мазок) из очага поражения помещают в среду Игла с 0,11% NaHCO<sub>3</sub> и 20% инактивированной сыворотки крупного рогатого скота. Готовят десятикратные разведения этого материала и вносят по 1 капле в лунку пластиковой микропанели. В 3 ряда лунок вносят

контроли вируса с комплементом, без него и с иммунной сывороткой против ВПГ 1-го и 2-го типов. Панели инкубируют в течение 1 часа при 37°C, после чего в каждую лунку вносят по 1 капле суспензии свежетрипсинизированных клеток Vero в концентрации 10 в 1 мл. После 3 дней инкубации при 37°C клетки фиксируют и окрашивают. При исследовании 50 проб от 39 больных методом прямой микронеutralизации в 46 были выявлены вирусы герпеса (92%). В 50% образцов находился ВПГ 1-го типа, в 32% – 2-го типа, а в 10% проб тип вируса идентифицирован не был.

Традиционным остается применение реакции связывания комплемента (РСК) в диагностике герпетической инфекции. Эту реакцию ставят не только для выявления антител к данному вирусу, но и для типирования. Имеются отдельные сообщения о неудачах или нецелесообразности применения РСК при герпетической инфекции (Перадзе Т.В. и др., 1985), а также о значительно большей чувствительности других методов, например ИФА. Однако многие исследователи до сих пор с успехом используют РСК для серодиагностики инфекций, обусловленных вирусами простого герпеса [12].

В.А. Исаковым и соавт. (1999) при изучении различных гуморальных реакций иммунитета у 119 больных хроническим герпетическим стоматитом в периоды рецидива и ремиссии, применялась РСК в двух вариантах: микрометод на пластинках в обычной постановке для определения уровня комплемент-связывающих антител; РСК с предварительной обработкой сывороток гидрохлоридом цистеина для выявления IgM и IgG-антител к вирусу простого герпеса. У 50% больных в период рецидива отмечен низкий уровень антител в РСК; в период выздоровления и ремиссии антитела в титре не выше чем 1:20 обнаружены только у 26% больных, а в высоких титрах – у 74%, в том числе у 28% – в титре 1:160. При остром первичном герпетическом стоматите у 55% больных отмечали положительные результаты РСК, при этом выявлена корреляция между титрами комплемент-связывающих АТ и тяжестью клинических проявлений (Перадзе Т.В. и др., 1985).

Для идентификации ВПГ используют 3 метода флюоресцентного окрашивания:

- прямой метод иммунофлюоресценции;
- непрямой метод иммунофлюоресценции;
- использование окраски флюоресцирующим веществом комплемента.

Эти методы являются более доступными, менее дорогостоящими, но отличаются меньшей чувствительностью и специфичностью. Их диагностическая ценность зависит от качества тест-систем. Широкое практическое применение нашел первый из них, метод прямой иммунофлюоресценции. Он является более специфичным, требует минимальных затрат времени (не более 30–60 мин.).

На исследуемые препараты наносят 0,02–0,05 мл флюоресцирующей специфической сыворотки (поликлональной или моноклональной), содержащей БСА, меченой родамином или синькой Эванса. Их используют как контрастирующие вещества: на контрольные препараты наносят конъюгированную отрицательную или гетерогенную сыворотку; желательно проводить контрольное исследование и с предметными стеклами, на которые нанесен препарат, содержащий ВПГ (такие пробы часто прилагаются к наборам диагностических препаратов) [12].

Для увеличения специфичности исследования рекомендуется использовать различные разведения сыворотки, меченой флюоресцирующим веществом. На одно и то же стекло, содержащее отпечатки или материал, нанесенный тонким слоем, нередко можно наносить по 2–3 различных диагностических антителосодержащих препарата или их разведений. Это не только интенсифицирует забор материала и делает его менее травматичным, но и позволяет одновременно исследовать гомогенный материал (один пласт клеток) [56].

Мазки-соскобы или мазки-отпечатки подсушивают на воздухе, фиксируют в охлажденном до 4–8°C химически чистом ацетоне в течение 10 минут. Флюоресцирующие иммуноглобулины к ВПГ разводят в 0,5 мл дистиллированной воды и готовят разведение, как указано на этикетке. Фиксированные мазки помещают во влажную камеру (чашки Петри с увлажненной фильтровальной бумажкой на дне), наносят по капле флюоресцирующего препарата в рабочем разведении,

равномерно распределяют по мазку и помещают в термостат при температуре 37°C на 25 минут, споласкивают дистиллированной водой и высушивают при комнатной температуре (под вентилятором).

Мазки просматриваются под люминесцентным микроскопом типа МЛ-2, МЛД, ЛЮМАМ, используя масляную имерсию (объектив МИ 90х, окуляр 4х) или водную (объектив ВИ 70х, окуляр 4х) и комбинацию фильтров: БС-15-2, СЭС-7-2, ФС-1-2, ФС-18. При оценке результатов обращают внимание на характер и количество антиген-содержащих клеток, локализацию специфического свечения и его интенсивность. Положительным считается мазок, в котором содержится не менее 3 морфологически не измененных клеток эпителия, с интенсивной специфической флюоресценцией типичной локализации не менее чем на ++. Для ВПГ характерна локализация в ядре, ядре и цитоплазме одновременно [12].

Группа исследователей (Брагина Е.Е., Дмитриев Г.А. и др.) представили прямые доказательства инфицирования сперматозоидов ВПГ: методом ПИФ с моноклональными антителами в среднем у 30% пациентов показано наличие антигена, методом ПЦР в сперматозоидах обнаружена вирусная ДНК, при электронно-микроскопическом исследовании в цитоплазме сперматозоидов выявлены нуклеокапсиды ВПГ. У пациентов со сперматозоидами, инфицированными вирусом простого герпеса, установлено статистически достоверное повышение уровня лейкоцитов и полиплоидных сперматозоидов в эякуляте. Эти исследования однозначно свидетельствуют о необходимости комплексного клинико-лабораторного обследования пациентов, с исследованием наряду с другими локализациями эякулята, что в определенной мере будет способствовать снижению уровня мужского бесплодия.

При использовании непрямого метода иммунофлюоресценции могут возникнуть проблемы, обусловленные наличием гликопротеида Е (gE), принадлежащего ВПГ и находящегося, главным образом, на поверхности инфицированной эукариотической клетки. Показано, что этот гликопротеид адсорбирует на себя IgG, связываясь с Fc-фрагментом ан-

титела. Однако gE не вступает во взаимодействие с Ig G3 и мышинным IgG (Johansson et al., 1984, 1985). Способность вызывать неспецифическую иммунофлюоресценцию при взаимодействии gE и IgE в большей степени характерна для клеток, инфицированных ВПГ-1.

Разработан метод непрямой цитометрической иммунофлюоресценции (Caruso A., et al., 1993) с высокой чувствительностью и специфичностью. Определяли антитела против ВПГ типов 1, 2. Сравнивали чувствительность с ИФА. Использовали в качестве мишеней зараженные вирусом и фиксированные клетки линий H9 и U937. Метод апробирован на 50 сыворотках людей, которые содержали АТ против ВПГ-1,10 – против ВПГ-2, 58 – против 2 вирусов, 50 – серонегативных сывороток. Показали, что метод высокочувствителен и типоспецифичен. Результаты хорошо совпали с результатами ИФА.

Иммунофлюоресцентный метод со связыванием компонента в настоящее время применяют крайне редко, так как комплемент быстро теряет свою активность и может использоваться не для всех реакций между антигеном и антителом. Методом флюоресценции вне зависимости от его модификации исследуют самые различные пробы, мазки, соскобы, отпечатки, полученные после нанесения клеток, культуры ткани, зараженной материалом, ликвора, крови, спермы, слезной жидкости и мочи. Анализ материала осуществляется при помощи люминесцентного микроскопа в синеволетовой части спектра, используют объектив и иммерсионную систему (на предметное стекло наносят нефлюоресцирующее иммерсионное масло; глицерол или элванол). При этом в эпителиальных клетках, пораженных ВПГ, выявляются яркие свечения гранул в ядрах, нередко обнаруживаются включения в цитоплазме или гранулы на кариолемме и поверхности эукариотических клеток, диффузное свечение цитоплазмы [12].

Цитоплазма многих клеток крови (лимфоциты, макрофаги, моноциты) обладает ярко выраженной естественной люминесценцией. Поэтому инфицированность этих клеток, встречающихся в обычных мазках в препаратах, приготовленных из крови, можно оценивать в основном по наличию

внутриядерных включений. Четких критериев для оценки наличия и активности ВПГ инфекции по мазкам, обработанным иммунофлюоресцентными сыворотками, не существует. Они разработаны лишь для отдельных типов инфекции ВПГ. В частности, для диагностики офтальмогерпеса (Красков М.М. и др., 1989). Работа в этом направлении представляется перспективной, и могла бы не только повысить качество и специфичность экспресс-диагностики герпеса, но и производить количественную оценку эффективности противогерпетической терапии, особенностей течения заболевания. В этом авторы убедились, когда при диагностике генитального герпеса подсчитывали процент инфицированных клеток, описывали в каждой пробе характер изменений клеток, указывали интенсивность свечения (+, ++, +++).

Иммунопероксидазный метод – быстрый иммунотест для детекции герпетической генитальной инфекции (Alexander S.M. et al., 1994). Апробируемый аффинный мембранный иммунотест основан на использовании синтетической белок-связывающей мембраны. Полоски из такой мембраны накладывались на поверхность язв в области гениталий у предполагаемых герпетических больных и далее, для постановки иммунотеста, обрабатывались мечеными пероксидазой антителами против ВПГ-2, и после дальнейшей обработки проявляли тетраметилбензидином. Обследовали 28 пациенток с язвенными поражениями в области гениталий, вызванными инфекцией ВПГ; параллельно проводили иммунотест и выделение ВПГ в культуре ткани. У 8 больных были получены положительные результаты обоими методами, у 6 больных были положительными только результаты иммунотеста, а у 14 – отрицательные при применении обоих методов. Не отмечались случаи выявления положительных результатов при применении культурального метода при отрицательных результатах иммунотеста [56].

Предложен способ выявления антигенов вируса простого герпеса (Насыров Р.А., Казаков В.А., 1990) путем фиксации исследуемого материала, приготовления срезов и проведения иммунопероксидазной реакции, отличающейся тем, что с целью ускорения способа исследуемый материал фиксируют в 10% нейтральном формалине в течение 36–48 ча-



сов, трижды депарафинируют срезы в ксилоле при 56–60°C в течение 10 минут, затем обрабатывают срезы в 15–20% растворе сахарозы на фосфатно-солевом буфере и промывают в фосфатно-солевом буфере, содержащем 1% БСА.

Классические методы лабораторной диагностики герпеса – выделение вируса в культуре клеток и иммунофлюоресценции, – несмотря на их высокую чувствительность и специфичность, не отвечают одному из существенных требований, предъявляемых к современным методам – скорости получаемого ответа. Значительно более перспективным для быстрой диагностики вирусных инфекций является разработанный в конце 1970-х гг. метод иммуноферментного анализа, особенно его твердофазный вариант (Voller A., 1986). В настоящее время этот тест широко применяется для выявления антител разных классов к различным типам ВПГ, а также для обнаружения вирусного антигена. В многочисленных публикациях доказана его высокая чувствительность и специфичность (Мальцева Н.Н., 1987; Эбралидзе Л.К., 1989; Vos, 1986; Middeldorp A., 1987).

Предлагается набор ИФА диагностических реагентов для выявления антител к ВПГ 1-го и 2-го типов. Новинкой является приготовление препаратов оболочечного гликопротеина gD, который может использоваться как активный иммуноген, обеспечивающий надежную защиту против вируса ВПГ. Изобретение (Патент 5149660, США, МКИ, авторы Coben G.H. et al., 1992) касается также иммунореактивных полипептидов, которые полностью или частично дублируют последовательность аминокислот gD вируса простого герпеса. Это позволяет использовать такие полипептиды в составе вакцины.

Существует целый ряд экспресс-методов выявления вирусов и вирусных антигенов (Кибардин В.М. и др. 1989; Aurelius E. et al., 1991), имеющих высокую специфичность, но более низкую чувствительность по сравнению с методом выделения вируса в клеточных культурах (librado V. et al., 1990). Для быстрого выявления в клинических материалах вируса простого герпеса с помощью латекс-агглютинации апробирован специальный тест (Gleaves E.A. et al., 1988). Экспресс-диагностика герпеса может также осуществляться с

помощью моноклональных антител (Canessa A., 1990). Для выявления одного геномного эквивалента в клетке используют гибридизацию молекулярных зондов или с клетками инфицированной ткани на срезах *in situ* (Fluit A.C. et al., 1989; Hukkanen V. et al., 1990).

Для решения вопроса о том, содержатся ли в патологическом материале от больного инфекционные вирусные частицы, целесообразно проводить оценку инфекционной активности ВПГ. Недостатком вышеуказанного метода является необходимость проведения методики «культура клеток», что далеко не всегда можно выполнить в условиях ограниченного финансирования и отсутствия соответствующих условий и специалистов.

Таким образом, анализ методов, позволяющих подтвердить клинический диагноз «генитальный герпес», свидетельствует о разнообразии подходов к детекции вируса простого герпеса с учетом различных локализаций, манифестных и бессимптомных (наиболее проблематичных) стадий заболевания. Детекция вирусных возбудителей ИППП, в силу структурно-функциональных характеристик этих микроорганизмов, весьма сложна. Вирусы, как известно, относятся к трудно- или вообще некультивируемым объектам, механизм проникновения их в клетки эукариот и ответной реакции организма хозяина изучен недостаточно; герпетическая инфекция часто бессимптомна, возникает периодически, т.к. ВПГ присутствует в нервных ганглиях хозяина постоянно. Это затрудняет интерпретацию результатов лабораторных исследований. В частности, положительный результат следует сопоставлять с клиническими проявлениями заболевания с учетом того, что у значительного числа пациентов без каких-либо проявлений герпетической инфекции может развиваться антительный ответ с появлением титра антител к ВПГ.

***Клинический протокол диагностики пациентов с генитальным герпесом в РБ (приложение к приказу МЗ РБ № 1020 от 29.10.2009 г.) представлен в таблице 33 [68].***

Таблица 33 – Клинический протокол диагностики пациентов с генитальным герпесом [68]

ЛПУ	Обязательная	Дополнительная (по показаниям)
В условиях поликлиники	<p>Физикальный осмотр. Исследование крови на антитела к T.pallidum. Микроскопическое исследование в темном поле отделяемого эрозий на T.pallidum. ИФА-ВИЧ. ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСV. Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов.</p>	<p>МАНК, РИФ на вирус простого герпеса. Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов. Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов). Определение герпетических антител. Консультация врача акушера-гинеколога. Цитологическое исследование мазка. МАНК на вирус папилломы человека (далее – ВПЧ). Общий анализ крови. Общий анализ мочи. Флюорография.</p>
В условиях стационара	<p>Физикальный осмотр. Исследование крови на антитела к T.pallidum. Микроскопическое исследование в темном поле отделяемого эрозий на T.pallidum. ИФА-ВИЧ. ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСV. Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов. Общий анализ крови. Общий анализ мочи. Флюорография.</p>	<p>МАНК, РИФ на вирус простого герпеса. Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов. Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов). Определение герпетических антител. Консультация врача акушера-гинеколога (врача-уролога). Цитологическое исследование мазка. МАНК на ВПЧ.</p>

## 5.6 Папилломавирусная инфекция

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) – одно из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний. Высокая распространенность урогенитальной ПВИ, достигшая уровня эпидемического заболевания, ее доказанная роль в развитии доброкачественных и злокачественных новообразований половых органов, гетерогенность вируса папилломы человека (ВПЧ) и полиорганность вызываемой им патологии свидетельствуют не только о медико-биологической актуальности этой проблемы, но и ее социальном значении. Более половины сексуально активного населения в течение жизни инфицируется вирусом папилломы человека. Частота наиболее распространенной клинической формы ПВИ – остроконечных кондилом – составляет, по данным зарубежных исследований, 100 случаев на 100 000 населения. Субклинические формы инфекции в США обнаружены у 20 млн человек (15% популяции), из которых 75% заражены ВПЧ высокоонкогенного риска. По данным российских гинекологов, ПВИ гениталий встречается у 44,3% пациенток, обращающихся в гинекологическую клинику по различным причинам [128]. Распространенность ВПЧ-инфекции, по данным некоторых авторов, варьирует от 36% у женщин моложе 25 лет до 2,8% у женщин 45 лет и старше (Burk R.D. et al., 1996). Это позволяет предположить, что обнаруженная обратно пропорциональная зависимость между распространенностью ВПЧ-инфекции и возрастом может быть обусловлена иммунитетом к ВПЧ-инфекции, формирующимся на протяжении жизни. Высокий уровень распространенности ВПЧ-инфекции среди населения может играть важную роль в возникновении анальных и цервикальных поражений у женщин. В этих случаях почти всегда обнаруживается ВПЧ-инфекция [54].

В настоящее время официально регистрируются только случаи аногенитальных (венерических) бородавок (МКБ X, А 63.0), интенсивный показатель заболеваемости которыми в Российской Федерации в 2004–2005 гг. составил 32,9–32,1 случая на 100 тыс населения. Между тем, установлено, что за последнее десятилетие число случаев урогенитальной папилломавирусной инфекции возросло более чем в 10 раз (Баш-

макова М.А., Савичева А.М., 1999; Кулаков В.И. и соавт., 2000; Прилепская В.Н. и соавт., 2000; Дубенский В.В. 2000; Роговская С.И., 2003; Кубанов А.А., 2005; Аполихина И.А. и соавт., 2007; Franco E.L. et al, 1997). Однако эти цифры отражают лишь частоту клинических проявлений папилломавирусной инфекции, а не истинные масштабы инфицированности населения, так как не регистрируются субклинические и латентные формы инфекции. Огромное число молодых женщин с невыраженной клинической картиной вагинального кондиломатоза являются резервуаром инфекции и представляют опасность для половых партнеров и будущего ребенка. Учитывая затраты на проведение диагностики и лечения всех видов папилломавирусной инфекции (стоимость капиталовложений составляет 1,6–6 млрд долл. в год), в США ее считают самой «доростоящей» инфекцией после СПИДа (Роговская С.И., 2005).

В настоящее время к особенностям возникновения и развития ПВИ относятся: высокий уровень заболеваемости (несколько млн случаев ежегодно); подавляющее большинство случаев рака шейки матки связаны с инфекцией типами ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18 и др.) и с большой продолжительностью инфекционного процесса. Главные факторы риска инфицирования – раннее начало половой жизни женщин, частая смена партнеров, особенности половой ориентации: среди мужчин-гомосексуалистов частота анального рака повышена; высокая контагиозность ВПЧ; высокая (до 50%) смертность женщин в возрасте до 30 лет; многоочаговость генитальной ПВИ и ассоциации с другими типами папилломавирусов и/или другими возбудителями ИППП (вирусом герпеса, хламидиями, мико- и уреоплазмами) [4, 128].

Факторами риска инфицирования данной урогенитальной инфекцией являются: особенности сексуального поведения (раннее начало половой жизни, большое число половых партнеров, частые половые контакты, нетрадиционные виды половой близости); наличие партнеров, имевших контакт с женщиной, у которой диагностированы рак шейки матки или аногенитальные кондиломы; наличие других инфекций, передаваемых половым путем (УГХ, мико- и уреоплазмоз, го-

норея, трихомониаз, сифилис, герпетическая, цитомегаловирусная и ВИЧ-инфекция); местные эндогенные и экзогенные раздражители (выделения из влагалища, прямой кишки, уретры при разных патологических состояниях, мацерация, скопление смегмы и т. д.); дисбиотические состояния; молодой возраст [54]. Имеются данные о связи между курением и ПВИ: установлено уменьшение у курящих женщин количества клеток Лангерганса в цервикальном эпителии, что предполагает сниженную презентацию вирусного антигена и может приводить к его персистенции. Описаны более частые и тяжелые поражения ВПЧ при терапии сопутствующей патологии (после пересадки органов, по поводу лечения злокачественных новообразований) цитостатиками, а также при транзиторной иммуносупрессии. Изменение иммунного статуса вследствие авитаминоза, избыточной инсоляции, атопического дерматита, употребления алкоголя также является фактором риска развития ПВИ. Большое число родов, абортов, нарушение менструального цикла и микроциноза влагалища, прием антибиотиков в анамнезе, длительное использование гормональных контрацептивов, глюкокортикоидных гормонов, отягощенная наследственность создают предпосылки к развитию ПВИ. ПВИ может протекать на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза: на фоне уретритов (89,1%), простатитов (58,6%), баланопоститов (15,2%), эпидидимитов (6,5%), эндоцервицитов (96%), кольпитов (90%), уретроциститов (52,5%), сальпингоофоритов (40%), эрозии шейки матки (35%) [4].

Данная инфекция вызывает поражения аногенитальной области, вызывая: рак шейки матки, вульвы, влагалища, перианальной области; генитальные кондиломы и др. На сегодняшний день рак шейки матки у женщин является вторым по частоте злокачественным заболеванием – ежегодно в мире регистрируют более полумиллиона новых случаев [4].

Рак шейки матки является первой злокачественной опухолью с доказанной вирусной этиологией. Многочисленными эпидемиологическими исследованиями установлено и официально заявлено ВОЗ, EUROGIN и Национальным Институтом Здоровья США, что вирус папилломы человека – это основной экзогенный фактор цервикального канцерогене-

неза. Современные данные свидетельствуют, что ДНК ВПЧ присутствует в 99% зарегистрированных в мире случаев цервикальных опухолей.

В Российской Федерации за последние 10 лет заболеваемость РШМ у женщин до 29 лет возросла в 2 раза, при этом увеличилась частота быстро прогрессирующих форм, имеющих латентную фазу менее 12 месяцев (Бибнева Т.Н., Прилепская В.Н., 2001). Остается высоким удельный вес запущенных стадий опухолевого процесса (39,5%) и годовичной смертности (19,1%), несмотря на то, что рак шейки матки относится к локализациям, доступным для визуальной диагностики на ранних стадиях (Гос. доклад о состоянии здоровья населения РФ, 2006 г.; Чиссов В.И. и соавт., 2005).

Ежегодно в мире от цервикального рака умирает около 231 тыс. женщин. Большинство этих случаев регистрируется в тех странах, где не организованы системные профилактические программы скрининга цервикальной неоплазии.

Несмотря на установленную этиологическую роль ВПЧ в развитии рака шейки матки, до настоящего времени нет четкой определенности в отношении факторов, обуславливающих различные темпы прогрессирования папилломавирусной инфекции, не выявлены достоверные прогностические признаки персистенции вируса, в то время как именно на фоне персистирующей ПВИ развивается интраэпителиальная неоплазия (Херрингтон К.С., 1995; Бибнева Т.Н., Прилепская В.Н., 2001; Козаченко В.П. и соавт., 2001; Минкина Г.Н. соавт., 2003; Кубанов А.А., Кисина В.И., 2003; Фролова И.И., 2003; Киселев В.И., Ашрафян Л.А. и соавт., 2004; Сафронникова Н.Р. 2003; Подистов Ю.И., 2005; Munoz N. et al, 2002; Bekkers R. et al, 2006), в 15,0-20,0% случаев приводящая к *carcinoma in situ* и инвазивному раку (Прилепская В.Н., 1999; Киселев В.И., Дмитриев Г.А., Кубанова А.А., 2000; Роговская С.И., 2000; Трушина О.И., Новикова Е.Г., 2005). Диспластические процессы на шейке матки у молодых женщин имеют более агрессивное течение (Кропанева В.В. и соавт., 2001).

К настоящему времени идентифицировано более 100 различных типов ВПЧ, около 30 из которых передаются половым путём и инфицируют генитальный тракт. Их разделя-

ют по степени онкогенного риска (высокая, средняя и низкая). По мере изучения строения ДНК ВПЧ и совершенствования методов гибридного анализа расширяется перечень типов вируса и уточняется их классификация по степени онкогенности и по спектру заболеваний, вызываемых им. Ряд специалистов высказывают мнение о дозозависимом эффекте инфицирования вирусом папилломы – при высоком содержании ДНК ВПЧ в материале из шеечного канала матки риск развития опухоли или неоплазии высок, и наоборот (Башмакова М.А., Савичева А.М., 2002). Несмотря на то, что ВПЧ инфицированы около 15% женщин, инфекция не всегда приводит к развитию опухолевых процессов [4].

Изменения, вызываемые вирусами ВПЧ, представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Изменения, вызываемые вирусами ВПЧ

Тип вируса	Вид новообразований
<b>Новообразования кожи</b>	
1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 65	Обыкновенные бородавки
3, 10, 27, 28, 38, 41, 49	Плоские бородавки
1, 2, 4, 63	Подошвенные бородавки
5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-40, 46, 47, 50	Бородавчатая эпидермодисплазия
7	Обычные бородавки у людей, регулярно контактирующих с мясом и животными
26, 27	Бородавки больных с ослабленным иммунитетом
30, 34, 37, 38	Отдельные случаи злокачественных новообразований
<b>Новообразования слизистых оболочек</b>	
6, 11	Респираторный папилломатоз, папилломатоз конъюнктивы, плоскоклеточная карцинома легкого
6, 11, 30	Папилломы гортани
16	Карцинома конъюнктивы
57	Папилломы гайморовой пазухи
13, 32	Болезнь Хека (фокальная гиперплазия эпителия полости рта)
16, 18	Оральная лейкоплакия и карцинома, плоскоклеточная карцинома



	пищевода, придаточных пазух носа гортани и легкого
<b>Новообразования аногенитальной области</b>	
6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 54	Кондиломы остроконечные
6, 11, 43	Дисплазия низкой степени (CIN1)
31, 33, 35, 42, 44, 45, 51, 52	Дисплазия средней степени (CIN2)
16, 18, 56, 58	Дисплазия высокой степени (CIN3) – carcinoma in situ
6, 11, 16, 18	Карцинома вульвы
16	Карцинома влагалища, эритроплакия пениса
16, 18, 31	Карцинома шейки матки
16, 18	Карцинома пениса
16, 31, 32, 33	Карцинома анального отдела прямой кишки

Заболевания, вызванные ВПЧ, известны с античных времен; первые описания генитальных бородавок датированы I веке до н.э. Вирусная природа вульгарных и генитальных бородавок была доказана в начале прошлого века, а половой путь передачи ВПЧ установлен в 1954 г. (Barret T.J. и соавт.) и подтвержден многочисленными исследователями. В 1970 г. с помощью молекулярной гибридизации удалось установить генетическую гетерогенность ВПЧ, а затем и прямую связь отдельных генов папилломавирусов с развитием рака аногенитальной сферы, что послужило основанием причислить рак шейки матки к инфекциям, передаваемым половым путем (ВОЗ, 1996).

Многочисленность типов ВПЧ определяет возможность развития микст-инфекций (коинфекции, суперинфекции), которые могут развиваться одновременно или асинхронно и находиться на разных стадиях цикла репликации вируса (ранних, поздних), сопровождаться синергидным или интерферирующим эффектом и одновременным или периодическим выявлением одного типа, затем другого типа вируса.

В отличие от других микроорганизмов, поражающих аногенитальную область, ВПЧ являются опухолеродными – вызывающими образование доброкачественных и злокачест-

венных опухолей, непосредственно связанных с повышением смертности лиц молодого, репродуктивного возраста.

В силу особенностей своего взаимодействия с инфицируемыми эпителиальными клетками все варианты ВПЧ вызывают характерные изменения митотической активности клеток эпителия кожи и слизистых, которые и приводят к появлению новообразований. К факторам патогенеза относят генетические изменения, приводящие к нейтрализации активности опухолевых супрессорных генов. Таким образом, наличие ПВИ может по значимости сравниться с множественными генетическими нарушениями. При этом ранние гены выполняют доминантную трансформирующую функцию, что и обеспечивает взаимосвязь ВПЧ и цервикальной неоплазии. Некоторые авторы указывают на эндокринную модуляцию активности ПВИ, обусловленную тем, что регуляторная область ВПЧ типа 16 держит элемент, регулируемый глюкокортикоидами, а эстрогены могут усиливать транскрипцию вируса *in vivo* [4].

Одни типы ВПЧ относятся к вирусам высокого онкогенного риска, тогда как другие в большинстве случаев не вызывают злокачественных образований. К 1-й группе принадлежат, прежде всего, типы ВПЧ 16, 18, 31, 33 и 45, которые увеличивают риск предраковых заболеваний и рака половых органов, но не вызывают остроконечные кондиломы. Эти вирусы могут вызывать плоскоклеточный рак промежности, вульвы, шейки матки, полового члена, заднего прохода. Кроме того, онкогенные варианты ВПЧ удается выявить более чем в половине случаев злокачественных меланом, что позволяет думать о связи ВПЧ с возникновением данного типа опухолей.

Традиционными органами-мишенями для ВПЧ являются кожные покровы и слизистые оболочки аноурогенитальной области и верхних дыхательных путей, реже – полости рта, пищевода, прямой кишки, конъюнктивы глаз. Заражение ВПЧ происходит после контакта с больным человеком или животным, а также вирусносителем, не имеющим клинических проявлений. Вирусы длительно сохраняют жизнеспособность на поверхности неживых объектов. Инфицирование может происходить в бассейнах, банях, спортзалах и

т.д. Люди, занимающиеся разделкой мяса, рыбы и птицы, часто имеют проявления ПВИ. Доказано, что заражение ВПЧ может произойти при вдыхании его частиц, к примеру, во время выпаривания кондилом хирургическим лазером – при этом нередко заражается врач, производящий операцию. Воротами для вируса служат мелкие дефекты кожи и слизистых. Другой вид распространения инфекции – аутоинокуляция, происходящая при бритье, эпиляции, обкусывании ногтей, расчесах кожи и т.п. В случаях выраженного иммунодефицита «обсеменение» бородавками может принимать системный характер. Проявлениям ПВИ аногенитальной локализации нередко в течение нескольких месяцев предшествуют негенитальные формы папиллом. Доказано, что онкогенный фрагмент генома ВПЧ может присутствовать на сперматозоидах [4]. Кроме того, некоторые авторы указывают на возможность гематогенного пути передачи инфекции.

Часто вирус передается младенцам от инфицированной матери перинатально (вертикально) во время родов вследствие аспирации цервикального или вагинального содержимого. Повышение частоты случаев папилломатоза гортани, трахеи, бронхов у детей, рожденных с помощью кесарева сечения, указывает на трансплацентарный путь передачи данной инфекцией.

Инфицирование ВПЧ-6 и 11 в детском и подростковом возрасте не ведет к немедленному развитию тяжелых заболеваний. Однако имеются убедительные доказательства того, что ранний контакт с вирусом может не только ускорить развитие аногенитального рака, но и повысить существенный риск возникновения злокачественных новообразований. В этой связи рекомендуется осуществление широкомасштабных долговременных проектов контроля за детьми, начиная с периода новорожденности. Такие исследования дадут возможность с уверенностью диагностировать и лечить ВПЧ-инфекции у детей (Moscicki A.V., 1996).

ВПЧ 6 и 11 могут быть переданы плоду трансплантарным путем или при прохождении плода по родовому каналу. Поэтому кесарево сечение при наличии у роженицы ВПЧ инфекции в гениталиях не может предохранить от заражения новорожденного ВПЧ.

Единичные случаи выявления у детей вирусов папилломы человека неклассифицируемых типов ВПЧ могут отражать присутствие в их организме незначительных количеств генитальных или негенитальных папилломавирусов, а также быть следствием контаминации.

Диагностика остроконечных кондилом у детей бывает затруднена в связи с возможностью заражения половым путем. В то же время следует помнить о том, что заражение детей очень часто может происходить и не половым путем.

**Характеристика возбудителя.** Папилломавирусы, относящиеся к роду Papillomavirus семейства Papovaviridae, вызывают развитие папиллом у различных млекопитающих и у человека.

Размер вириона 30–50 нм, плотность – 1,32, форма – икосаэдр, молекулярная масса –  $4,4 \times 10^7$  Да. Размер нуклеоида 250–350 А. Всего капсомеров 72, размер одного – 40x50x60 А, диаметр его внутренней полости – 15–20 А. Химический состав вириона: белок 77–92%, ДНК – 8–13%, двухнитчатая циркулярная с молекулярной массой  $4 - 7 \times 10^6$  Да, соотношение Г к Ц: 41–49%. Коэффициент седиментации ДНК: 18–28 S, коэффициент седиментации вирионов: 240–300 S, плавучая плотность: 1,28–1,34 г/см<sup>3</sup>.

Вирионы папилломавирусов не имеют оболочки, их диаметр равен 50–55 нм, капсид представлен в виде икосаэдра. Геном вируса представляет собой двуспиральную кольцевидно скрученную ДНК и содержит 8000 пар оснований. Показано, что в процессе репликационного цикла геном вируса экспрессирует 8–10 белков-продуктов. ВПЧ – мелкие ДНК-вирусы, характеризующиеся способностью вызывать пролиферацию эпителия кожи и слизистых оболочек и отличающиеся высокой специфичностью в отношении хозяина и типа ткани; однако рецепторы для ВПЧ в эпителиоцитах до сих пор не найдены. Папилломавирусы могут медленно размножаться в клетках почек африканских зеленых мартышек. Размножение вируса происходит в ядрах инфицированных клеток с образованием внутриядерных включений. Вирус агглютинирует эритроциты человека и морской свинки при 4°C.

В клеточной культуре этот вирус способен вызывать острую или хроническую инфекцию в зависимости от вида клеток и количества вируса. В ранней стадии инфекции наблюдается увеличение содержания в ядрышках РНК и формирование ДНК-содержащих внутриядерных включений. В дальнейшем появляются дистрофические изменения в цитоплазме.

Размножение вируса в инфицированных клетках происходит медленно, а именно: на 14–21 день наблюдаются заметные цитопатические изменения.

Считается, что вирус заражает базальные клетки эпидермиса, трансформирует их, клетки начинают делиться и в результате образуется папиллома. В этих пролиферирующих клетках вирусные частицы либо не образуются, либо образуются в небольшом количестве. ВПЧ интенсивно размножается в кератинизирующихся клетках, по мере их оттеснения к наружному слою ткани они перестают делиться и, по видимому, становятся более перmissивными.

Характерной особенностью группы ВПЧ является его способность индуцировать опухоли у лабораторных животных. По данным В.И. Козловой и А.Ф. Пухнер (2003), при внутримозговом введении ВПЧ новорожденным хомякам опухоли появились у 52 из 63 животных через 4 месяца после заражения, причем, они были обнаружены во многих областях мозга. Гистологически опухоли представляли собой злокачественные глиомы, их удавалось пассировать при подкожном методе их введения. ВПЧ вызывают у своих природных хозяев образование доброкачественных опухолей, а, возможно, и злокачественных. Кольцевая вирусная ДНК присутствует в клетках, трансформированных ВПЧ, в виде эписомы. Это первая особенность, отличающая ВПЧ от других опухолеродных вирусов, которые встраивают свой геном в хромосомную ДНК трансформированной клетки. Вторая особенность заключается в том, что состояние дифференцировки клетки хозяина регулирует экспрессию вирусного генома.

Вирус сохраняется при температуре 50°C с течение 30 минут. При электронной микроскопии обнаруживаются ви-

русные частицы, имеющие вид кристаллов, расположенных кучками; в клетках выявляются внутриядерные включения.

Поскольку ВПЧ не размножаются в культуре, биологические особенности их изучены, главным образом, с помощью молекулярно-биологических технологий, а также эпидемиологических исследований.

Предполагают, что в базальном слое находятся пермиссивные к ВПЧ клетки, и единичных частиц вируса достаточно для запуска инфекционного процесса. Репликация ДНК ВПЧ происходит в клетках других (шиповатого, зернистого) слоев эпидермиса по мере их дифференцировки и перехода в другие слои кожи, вплоть до ороговевающего, с последующим формированием папилломатозных разрастаний. Указанный механизм репликации и распространения ВПЧ в определенной мере объясняет отсутствие эффекта при терапии, направленной на удаление поверхностных слоев эпидермиса, без воздействия на клетки базального слоя. Имеются сообщения, что ВПЧ через микротравмы инфицирует стволовые клетки базального слоя, которые в итоге оказываются постоянным источником инфицированных эпителиальных клеток, проходящих последовательные стадии дифференцировки с персистирующим репликативно неактивным вирусом [4].

После инфицирования ВПЧ в пермиссивных клетках реализуется цикл репликации, в ходе которого число копий генома вируса достигает около 100 на клетку, что нарушает нормальный процесс клеточной дифференцировки, особенно в шиповатом слое эпидермиса, где разрастается клон инфицированных ВПЧ-клеток базального слоя, прошедших первичную стадию дифференцировки. Клональная экспансия связана с трансформацией и последующей иммортализацией клеток (Киселев В.И., Киселев О.И., 2003) регулируемые генами ВПЧ, кодирующими ранние белки Е6 и Е7. При этом внутренние слои эпидермиса деформируются, кожа утолщается, а клетки шиповатого слоя эпидермиса при переходе в гранулярный слой наиболее активно синтезируют вирусную ДНК. Вторая фаза жизненного цикла ВПЧ включает этап репликативной диссеминации внутри эпидермиса, преимущественно в гранулярном слое, при отсутствии экспрессии

поздних генов L1 и L2. Экспрессия происходит на конечной стадии дифференцировки эпидермиса в ороговевающем слое, где происходят активная сборка зрелых вирусных частиц, их выделение из клеток и почкование непосредственно на поверхности кожи.

ВПЧ вызывает подавляющее большинство (более 90%) случаев инвазивного рака аногениталий, причем 50% из них – 16-й тип вируса. 16-й тип часто обнаруживают в ткани плоскоклеточного рака шейки матки, а 18-й тип – в ткани железистого рака – аденокарциномы [4].

Имеются данные о выраженной корреляции диагноза рака шейки матки 2–3 стадий с наличием антител к ВПЧ и ВПГ-1, однако связи между развитием опухоли и носительством ВПГ-1 не обнаружено.

Получены убедительные данные, что латентная ПВИ шейки матки, обусловленная ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 типов), сопровождается дисбиотическими состояниями влагалищной микрофлоры, а также инфицированием *S.trachomatis* (Кузнецова Ю.Н. и соавт., 2003). Подтверждаются сведения о недостаточности простого носительства ВПЧ для малигнизации и о необходимости изучать влияние сопутствующих развитию опухолей факторов: вирусов герпеса, цитомегаловирусов, хламидий, других возбудителей ИППП [4].

Примерно у трети женщин с интраэпителиальной неоплазией вульвы также обнаруживается влагалищная интраэпителиальная неоплазия, поэтому всем женщинам с аногенитальными бородавками для выявления возможных бородавок во влагалище и/или на шейке матки показано исследование в зеркалах. Для выявления плоских поражений можно использовать цитологическое исследование и кольпоскопию. При этом кольпоскопия является более чувствительным методом. В отличие от поражений вульвы, при лечении поражений шейки матки обязательно проводится гистологическое исследование; биопсия выполняется под контролем кольпоскопа.

По данным В.И. Козловой и А.Ф. Пухнер (2003), доказано, что в связи с иммунодефицитом, вызванным снижением числа лимфоцитов CD4<sup>+</sup>, ВПЧ шейки матки и связанные с

ней плоскоклеточные интраэпителиальные поражения чаще наблюдаются у ВИЧ-инфицированных женщин. Однако ВПЧ-инфекция и плоскоклеточные интраэпителиальные поражения встречались чаще среди ВИЧ-инфицированных девочек, хотя они практиковали такое же рискованное поведение в отношении половых контактов, как и не инфицированные ВИЧ девочки, и были относительно здоровы. Вероятно, пролиферация ВПЧ при ВИЧ-инфекции, особенно на ее ранних стадиях, вызвана не снижением числа лимфоцитов CD4<sup>+</sup>, а другими причинами.

Инфекции шейки матки, вызванные вирусами папилломы человека типов 16 и 18, чаще сочетаются с цервикальной интраэпителиальной неоплазией различной степени тяжести. Имеются доказательства существования двух этиологически различных разновидностей эпидермоидной карциномы вульвы. Одна из них ассоциируется с ВПЧ высокой степени онкогенного риска и представляет собой злокачественное образование, гистологические характеристики которого соответствуют базолоидной или бородавчатой карциноме. Другая разновидность – это кератинизированная плоскоклеточная карцинома, которая встречается в основном у пожилых женщин и значительно реже ассоциируется с ВПЧ-инфекцией [4, 151].

Не исключено, что масштабы распространения и онкогенный потенциал редких типов ВПЧ (59, 61, 62, 70, 73 и др.) до сих пор недооценивались при развитии предраковых и раковых поражений гениталий, из них на долю плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени тяжести приходится 12%, высокой степени тяжести – 8% и 4% раковых поражений (Meyer T., et al., 1998).

По данным J. Dillner et al. (1998), ВПЧ-16 и ВПЧ-18 могут играть этиологическую роль в развитии некоторых случаев рака предстательной железы, злокачественных поражений вульвы, влагалища и ануса.

Современные методы диагностики ВПЧ могут быть подразделены на классические (цитологический метод, гистологическое исследование биоптатов, кольпоскопия, определение антител к ВПЧ) и молекулярно-генетические.



***Диагностика ВПЧ, согласно Европейским стандартам, представлена в таблице 35 [43, 55].***

Таблица 35 – Диагностика ВПЧ согласно Европейских стандартов [43, 55]

Методы	Описание
Клиническое обследование	<p>Осмотр наружных половых органов производится у мужчин с целью определения места прицельной биопсии в условиях хорошей освещенности. Для обнаружения границ мелких элементов рекомендуется использовать лупу.</p> <p>У 25% женщин с кондиломами наружных половых органов выявляются также остроконечные кондиломы шейки матки и/или влагалища, у 50% – плоские поражения шейки матки или в большинстве случаев слабо-выраженная цервикальная внутриэпителиальная неоплазия. Примерно у трети женщин с внутриэпителиальной неоплазией вульвы обнаруживается цервикальная внутриэпителиальная неоплазия (ЦИЭН) или вагинальная внутриэпителиальная неоплазия.</p> <p>Поэтому всем женщинам с аногенитальными бородавками показано исследование в зеркалах для выявления возможных бородавок во влагалище и/или на шейке матки.</p> <p>В отличие от поражений вульвы, при лечении поражений шейки матки обязательно проводится гистологическое исследование; материал для биопсии берется под контролем кольпоскопа.</p>
Меатоскопия	<p>Для осмотра губок наружного отверстия мочеиспускательного канала их можно вывернуть с помощью ватного тампона. Для полного осмотра ладьевидной ямки у мужчин меатоскопия производится с помощью зеркала маленького размера или отоскопа. Примерно в 5% случаев для точного определения проксимальной границы поражений требуется уретроскопия. Проксимальный отдел уретры, как правило, не поражается в том случае, если в наружном отверстии мочеиспускательного канала бородавки ранее не наблюдались и не обнаруживаются в момент осмотра.</p>
Аноскопия	<p>У трети пациентов с остроконечными кондиломами гениталий одновременно наблюдаются поражения в промежности и перианальной области, поэтому эти участки необходимо обследовать. При наличии аналь-</p>

	ных бородавок проводят аноскопию до зубчатой линии.
Проба с уксусной кислотой	После обработки 5% раствором уксусной кислоты поражения, вызванные ВПЧ, на несколько минут становятся серовато-белыми. Поскольку этот метод обладает низкой специфичностью, его рекомендуется использовать только в специализированных учреждениях, где есть возможность кольпоскопии, но он не подходит для скрининга. Метод может быть полезен для определения места прицельной биопсии и уточнения границ поражения при оперативном лечении. Ложноположительные результаты обычно являются следствием воспалительного процесса (например, при склероатрофическом лишае, красном плоском лишае, псориазе, баланопостите и вульвовагините, экземе, генитальном герпесе, микротравмах). При этом края пятен рваные, неровные, белесоватого цвета. Имеет место гиперемия различной степени и отсутствует капиллярный рисунок, характерный для поражений, вызванных ВПЧ.
Гистологическое исследование	Рекомендовано для дифференциальной диагностики при атипичных проявлениях и во всех случаях, когда доброкачественная природа папулезных или пятнистых поражений вызывает сомнение, например, при подозрении на БП, ББ и гигантскую кондилому. Биопсию производят под местной инфильтрационной анестезией через 10 мин. после наружного применения обезболивающих средств. Используется пункционная, инцизионная биопсия или биопсия с применением специальных щипцов.

**Цитологическое исследование.** Цитологические и гистологические изменения при ВПЧ-инфекции впервые описаны в 1976 году Мейсельсоном. Много лет для диагностики рака шейки матки и предшествующих ему состояний применяли цитологический метод исследования, с помощью которого выявляли атипичные многоядерные клетки. Однако данная методика достаточно субъективна и не отвечает современным требованиям (Башмакова М.А., Савичева А.М., 2003; Киселев В.И. и соавт., 2004; Дмитриев Г.А. и соавт., 2006).

При цитологическом исследовании используют окрашивание мазков по Папаниколау. Критерием обнаружения ВПЧ при цитологическом исследовании шеечных мазков является наличие в них койлоцитов (клеток с обширной зоной просветления вокруг ядра и дискератоцитов (клеток с увеличенным темным пикнотическим ядром из поверхностных ороговевающих слоев многослойного плоского эпителия). Результат цитологического исследования подтверждают кольпоскопией с обработкой пораженных участков слизистой 3–5% раствором уксусной кислоты и раствором Люголя. Участки плоского эпителия, пораженные ВПЧ, в таком случае выглядят побелевшими и приподнятыми над окружающей тканью, расположены мозаично и напоминают лейкоплакию. Клинически значимо также выявление четких границ йоднегативного эпителия [39].

Цитологическое исследование шеечных мазков по Папаниколау (PAP – smear test) выделяет следующие результаты:

1-й класс – атипические клетки отсутствуют, нормальная цитологическая картина;

2-й класс – изменение клеточных элементов обусловлено воспалительным процессом во влагалище и (или) шейки матки;

3-й класс – имеются единичные клетки с изменениями соотношения ядра и цитоплазмы, диагноз недостаточно ясен, требуется повторение цитологического исследования или необходимо гистологическое исследование биоптированной ткани для изучения состояния шейки матки;

4-й класс – обнаруживаются отдельные клетки с признаками злокачественности, а именно с увеличенными ядрами и базофильной цитоплазмой, неравномерным распределением хроматина;

5-й класс – в мазке имеются многочисленные атипические клетки.

ПВИ подразделяют на клинически выраженную, субклиническую, латентную. Первые два варианта ПВИ характеризуются резко- или слабовыраженными изменениями эпителиальных клеток. В мазках с поверхности эпителия обнаруживают измененные койлоциты, представляющие собой

крупные вакуолизированные клетки со светлой цитоплазмой и перинуклеарным светлым ободком в виде нимба. Ядра клеток, как правило, пикнотичные и гиперхромные. При микроскопии препаратов отчетливо проявляются утолщение эпителия, акантоз, гиперхроматоз, папилломатоз. Механизм изменения цвета эпителия на белый при обработке уксусной кислотой неизвестен. Эта реакция неспецифична, т.к. наблюдается при других хронических воспалительных процессах и при истончении эпителия; соответственно, ее нельзя использовать для постановки диагноза.

При опухолевой трансформации созревание клеток атипичное; койлоцитоз развивается в верхней трети эпителия, часто распространен очагово, отмечается также полиморфизм ядер и увеличенное количество митозов, в т.ч. атипичных.

Доброкачественное течение ПВИ сопровождается наличием лишь небольшого количества койлоцитов и незначительным увеличением в них ядер. Койлоцитоз развивается непосредственно поверх парабазального слоя эпителия, митотические клетки сохраняются без изменений.

При латентном течении ПВИ измененных клеток не наблюдают.

В настоящее время появляются сообщения о нетипичной картине мазков из цервикального канала у женщин с ВПЧ-инфекцией, получающих гормональную заместительную терапию в климактерическом периоде (Menezes G.A., 2001). Невероятно трудно, а иногда и невозможно проводить цитологический анализ на фоне сопутствующей инфекционной патологии. Таким образом, цитологическое исследование является недорогим и сравнительно простым методом диагностики, но недостаточно точным и специфичным.

В 1992 году для обнаружения изменений тканей, обусловленных ВПЧ, была предложена проба с 5% раствором уксусной кислоты (Wikstrom A. et al., 1992). По мнению авторов, после обработки 5% раствором уксусной кислоты очаги поражения ВПЧ становятся на несколько минут серовато-белыми. Однако попытки его клинического применения показали низкую специфичность метода. Проба оказалась положительной при неспецифических кольпитах, вульвитах,

баланопоститах, генитальном герпесе, микротравмах, экземе и т. д. Тем не менее, в Европейском руководстве по аногенитальным бородавкам содержатся рекомендации по ее использованию для скрининга (Ван Крог Д. и др., 2002). Этот метод может быть полезен при определении участка для прицельной биопсии и уточнения границ поражения при хирургическом лечении, а также при колоноскопическом и кольпоскопическом исследованиях.

**Кольпоскопия.** Описаны характерные для ВПЧ-инфекции признаки, выявляющиеся при кольпоскопии. У больных с папилломавирусной патологией в ходе этого исследования выявляются множественные красные пятна, как йод-положительные, так и йод-отрицательные. Характерна картина точечного кольпита с толстыми точками или рисунком в виде полей, петель, колец, на которые не действует уксусная кислота, обнаруживаются йод-негативные участки с дискератозом. Для плоских интраэпителиальных кондилом характерны участки неправильной формы, имеющие белесоватый цвет, расположенные в зоне трансформации.

**Гистологическое исследование.** Решающее значение имеют другие диагностические подходы, в частности гистологический метод. Последний позволяет не только выявить койлоцитарную реакцию, но и оценить степень и характер поражения различных слоев эпителия, уточнить форму заболевания. Морфологическая диагностика становится более специфичной и информативной при использовании иммунохимического метода исследования, при котором возможно обнаружение антигенов ВПЧ в тканях.

Субклиническая форма ПВИ сопровождается такими морфологическими признаками, как акантоз, гиперплазия клеток базального и парабазального слоев многослойного плоского эпителия, пара- и гиперкератозом, клеточные элементы с койлоцитотической атипией.

**Серологические методы.** Данные методики диагностики ВПЧ-инфекции непопулярны, так как существует огромное число серотипов вирусов, вследствие антигенного родства которых нередко отмечают т. н. перекрестные реакции. Кроме того, до последнего времени не удавалось получить надежные диагностические препараты. В последние го-

ды удалось создать вирусоподобные частицы, обладающие высокой специфичностью и реактивностью в иммунологических реакциях.

**Молекулярно-генетические методы.** Поскольку степень цитологической атипии оценивается с определенной долей субъективизма, в то время как ВПЧ-генетическая информация всегда присутствует в цервикальных интраэпителиальных поражениях, независимо от степени тяжести, для первичной диагностики инфекционной патологии шейки матки предлагается использовать молекулярно-биологические технологии. В последние годы широко обсуждается необходимость включения молекулярно-генетических тестов на все идентифицированные в настоящее время высококанцерогенные типы ВПЧ в программу цервикального скрининга. Считается, что присутствие ДНК ВПЧ в шейке матки поможет идентифицировать от 20 до 30% женщин с цервикальными заболеваниями, которые имели ложно-отрицательные цитологические результаты. Вместе с тем, целесообразность скрининга на ВПЧ подвергается сомнению, поскольку большинство молодых женщин с ВПЧ в генитальном тракте имеют нормальную цитологию, низкий риск цервикального рака и самостоятельно элиминируют вирус в течение 12–24 месяцев.

Присутствие ВПЧ в биоптатах и мазках при субклинических формах инфекции, а также тип вируса можно определить по наличию ДНК генома вируса. Для этой цели применяется ПЦР-диагностика. Этот метод позволяет также определить серотип вируса, что имеет значение для прогноза дальнейшего развития заболевания. Многие специалисты отмечают высокую чувствительность ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-real time). Однако если быть объективным, наборы для ПЦР-анализа необходимо использовать при диагностике ПВИ в качестве скрининговых, поскольку с их помощью можно достоверно и в короткие сроки получить результаты для значительных групп обследуемых. Вместе с тем, применение ПЦР-анализа приводит к значительной гипердиагностике, поскольку во многих случаях инфицирование вирусами папилломы кратковременное, и заканчивается их элиминацией и санацией организма. Другими словами, поло-

жительный результат исследования ДНК ВПЧ свидетельствует лишь о наличии инфекции, но не позволяет достоверно прогнозировать развитие последствий [39, 134].

Метод может быть использован для анализа различных образцов: мазков, соскобов, смывов, биоптатов и тканей, заключенных в парафин. Пробы можно получить неинвазивным путем. В качестве материала для исследования используются: отделяемое или смывы со слизистых ротовой полости, ануса, гениталий и даже из эпидермиса. Наборы ВПЧ-прай-меров гибридизируются с высоконсервативными генами L1, которые кодируют капсидный белок. Для детекции продуктов амплификации используют набор длинных (400 п. н.) зондов, позволяющих определить тип вируса. Другой набор ВПЧ-праймеров гибридизуется с ранними генами E6, которые сохраняются и после того, как вирусная ДНК попадает в клетку. ПЦР продукты сначала анализируются с помощью гель-электрофореза в присутствии бромистого этидия. Типирование вирусной ДНК осуществляют при помощи дот-блот-гибридизации. Для идентификации разных типов ВПЧ используют типоспецифические олигонуклеотидные зонды. Этим методом можно выявить даже 10 копий ВПЧ.

Наряду с ПЦР-анализом, для детекции ВПЧ используют и другие амплификационные методы – ЛЦР, иммуноблоттинг (дот-блот, саузерн-блот), гибридизацию *in situ* на фильтре и ткани, систему гибридной ловушки – Digene Hybrid Capture System II. Однако в силу ряда обстоятельств эти хорошо воспроизводимые и высокоэффективные методологии в широкой практике применяют редко.

Реакция транскрипционной амплификации NASBA-Real-time имеет преимущества для практики, так как позволяет определять клинически значимую концентрацию вируса в ткани, что помогает врачу выбрать нужную тактику в данной ситуации (Тапильская Н.Н. и др., 2006).

Система двойной генной ловушки — используются РНК-пробы, комплементарные к полной геномной последовательности 13 канцерогенных типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) и 5 типов ВПЧ низкого риска (6, 11, 42, 43, 44).

Наиболее информативным, высокочувствительным (98,1%) и специфичным (85-90%) методом в настоящее время является выявление ДНК в окрашенных препаратах *in situ* с цитологическим контролем. Перспективной является мультипраймерная модификация ЦПР, позволяющая выявить из одной пробы несколько типов ВПЧ (Bosch F. et al., 2002). В заключение раздела по диагностике ВПЧ-инфекции можно предложить порядок обследования при обнаружении атипичных клеток.

Предложены разнообразные подходы к достоверной диагностике ранних стадий цервикальных дисплазий. В этой связи применяют серологические методы выявления антител к онкобелкам папилломы в сыворотке крови пациентов, однако корреляции между титром антител и наличием цервикального рака выявить не удалось.

Большую важность приобретают исследования, направленные на поиск ранних вирусологических маркеров папилломавирусной инфекции и определение физического статуса ДНК ВПЧ (эписомальная, интегрированная фаза), а также вирусной нагрузки, необходимые для выявления патологического процесса на доклинической стадии (Шипицына Е.В. и соавт., 2004; Кубанов А.А., 2005; Куевда Д.А. и соавт., 2005; Катханов А.М., Катханова О.А., 2005; Шипулина О.Ю. и соавт., 2005; Львов Н.Д. и соавт., 2007; Dalstein V. et al, 2003; Moberg et al, 2005; Shijders J, Meijer C., 2006).

Несмотря на перспективность изучения онкобелка E7 при различном течении урогенитальной ПВИ, заболеваниях шейки матки воспалительного и пролиферативного генеза, исследования его содержания и экспрессии онкогена E7, остается много вопросов относительно диагностической и клинической значимости интеграции онкогена E7, особенно в преинвазивных поражениях (Киселев В.И., 2004; Дмитриев Г.А. и соавт., 2006; Золотоверхая Е.А. и соавт., 2007).

По мнению Г.А. Дмитриева (2007), несмотря на то, что в настоящее время основными методами диагностики ПВИ являются клинические, молекулярно-биологические (ПЦР с типированием ВПЧ, ДНК-гибридизация), цитологические, кольпоскопические, в недалеком будущем для ранней диагностики и прогноза ПВИ, вероятно, будет использоваться



ИФА (с целью детекции онкобелков) на основе рекомбинантных белков и моноклональных антител [39, 55].

Оптимальным алгоритмом лабораторной диагностики ПВИ является проведение ПЦР-анализа с типированием ВПЧ и, при получении положительных результатов, ИФА с целью детекции онкобелков (Е6 и Е7). Цитологические и кольпоскопические исследования при высокой квалификации специалистов могут быть полезны для оценки состояния слизистых инфицированных органов. Весьма целесообразно при комплексном клинико-лабораторном обследовании пациентов с подозрением на ПВИ получить достоверную информацию о наличии (отсутствии) хламидий, цитомегаловируса, вируса простого герпеса и других возбудителей ИППП, а также, с учетом мощной иммуносупрессивной потенции онкобелков, о состоянии клеточного и гуморального иммунитета.

*Клинический протокол диагностики пациентов с папилломавирусной инфекцией в РБ (приложение к приказу МЗ РБ № 1020 от 29.10.2009 г.) представлен в таблице 36 [68].*

Таблица 36 – Клинический протокол диагностики пациентов с папилломавирусной инфекцией [68]

ЛПУ	Обязательная	Дополнительная (по показаниям)
В условиях поликлиники	Физикальный осмотр. Исследование крови на антитела к T.pallidum. ИФА-ВИЧ. ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСV. Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов.	МАНК на ВПЧ высокого онкологического риска. Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов. Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов). Консультация врача акушера-гинеколога (врача-уролога).

		<p>Цитологическое исследование мазка.</p> <p>Микроскопическое исследование в темном поле отделяемого эрозивных папул на <i>T.pallidum</i>.</p> <p>Общий анализ крови.</p> <p>Общий анализ мочи.</p> <p>Флюорография.</p>
В условиях стационара	<p>Физикальный осмотр.</p> <p>Исследование крови на антитела к <i>T.pallidum</i>.</p> <p>ИФА-ВИЧ.</p> <p>ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСV.</p> <p>Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Общий анализ крови.</p> <p>Общий анализ мочи.</p> <p>Флюорография.</p>	<p>МАНК на ВПЧ высокого онкологического риска.</p> <p>Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов.</p> <p>Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов).</p> <p>Консультация врача акушера-гинеколога (врача-уролога).</p> <p>Цитологическое исследование мазка.</p> <p>Микроскопическое исследование в темном поле на бледную трепонему.</p>

## Глава 6

### ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, АССОЦИИРОВАННЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ

#### 6.1 Урогенитальный трихомониаз

Лечение УТ должно проводиться лицам, у которых выявлены *T.vaginalis*, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений заболевания. Обследованию и лечению подлежат все половые партнеры, включая тех, у которых отсутствуют клинические проявления [145].

До 50-х годов прошлого столетия основными противотрихомонадными средствами были препараты мышьяка и ДДТ, которые использовались для наружной терапии, что, соответственно, не обеспечивало полного терапевтического эффекта [98].

**Этиотропная терапия УТ.** В 50-е годы была выделена группа антибиотиков, вырабатываемых микроорганизмами *Streptomyces*, – препараты группы 5-нитроимидазола, являющиеся низкомолекулярными соединениями, по химическому строению, физико-химическим свойствам, антимикробной активности, фармакокинетическим параметрам и токсикологическим характеристикам отличаются от производных имидазола с противогрибковым действием.

Впервые антипротозойная активность среди 5-нитроимидазолов была установлена в 1956 г. у азомицина. Первым препаратом из данной группы, используемым для терапии УТ, стал метронидазол. Он был синтезирован в 1957 г., а в 1960 г. впервые применен для лечения УТ. Позднее установлена его эффективность в отношении большинства анаэробных бактерий.

Механизм антимикробного действия препаратов группы 5-нитроимидазола заключается в следующем [36]:

- ✓ проникновение в микробную клетку;
- ✓ восстановление нитрогруппы под действием нитроредуктаз бактерий;

- ✓ антимикробное действие восстановленных продуктов;
- ✓ выведение из клетки образовавшихся внутриклеточно продуктов трансформации.

МПК метронидазола в аэробных условиях равна 1,1 мкг/мл, в анаэробных – 0,1–7 мкг/мл; максимальный уровень содержания метронидазола в сыворотке крови после однократного перорального приема 500 мг обнаруживается уже через 1–3 ч. При интравагинальном использовании максимальная концентрация препарата в сыворотке крови составляет лишь 20% от аналогичных показателей при приеме его внутрь [146, 205].

В последующем было синтезировано множество аналогов метронидазола также с высокой активностью в отношении простейших и анаэробных бактерий, таких как: *Bacteroides* spp., включая *B.fragilis*, *B.ovatus*, *B.vulgatus*, *B.caccae*, *B.uniformis*; *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*; *Trichomonas* spp., в том числе *T.vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliа intestinalis*, *Leishmaniase*. В различных руководствах по ведению пациентов с УТ нашли отражение практически все препараты группы 5-нитроимидазола. Отличие заключается в основном в суточных и курсовых дозах того или иного препарата при различных клинических формах УТ и вариантов их применения в качестве рекомендуемых или альтернативных схем [98, 129, 146, 156].

В настоящее время для лечения УТ используется однократное применение метронидазола или тинидазола – 2 г внутрь, с целью быстрой санации и препятствия распространению инфекции. Могут также использоваться курсовые методики лечения метронидазолом – по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. При рецидивирующем УТ метронидазол назначается по 2 г 1 раз в сутки в течение 3–5 дней или метронидазола по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней [4].

Способность 5-нитроимидазолов к проникновению через плацентарный барьер с созданием высокой концентрации в амниотической жидкости и крови плода ограничивает возможность применения этих препаратов в первом триместре беременности. В связи с чем он может назначаться в дозе 2 г

однократно, но не ранее второго триместра. На ранних сроках беременности при лабораторном подтверждении УТ назначается только местное лечение [4].

Детям в возрасте от 1 до 6 лет назначают по 1/3 таблетки внутрь 2–3 раза в сутки, от 6 до 10 лет – 125 мг внутрь 2 раза в сутки, от 11 до 15 лет – 250 мг внутрь 2 раза в сутки. Длительность лечения – 7 дней [4].

***Схемы лечения УТ (согласно ВОЗ, CDC и европейским рекомендациям) [43]:***

*Рекомендуемые схемы ВОЗ (2001):*

- ✓ тинидазол 2 г внутрь однократно;
- ✓ метронидазол 2 г внутрь однократно.

*Альтернативные схемы ВОЗ (2001):*

- ✓ тинидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней;
- ✓ метронидазол 400–500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней.

*Рекомендованная схема CDC (2002):*

- ✓ метронидазол 2 г внутрь однократно.

*Альтернативная схема CDC (2002):*

- ✓ метронидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней.

*Рекомендованная схема согласно европейским рекомендациям (2001):*

- ✓ метронидазол 400–500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5–7 дней.

*Альтернативная схема согласно европейским рекомендациям (2001):*

- ✓ метронидазол 2 г внутрь однократно.

Вероятность излечения при использовании рекомендованных схем составляет около 90–95%. Эффективных, альтернативных метронидазолу, схем лечения не существует. В случае нарушений режима лечения возникает необходимость назначения повторных курсов терапии. Клинико-микробиологическое обследование больных, получивших лечение, проводится через 10–14 дней. Во избежание развития побочных реакций у пациентов их следует предупреждать об исключении приема алкоголя как во время терапии метронидазолом, так и в течение 24 ч после ее окончания [4].

Частота рецидивов УТ после полноценной терапии препаратами группы 5-нитроимидазолов составляет 20–40%, причем основной причиной возникновения рецидивов является реинфекция, частота которой может достигать 36%. Кроме того, даже после успешной эрадикации трихомонад воспалительный процесс может сохраняться, поддерживаемый сопутствующей условно-патогенной микрофлорой, и создавать представление о неэффективности проведенной терапии [58].

Развитие резистентности к производным 5-нитроимидазола в настоящее время не является клинической проблемой в связи с возможностью создания высокого сывороточного и тканевого содержания ЛС, превышающего терапевтические концентрации. Неэффективность терапии УТ может быть обусловлена рядом факторов: недостаточно высокая комплаентность пациентов, реинфекция, резистентность *T.vaginalis* к метронидазолу, недостаточная абсорбция препарата в желудочно-кишечном тракте, низкая степень его доставки в органы УГТ, инактивация микрофлорой влагалища, низкая концентрация цинка в плазме крови [9, 168].

По данным Центров по контролю за заболеваниями (CDC, США), в 1989 г. до 5% всех клинических изолятов *T.vaginalis* обладали устойчивостью к данному препарату. Причем уровень устойчивости большинства штаммов был сравнительно низким, и лишь отдельные изоляты были высокорезистентными.

Устойчивость трихомонад к метронидазолу тесно связана с универсальным для всей группы 5-нитроимидазола механизмом действия препарата – способностью простейших внутриклеточно восстанавливать нитрогруппу препаратов с образованием метаболитов, которые повреждают ДНК, оказывая, тем самым, бактерицидный эффект. В основе формирования устойчивости трихомонад к 5-нитроимидазолам лежит нарушение процессов превращения препаратов в активные метаболиты. В зависимости от вида метаболизма, вовлеченного в процесс, резистентность подразделяется на аэробную и анаэробную [9, 25].

При аэробной резистентности у трихомонад ингибируется транскрипция гена, кодирующего синтез ферредоксина,

а при анаэробной – наблюдается полное отсутствие или снижение активности пируватферредоксин оксидоредуктазы и гидрогеназы. Аэробная резистентность является основным механизмом устойчивости *T.vaginalis* к метронидазолу. Уровень резистентности штаммов возбудителя варьирует в зависимости от степени нарушения вышеуказанных метаболических процессов. Показана возможность развития аэробной резистентности *in vivo* у пациентов, получавших терапию стандартными дозами метронидазола в течение коротких периодов времени. Тип *in vitro* резистентности может быть получен путем культивирования трихомонад на средах, содержащих сублетальные концентрации препарата. Анаэробная устойчивость выявляется преимущественно у лабораторных штаммов, хотя существуют сообщения о выделении подобных высокорезистентных изолятов в клинической практике [25].

Неэффективность повторного применения стандартных схем при хорошей комплаентности пациента в отсутствие возможности реинфекции с высокой степенью вероятности свидетельствует о резистентности вызвавшего инфекцию штамма *T.vaginalis* к использованному препарату. Получение объективных данных о чувствительности возбудителя к 5-нитроимидазолам позволяет подтвердить наличие резистентности, определить ее уровень и обосновать круг лекарственных препаратов, активных в отношении *T.vaginalis* [8].

Терапия трихомонадной инфекции, вызванной резистентными к метронидазолу штаммами возбудителя, может включать:

- ✓ изменение режима терапии метронидазолом (повышение дозы, увеличение длительности терапии, изменение пути введения и т. п.);
- ✓ применение других препаратов группы 5-нитроимидазола;
- ✓ применение ЛС других групп.

Необходимо отметить, что доказанной эффективностью при трихомонадной инфекции обладают только препараты группы 5-нитроимидазола, тогда как данные о положительном эффекте ЛС других групп не позволяют рассматривать их в качестве альтернативы 5-нитроимидазолов. Кроме

того, многие из них достаточно высокотоксичны, что ограничивает их применение.

Согласно рекомендациям ВОЗ, случаи трихомониаза, при которых стандартные схемы неэффективны, могут быть излечены высокими (удвоенными) дозами метронидазола с увеличением длительности терапии. Эффективность подобного подхода объясняется невысоким в большинстве ситуаций уровнем устойчивости *T.vaginalis* к метронидазолу (не превышает 80%). Приведенная тактика не применима для эрадикации трихомонад с высоким уровнем резистентности, поскольку требуемые для ее преодоления дозы препарата токсичны [4].

При попытках уменьшения дозы метронидазола его комбинируют с ЛС, эффективность которых в лечении трихомониаза не доказана или подтверждается лишь эпизодическими клиническими наблюдениями. По мнению ряда авторов, внутривенное введение метронидазола в комбинации с его пероральным и нередко интравагинальным назначением позволяет снижать курсовую дозу и, соответственно, риск развития НЛР, но данная тактика также дискуссионна.

Сравнительные исследования по использованию метронидазола и других 5-нитроимидазолов при трихомонадной инфекции показали, что однократный прием большинства препаратов в дозе 1,5–2 г сопровождается хорошим клиническим эффектом при относительно благоприятном профиле безопасности. Основным фактором, ограничивающим использование препаратов группы 5-нитроимидазола в терапии инфекции, вызванной резистентными к метронидазолу штаммами *T.vaginalis*, является возможность развития у возбудителя перекрестной резистентности [98].

Тинидазол является вторым после метронидазола препаратом выбора для терапии трихомонадной инфекции. Показана высокая клиническая и микробиологическая эффективность тинидазола по сравнению с метронидазолом при однократном приеме препаратов в дозе 2 г. Он обладает более длительным периодом полувыведения, чем метронидазол, и создает в тканях более высокие концентрации. При этом уровень препарата в отделяемом слизистой оболочки влагалища приближается к таковому в плазме крови, что сви-



детельствует о более эффективной доставке тинидазола в данную область по сравнению с метронидазолом. МПК тинидазола в отношении *T.vaginalis*, в т. ч. резистентных к метронидазолу штаммов, ниже таковой для метронидазола, что проявляется клинической эффективностью меньших доз тинидазола и более редким развитием лекарственной резистентности при его использовании.

Эффективность излечения УТ при однократном приеме тинидазола внутрь в дозе 2 г составляет 90–100%. При использовании высоких доз препарата (2–3 г внутрь и 1–1,5 г интравагинально в течение 14 дней) в терапии данный показатель достигает 92%. Тинидазол считается препаратом выбора при терапии инфекции, вызванной резистентными к метронидазолу штаммами *T.vaginalis*, однако необходимо учитывать возможность развития к нему перекрестной резистентности.

К числу других 5-нитроимидазолов, которые потенциально можно использовать в терапии трихомонадной инфекции, относятся орнидазол, ниморазол, секнидазол, тернидазол и др. Орнидазол и секнидазол, подобно тинидазолу, имеют более длительный период полувыведения по сравнению с метронидазолом. Ниморазол, напротив, элиминируется значительно быстрее. Тем не менее, данный препарат обладает выраженной антипротозойной активностью, поскольку два его основных метаболита более активны, чем метаболиты метронидазола [35, 205].

Ломоносов К.М. и соавт. (2004) указывают на преимущества применения в лечении УТ орнидазола по сравнению с метронидазолом, которые заключаются в следующем:

- высокая эффективность применения орнидазола, составляющая примерно 92,8–100% против 73,4–95% у метронидазола; это объясняется изменением морфологии трихомонад, низкой активностью нитроредуктаз, способностью вагинальной флоры инактивировать метронидазол;
- лучшая переносимость орнидазола, однако при его приеме могут наблюдаться тяжесть в эпигастрии, легкая тошнота, отрыжка, редко легкая головная боль, не требующие отмены препарата;

- метронидазол не совместим с алкоголем, поскольку ингибирует в организме активность фермента альдегиддегидрогеназы и вызывает дисульфирамоподобные реакции – головную боль, тошноту, рвоту, тахикардию, падение артериального давления;

- курс лечения орнидазолом короче – 5 дней, курс лечения метронидазолом – 7 дней.

Актуальность вопроса об использовании препаратов, не относящихся к группе 5-нитроимидазола, в лечении трихомонадной инфекции обусловлена возможностью развития у трихомонад перекрестной устойчивости к нитроимидазолам. Некоторые из нижеприведенных лекарственных средств применялись в терапии трихомониоза до внедрения в клиническую практику 5-нитроимидазола, клиническая эффективность ряда препаратов не исследовалась или не доказана, возможность применения других ограничивается их высокой токсичностью. Таким образом, несмотря на рекомендации, приведенные в отдельных публикациях, отсутствие доказательных данных об эффективности и безопасности препаратов, не принадлежащих к группе 5-нитроимидазола, в терапии трихомонадной инфекции не позволяет рекомендовать их использование у пациентов с данной патологией, за исключением случаев, когда другие терапевтические альтернативы исчерпаны.

Некоторой эффективностью при терапии трихомонадной инфекции обладают флуконазол, бутоконазол, гамицин, ацетарсол, паромомицин, фуразолидон, мебендазол, а также вакцина СолкоТриховак.

Некоторые азолы, в частности, флуконазол и бутоконазол, обладают *in vitro* активностью в отношении *T.vaginalis*, однако данные об их эффективном использовании в клинической практике ограничены преимущественно комбинированной терапией с препаратами группы 5-нитроимидазола.

Гамицин – ароматический полиен, сходный по структуре с амфотерицином В, обладает способностью вызывать гибель *T.vaginalis* путем образования пор в цитоплазматической мембране, что приводит к ее вытеканию. В исследованиях показан бактерицидный эффект низких концентраций препарата в отношении как чувствительных, так и резистент-

ных к метронидазолу штаммов *T.vaginalis*. Выраженная токсичность препарата ограничивает его широкое использование.

Ацетарсол – антипротозойный препарат, представляющий собой органический дериват мышьяковой кислоты, ранее использовался в терапии трихомонадной инфекции, однако в настоящее время его применение не рекомендуется в связи с высокой токсичностью и низкой клинической эффективностью.

Паромомицин (мономицин) – антибиотик класса аминогликозидов, препарат для местного применения. Болезненность и изъязвление слизистых оболочек ограничивают возможности клинического использования препарата.

Антипротозойные и противогельминтные препараты (фуразолидон, мебендазол) в исследованиях *in vitro* проявляют высокую активность в отношении резистентных к метронидазолу штаммов *T.vaginalis*, что свидетельствует о возможности их местного (в связи с довольно низкой системной биодоступностью) использования в терапии трихомонадной инфекции.

По мнению ряда авторов, в условиях роста резистентности трихомонад к препаратам группы 5-нитроимидазола вакцинация может стать одним из важных компонентов комплексной терапии трихомониаза [13]. В настоящее время разработана и широко используется вакцина, активная в отношении *T.vaginalis*, СолкоТриховак, которая была внедрена в клиническую практику в конце 1970-х гг. Она представляет собой лиофилизат инаktivированных морфологически измененных *L.acidophilus*, выделенных из влагалища женщин, страдающих УТ. Механизм действия вакцины заключается в индукции выработки антител против аберрантных лактобацилл. Поскольку микроорганизмы способны обмениваться поверхностными антигенами в пределах биоценоза, антитела к аберрантным лактобациллам проявляют некоторую активность и в отношении трихомонад. Эффект от использования вакцины связан, предположительно, не с прямым воздействием на *T.vaginalis*, а с повышением неспецифической иммунной защиты, что приводит к уменьшению выраженности

клинической симптоматики и способствует элиминации трихомонад.

Вакцинация проводится следующим образом: препарат вводится внутримышечно, 3 инъекции по 0,5 мл с интервалом в 2 недели. Она обеспечивает годовую защиту. Через год проводится повторная вакцинация однократно по 0,5 мл. Ревакцинация обеспечивает защиту еще на 2–3 года [13].

Титр антител поднимается в течение 1–2 недель после начала терапии. Поэтому первые симптомы улучшения болезни начинают замечать не ранее чем через 14 дней с момента проведения первой инъекции. В случае острого и распространенного процесса рекомендуется сочетать применение СолкоТриховака с местной терапией [13].

Несмотря на то, что вакцина рекомендовалась как средство профилактики и терапии трихомонадной инфекции, в дальнейших исследованиях была поставлена под сомнение эффективность ее использования в виде монотерапии при данной патологии. В то же время установлено, что применение вакцины СолкоТриовак в комбинации с препаратами группы 5-нитроимидазола при трихомониазе сопровождалось уменьшением клинических проявлений инфекции и позволяло снизить дозы препаратов.

**Местное лечение УТ.** При свежих неосложненных трихомонадных поражениях нет необходимости в местном лечении. При торпидно протекающих свежих воспалительных процессах и хронических формах трихомониаза на фоне общей терапии назначается местное лечение. Местно действующие препараты применяются одновременно с препаратами общего действия. В настоящее время широко используются:

✓ метронидазол-гель был одобрен для лечения БВ, но, как и другие местные антибактериальные ЛС, концентрация которых не достигает терапевтического уровня в уретре или в больших вестибулярных железах, он значительно менее эффективен для лечения УТ, чем пероральные препараты метронидазола, и потому не рекомендуется для применения;

✓ метронидазол – вагинальные шарики (таблетки) по 0,5 г 1 раз в сутки интравагинально (6 дней);

- ✓ орнидазол – вагинальные таблетки по 0,5 г однократно (3–6 дней);
- ✓ гиналгин – 1 таблетка интравагинально (10 дней);
- ✓ клиндамицин – 2% вагинальный крем ежедневно (4 дня);
- ✓ клион Д (метронидазол) – вагинальные таблетки по 0,1 г (5 дней);
- ✓ атрикан (тенонитрозол) – по 250 мг 2 раза в день (4 дня);
- ✓ инстилляции в уретру 0,25–0,5% раствора нитрата серебра через день;
- ✓ инстилляции в уретру 2% раствора протаргола;
- ✓ инстилляции в уретру 1% раствора колларгола.

***Клинический протокол лечения пациентов с УТ в РБ (приложение к приказу МЗ РБ № 1020 от 29.10.2009 г.) представлен в таблице 37 [68].***

Таблица 37 – Клинический протокол лечения пациентов с УТ [68]

ПУ	Методики лечения	Средняя длительность
В условиях поликлиники	<p>Неосложнённые формы:</p> <p>Основная методика: Метронидазол – внутрь 500 мг 2 раза в день, 7 дней</p> <p>Альтернативная методика: Орнидазол – внутрь 500 мг каждые 12 часов, 5 дней</p> <p>Осложнённые формы:</p> <p>Основная методика: Метронидазол – внутрь 500 мг 4 раза в день, 7 дней или в/в по 500 мг 3 раза в день, 7 дней</p> <p>Альтернативная методика: Орнидазол – внутрь 500 мг каждые 12 часов 10 дней</p> <p>Местное лечение: Метронидазол 100–500 мг интравагинально 1 раз в день, 6–7 дней</p>	7–10 дней

	<p>Лечение беременных (со второго триместра):  Метронидазол – внутрь 500 мг 2 раза в день, 7 дней  Лечение детей:  Метронидазол 7 дней:  от 1 до 6 лет – 83,5 мг (1/3 таблетки) внутрь 2 раза в день;  6–10 лет – 125 мг внутрь 2 раза в день;  11–15 лет – 250 мг внутрь 2 раза в день.</p>	
<p>В условиях стационара</p>	<p>Неосложнённые формы:  Основная методика:  Метронидазол – внутрь 500 мг 2 раза в день, 7 дней  Альтернативная методика:  Орнидазол – внутрь 500 мг каждые 12 часов, 5 дней  Осложнённые формы:  Основная методика:  Метронидазол – внутрь 500 мг 4 раза в день, 7 дней или в/в по 500 мг 3 раза в день, 7 дней  Альтернативная методика:  Орнидазол – внутрь 500 мг каждые 12 часов, 10 дней  Местное лечение:  Метронидазол 100-500 мг интравагинально 1 раз в день, 6–7 дней  Лечение беременных (со второго триместра):  Метронидазол – внутрь 500 мг 2 раза в день, 7 дней  Лечение детей:  Метронидазол 7 дней:  от 1 до 6 лет – 83,5 мг (1/3 таблетки) внутрь 2 раза в день  6–10 лет – 125 мг внутрь 2 раза в день  11–15 лет – 250 мг внутрь 2 раза в день</p>	<p>7–10 дней</p>

## 6.2 Урогенитальный кандидоз

Проблема терапии урогенитального кандидоза заключается в том, что часть видов *Candida* проявляют резистентность к некоторым противогрибковым препаратам. Устойчивость различных видов *Candida* к современным антимикотическим препаратам – главная причина, которая заставляет обращать внимание на этиологическую неоднородность кандидоза. Считается, что если бы все грибы рода *Candida* имели одинаковую чувствительность, или антимикотики – универсальный широкий спектр действия, то в определении вида данного возбудителя не было бы необходимости [89, 91, 113, 152, 160, 180].

Устойчивость возбудителей кандидоза к противогрибковым препаратам представлена в таблице 38.

Таблица 38 – Устойчивость возбудителей кандидоза к противогрибковым препаратам

Виды, для которых описана исходная устойчивость к:			Данные отсутствуют
флуконазолу	амфотерицину	кетоназолу (итраконазолу)	
<i>C.glabrata</i> <i>C.krusei</i> <i>C.ciferrii</i> <i>C.inconspicua</i> <i>C.lipolytica</i> <i>C.norvegensis</i>	<i>C.lipolytica</i> <i>C.lusitaniae</i>	<i>C.norvegensis</i>	<i>C.catenulata</i> <i>C.famata</i> <i>C.haemulonii</i> <i>C.lambica</i> <i>C.utilis</i> <i>C.viswanathii</i>

Этиологическая неоднородность кандидоза, увеличение роли редких видов (*C.glabrata* и *C.krusei*), устойчивость штаммов к антифунгальной терапии нередко обуславливает рецидивирование урогенитального кандидоза. В качестве факторов риска рецидивирования урогенитального кандидоза рассматриваются возрастающее число половых партнеров и оральный секс [91, 121, 158, 184].

Методы генотипирования показали, что около 86% всех рецидивов имеют эндогенное происхождение и не являются хронической кандидозной инфекцией, а характеризуются рецидивными эпизодами, связанными с иммунологическими проблемами местного и системного характера. Иссле-

дование в Бельгии с участием 612 женщин показало, что примерно у 20% пациенток была подтверждена грибковая колонизация, причем превалирование видов *C.albicans* и не-*albicans* было, соответственно, ниже и выше, чем в аналогичных исследованиях в Северной Америке, что может свидетельствовать о большей частоте встречаемости не-*albicans* *Candida* инфекций в некоторых этнических группах и географических областях [89, 110, 157, 162, 181].

В современных условиях следует учитывать неодинаковую чувствительность видов *Candida* к основным антимикотикам. Особо это относится к *C.krusei* и *C.glabrata*. Использование стандартных и традиционных схем при лечении урогенитального кандидоза, вызванного резистентными не-*albicans* штаммами, приводит к неудачам в терапии. Бессистемное лечение, потенцирующее множественную микробную устойчивость к антимикотическим препаратам, а также широкое использование генериков флуконазола с неустановленной эффективностью и отсутствием данных по чувствительности к ним, приводит к хронизации течения инфекции [5, 6, 7, 91, 161].

Кроме того, по мнению ряда авторов, чувствительность грибов к антимикотикам *in vitro* является плохим индикатором терапевтической эффективности последних, однако резистентность, определяемая высокими уровнями МПК, коррелирует с клинической неэффективностью этих препаратов. Важным фактором для *Candida* является то, что каждый вид *in vitro* имеет свой профиль резистентности к антимикотикам, тем самым давая возможность с определенной степенью вероятности предполагать степень чувствительности как к флуконазолу, так и к итраконазолу, если вид *Candida* известен. Установлено, что *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis* и *C.lusitaniae* чувствительны к триазолам. Предполагается, что для *C.krusei* характерна природная резистентность к флуконазолу [23, 132, 158, 182].

Учитывая вышеизложенное, очевидно, что терапия урогенитального кандидоза должна быть комплексной, поэтапной, включая не только этиотропное лечение, но и ликвидацию предрасполагающих факторов, а также лечение сопутствующих заболеваний [10, 159, 183]. Основная цель ле-



чения – устранение (уменьшение) симптомов, предотвращение развития рецидивов заболевания, минимизация побочных эффектов применения ЛС [23, 82]. Выбор метода терапии определяется характером клинической картины и степенью тяжести заболевания. Терапия сопутствующих заболеваний имеет большое значение в лечении урогенитального кандидоза. Одним из основных условий на период лечения является, по возможности, отмена кортикостероидов, цитостатиков, гормональных препаратов, антибиотиков; отказ от вредных привычек [7, 10, 82, 89, 93].

Анализ схем лечения, рекомендуемых международными стандартами, показывает почти полную идентичность перечня и дозировок антимикотиков, при этом среди препаратов системного назначения первое место принадлежит флуконазолу, который характеризуется широким спектром действия, включающим большинство видов *Candida* [5, 10, 23, 60, 89, 106, 135, 142].

Средства для лечения урогенитального кандидоза подразделяются на:

- азолы: имидазолы (клотримазол, кетоконазол, изоконазол, миконазол, бутоконазол, омоконазол, сертаконазол, эконазол, тиоконазол, фентиконазол), итриазолы (флуконазол, итраконазол, терконазол);

- полиены: амфотерицин, нистатин, леворин, натамицин;

- пиримидиновые производные: флуцитозин (не зарегистрирован в Республике Беларусь);

- другие препараты: циклопирокс (циклопироксоламин), повидон йод, хлоргексидинбиглюконат, борная кислота;

- комбинированные препараты: неомицин, нистатин и полимиксин В; тернидазол, неомицин, нистатин и преднизолон; нифурател и нистатин; метронидазол и миконазол; метронидазол и хлорхиналдол.

В современных клинических руководствах и монографиях предложены разные подходы к ведению пациентов с кандидозным вульвовагинитом и баланопоститом (таблица 39 и 40).

Таблица 39 – Лечение кандидозного вульвовагинита

Форма	Руководство CDC	Европейские стандарты
Первичный (острый)	Интравагинально: клотримазол или миконазол по 100 мг 1 раз в сутки, 7 дней или по 100 мг 2 раза в сутки, 3 дня клотримазол по 500 мг однократно. Внутри: Флуконазол 150 мг однократно.	Интравагинально: клотримазол 500 мг однократно или по 200 мг 1 раз в сутки, 3 дня; миконазол 1200 мг однократно или по 400 мг 1 раз в сутки, 3 дня. Внутри: флуконазол 150 мг однократно или итраконазол 200 мг 2 раза в сутки, 1 день.
Рецидивирующий	Купирование рецидива местно действующими препаратами в течение 7–14 дней или флуконазол дважды по 150 мг с интервалом 3 дня. Поддерживающая терапия (до 6 месяцев): клотримазол 500 мг интравагинально 1 раз в неделю; флуконазол 100–150 мг 1 раз в неделю; итраконазол 400 мг 1 раз в неделю.	В течение 6 месяцев: клотримазол 500 мг интравагинально 1 раз в неделю, в течение 1 месяца или флуконазол 100 мг, 1 раз в неделю.

Таблица 40 – Лечение кандидозного баланопостита

Рекомендованные схемы	Альтернативные схемы
Местно: клотримазол или миконазол или эконазол 2 раза в сутки	флуконазол 150 мг внутрь однократно
При наличии аллергической реакции на имидазолы – нистатин (100 000 ЕД) местно	

Для лечения острых форм урогенитального кандидоза применяется только местное лечение препаратами группы имидазола (миконазол, эконазол, изоконазол, клотримазол, буптоконазол, тиокконазол, терконазол) и полиенов (натамицин, нистатин, леворин) [46].

Миконазол – противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола. Местная форма – миконазола нитрат – широко применяется в лечении микозов кожи и слизистых оболочек, начиная с 1970-х гг. Механизм действия – нарушает синтез эргостерина, что проявляется фунгистатическим эффектом. Кроме того, обладает фунгицидным действием, дезорганизуя липидный слой мембраны. При лечении острых форм урогенитального кандидоза используются следующие лекарственные формы миконазола: гино-дактанол 0,2 г (вагинальные таблетки); гино-дактарин 0,1 г (вагинальные свечи) – вводятся в задний свод влагалища по 1 шт. на ночь однократно [84, 107, 153].

Эконазол – противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола, впервые появился в 1974 г. Механизм действия – как у всей группы азолов. Действие эконазола преимущественно фунгистатическое. При лечении острых форм урогенитального кандидоза используются следующие лекарственные формы эконазола: гино-певарил 50 (крем 1%, гранулы 0,05 г; вагинальные свечи 0,15) – вводятся в задний свод влагалища один раз в сутки на ночь в течение 2 недель; гино-певарил 150 (вагинальные свечи 0,15 г) – вводятся во влагалище один раз в сутки на ночь в течение 3 дней.

Изоконазол – противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола. В качестве средства для местной терапии грибковых инфекций кожи изоконазола нитрат используется с середины 1980-х гг. Механизм действия – как и у других препаратов из группы азолов. Действие изоконазола преимущественно фунгистатическое. При лечении острых форм урогенитального кандидоза используются следующие лекарственные формы изоконазола: гино-травоген 0,6 г (вагинальные шарики) – вводятся в задний свод влагалища на ночь; травоген 0,01 г (крем) – на-

носятся на пораженные участки один раз в сутки до исчезновения симптомов.

Клотримазол – противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола. Клотримазол появился в 1969 г. и с тех пор широко применяется в местной терапии микозов кожи и слизистых оболочек. Механизм действия: как и другие азольные средства, снижает синтез эргостерина, способствует подавлению респираторных систем, метаболизма пуринов, триглицеридов и фосфолипидов. Эффект клотримазола преимущественно фунгистатический, дополняется фунгицидным эффектом, в больших концентрациях.

Оксиконазол – противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола. Механизм действия такой же, как и у всей группы азолов. Действие оксиконазола преимущественно фунгистатическое. При лечении острых форм урогенитального кандидоза используются следующие лекарственные формы оксиконазола: мифунгар крем оксиконазола в 1 г содержит 10 мг (1%) оксиконазола, выпускается в тубах по 30 г.

Бутоконазол – противогрибковый препарат из группы азолов. При лечении острых форм урогенитального кандидоза используются следующие лекарственные формы бутоконазола: гинофорт 2% крем по 5,0 г – наносится однократно интравагинально [29, 49, 59, 118, 225].

Тиоконазол – противогрибковый препарат из группы азолов. При лечении острых форм урогенитального кандидоза используются следующие лекарственные формы тиоконазола: мазь 6,5% по 5,0 г – наносится однократно интравагинально.

Терконазол – противогрибковый препарат из группы азолов. При лечении острых форм урогенитального кандидоза используются следующие лекарственные формы терконазола: вагинальные таблетки по 80 мг на ночь – вводятся 1 раз в сутки, в течение 3 дней; 0,4% крем по 5,0 г – вводится 1 раз в сутки, в течение 7 дней.

Полиены (натамицин, нистатин, леворин, амфотерицин В) – противогрибковые антибиотики из ряда полиенов-макролидов. Механизм действия заключается в связывании с

эргостерином, нарушая, тем самым, проницаемость мембраны. За счет этого создается фунгистатический и фунгицидный эффект. При лечении острых форм урогенитального кандидоза используются следующие лекарственные формы полиенов: натамицин (пимафуцин) – вагинальные таблетки 0,025 г и вагинальные свечи 0,1 г – применяются ежедневно на ночь или по 1 таблетке 2 раза в сутки, в течение 10 дней; раствор во флаконах по 20,0 мл и крем в тубах по 30 г – наносят на пораженную поверхность 1–4 раза в сутки; нистатин – мазь по 100000 ЕД нистатина в 1 г. – наносится на пораженную поверхность 2 раза в сутки, до 2–4 недель; свечи вагинальные и ректальные – применяются 2 раза в сутки, в течение 7 дней; леворин – мазь 500 000 ЕД леворина в 1 г – применяется 2 раза в день, в течение 1–4 недель; амфотерицин – мазь, содержащая 30000 ЕД амфотерицина в 1 г – применяется 2–3 раза в сутки, в течение 1–2 недель [117, 226].

Циклопирокс (циклопироксоламин) – противогрибковое средство, по химической структуре относящееся к классу пиридонов, синтетическое производное гидроксипиридона. Циклопирокс стали использовать для лечения грибковых инфекций кожи в конце 1970-х годов. Механизм действия – подавление жизнедеятельности грибов путем нарушения транспорта субстратов, необходимых для синтеза мембраны. Накапливаясь внутри клеток, связывается с различными органеллами, с клеточной стенкой и мембраной. Действие циклопирокса преимущественно фунгистатическое, фунгицидный эффект создается при больших концентрациях препарата. Лекарственные формы циклопироксоламина: выпускается в виде раствора, пудры, крема, вагинального крема и вагинальных суппозиторий.

При лечении острых форм урогенитального кандидоза могут также использоваться следующие лекарственные формы клотримазола: канестен (вагинальные таблетки 0,1 г; мазь 1%, в течение 6 дней), канестен 1 (вагинальные таблетки 0,5 г; мазь 10%, в течение 6 дней), канестен 3 (вагинальные таблетки 0,2 г; мазь 2%, в течение 6 дней); клотримазол (вагинальные таблетки 0,1 и 0,2 г; крем 1%, мазь 1%, раствор 1%, вагинальный крем 2%) – крем, мазь и раствор наносят тонким слоем 2–3 раза в сутки, 14 дней; вагинальный крем вводится

в задний свод влагалища по 0,5 г 1 раз в сутки на ночь, в течение 3 дней; вагинальные таблетки вводят 1–2 раза в сутки, в течение 6 дней.

Лечение острого вульвовагинального кандидоза у женщин проводится системными противогрибковыми препаратами группы имидазола.

Итраконазол – препарат из группы азолов, является синтетическим диоксолановым производным триазола. Итраконазол был получен в 1984 г., и с середины 80-х гг. стал применяться в лечении многих микозов. Как и другие препараты из группы азолов, итраконазол угнетает синтез эргостерина за счет действия на зависимый от системы цитохрома P450 фермент – 14 $\alpha$ -деметилазу. Нарушение образования эргостерина, формирующего мембрану гриба, проявляется как фунгистатический эффект. Фунгицидный эффект итраконазола, по-видимому, не связан с нехваткой эргостерина. Итраконазол действует на зависимые от цитохрома P450 реакции гораздо специфичнее, чем производные имидазола, например кетоконазол. Поэтому в терапевтических дозах итраконазол не оказывает заметного влияния на метаболизм стероидов человека [42, 57, 99, 216, 229].

*Способ назначения итраконазола при лечении острого вульвовагинального кандидоза у женщин: внутрь по 200 мг 1 раз в день, в течение 3 дней.*

Кетоконазол – препарат из группы азолов, является синтетическим диоксолановым производным – имидазолом. Кетоконазол был получен в 1977 г. и, начиная с 1980-х гг., его широко применяют в терапии микозов. Кетоконазол стал первым антимикотиком широкого спектра, назначаемым внутрь, и зарекомендовал себя как эффективная замена амфотерицину. Основным механизмом действия кетоконазола является общий для всех препаратов группы азолов эффект подавления фермента 14 $\alpha$ -деметилазы, зависящего от системы цитохрома P450. 14 $\alpha$ -деметилаза контролирует одну из стадий превращения ланостерина в эргостерин, основу компонент мембраны грибов. Нарушение синтеза мембраны лежит в основе фунгистатического действия кетоконазола. При особо высоких концентрациях препарата, редко достигаемых при лечении, тяжелые повреждения мембраны дают фунги-

цидный эффект. В значительно меньшей степени кетоконазол угнетает цитохром P450-зависимый синтез стероидов в организме человека. Другим механизмом действия кетоконазола считают угнетение тканевого дыхания на уровне цитохром С-оксидазы. Кроме того, нарушенная деятельность мембранных ферментов приводит к подавлению синтеза хитина клеточной стенки [219, 228].

*Способ назначения кетоконазола при лечении острого вульвовагинального кандидоза у женщин: внутрь по 200 мг 2 раза в день, в течение 5 дней.*

Флуконазол – препарат из группы азолов, является синтетическим производным бистриазола. Флуконазол был получен в 1982 г. и с конца 1980-х гг. широко применяется в лечении кандидоза, криптококкоза и ряда других микозов. Как и другие препараты группы азолов, флуконазол угнетает образование эргостерина, основного компонента мембраны грибов, действуя на фермент 14 $\alpha$ -деметилазу, входящий в систему цитохрома P450. Нарушение биосинтеза мембраны обуславливает фунгистатический эффект препарата, а в более высоких концентрациях повреждения мембраны, в ходе перекисного окисления и других процессов, приводят к гибели клетки гриба. В отличие от других азольных препаратов, флуконазол обладает высокой специфичностью по отношению к зависимым от цитохрома P450 ферментам грибов. Поэтому при использовании флуконазола не наблюдается его побочного действия на синтез стероидов и других метаболических процессов, связанных с данными цитохромами [138, 148, 178, 195].

*Способ назначения флуконазола при лечении острого вульвовагинального кандидоза у женщин: внутрь по 150 мг однократно.*

Для лечения хронического урогенитального кандидоза наряду с препаратами для местной терапии применяется один из системных препаратов группы имидазола или полиенов: нистатин, леворин, итраконазол, кетоконазол, флуконазол, натамицин (таблетки, растворяющиеся в кишечнике).

Нистатин – противогрибковый антибиотик из ряда полиенов-макролидов, продуцируемый актиномицетами *Streptomyces noursei* и *Streptomyces albidus*. По существу, нистатин

для приема внутрь не является средством системной терапии микозов, поскольку почти не проникает в кровь. Нистатин был получен в 1950 г., и с середины 1950-х гг. этот препарат в пероральной и наружных формах используется в лечении кандидоза и ряда других микозов. Нистатин обладает преимущественно фунгистатическим действием, заключающимся в повреждении барьерной функции мембраны грибов за счет связывания с эргостерином. Фунгицидный эффект может проявляться при больших концентрациях препарата. Механизм действия нистатина в целом такой же, что и у амфотерицина В. Способ назначения при лечении хронического урогенитального кандидоза: внутрь по 500000–1000000 ЕД 3–4 раза в сутки, в течение 14 дней.

Кроме нистатина, в лечении хронического урогенитального кандидоза могут применяться:

- леворин: внутрь 500000 ЕД 3–4 раза в сутки, в течение 14 дней;
- итраконазол: внутрь по 200 мг однократно или по 200 мг в сутки, в течение 3 дней;
- кетоконазол: внутрь по 200 мг 2 раза в день, в течение 10 дней;
- флуконазол: внутрь по 150 мг однократно;
- натамицин в таблетках, растворяющихся в кишечнике: внутрь по 100 мг 4 раза в день, в течение 7–12 дней (таблетки следует сочетать с применением местных лекарственных форм пимафуцина) [117].

При необходимости поддерживающая супрессивная терапия хронического часто рецидивирующего кандидоза должна проводиться:

- итраконазолом – внутрь 200 мг 1 раз в месяц (в 1-й день менструального цикла), в течение 4–6 месяцев;
- флуконазолом – внутрь 150 мг 1 раз в неделю, в течение 6 месяцев;
- клотримазолом – интравагинально свечи 500 мг 1 раз в неделю, в течение 6 месяцев.

При лечении урогенитального кандидоза, вызванного *nealbicans* штаммами *Candida*, в лечении целесообразно использовать: местную терапию азолами (7–14 дней), борную кислоту по 600 мг в желатиновых капсулах вагинально, 1 раз



в день (14 дней), а при необходимости провести поддерживающую терапию нистатином в вагинальных свечах по 100000 ЕД, 1 раз в день.

При лечении беременных предпочтительно использовать местную терапию: натамицин – интравагинально, 1 свеча перед сном, в течение 6–9 дней, или по 1 таблетке 4 раза в день, 5–10 дней внутрь; тержинал – интравагинально по 1 таблетке перед сном, в течение 10–20 дней; эконазол – интравагинально свеча 150 мг перед сном, в течение 3 дней.

Для лечения урогенитального кандидоза у детей назначают:

- натамицин: пимафуцин – раствор для местного применения во флаконах по 20,0 мл; 1 мл содержит 0,025 мг натамицина; при вагинитах у детей наносят 0,5–1,0 мл препарата 1 раз в сутки, до исчезновения симптомов; пероральные формы применяются по 1/2 таблетки (0,05 г) 2–4 раза в сутки [117];

- кетоконазол (таблетки по 200 мг): принимают во время еды 2 раза в сутки из расчета 4–8 мг/кг массы тела (при массе тела свыше 30 кг назначают в тех же дозах, что и взрослым);

- флуконазол: назначают детям старше 1 года из расчета 1–2 мг/кг массы тела в сутки.

Одновременно с этиотропной терапией урогенитального кандидоза проводят лечение фонового заболевания и по показаниям присоединяют препараты, стимулирующие резистентность организма [26, 47].

В настоящее время считается необоснованной практика профилактического лечения половых партнеров пациенток с кандидозным вульвовагинитом, назначение антимикотиков для деконтаминации кишечника, использование эубиотиков для коррекции микроценоза влагалища больных кандидозом [163].

Завершая данную главу, хотелось бы особо подчеркнуть, что наличие на сегодняшний день большого количества и разнообразия местных и системных антимикотических препаратов (а тем более бесконтрольное их применение) при отсутствии данных о клинической эквивалентности оригинальных и генерических противогрибковых препаратов не

решает проблему рациональной терапии данной инфекции, а зачастую приводит к увеличению числа резистентных штаммов грибов рода *Candida*, трансформации заболевания в хронические и часто рецидивирующие формы. В связи с этим, проведение дальнейших качественных клинических исследований, направленных на изучение клинической и микробиологической эффективности антимикотиков, несомненно, будет способствовать повышению качества проводимой терапии и, как следствие, привести к улучшению здоровья пациентов.

***Клинический протокол лечения пациентов с урогенитальным кандидозом в РБ (приложение к приказу МЗ РБ № 1020 от 29.10.2009 г.) представлен в таблице 41 [68].***

Таблица 41 – Лечение пациентов с урогенитальным кандидозом [68]

ЛПУ	Методики лечения	Средняя длительность
<b>Урогенитальный кандидоз вульвы и вагины</b>		
В условиях поликлиники	<p>Местное лечение:</p> <p>натамицин – таблетки вагинальные 100 мг 3 дня или крем 2% 1 раз в день 7 дней;</p> <p>миконазол – суппозитории вагинальные 100 мг или крем вагинальный 2% 1 раз в день, 7 дней;</p> <p>клотримазол – таблетки вагинальные 100 мг или крем вагинальный 1% 1 раз в день, 6 дней.</p> <p>Системная терапия, основная методика: флуконазол – внутрь 150 мг однократно.</p> <p>Альтернативная методика: итраконазол – внутрь 200 мг 2 раза в день, 1 день.</p>	5–7 дней
	<p>Хронический рецидивирующий кандидоз, основная методика: флуконазол – внутрь 150 мг 2 раза с интервалом в 3 дня.</p> <p>Альтернативная методика: итраконазол – внутрь 200 мг 1 раз в день, 3 дня.</p>	5–14 дней

	<p>Местное лечение:  натамицин – таблетки вагинальные 100 мг, 6 дней или крем 2% 1 раз в день, 10 дней;  миконазол – суппозитории вагинальные 100 мг или крем вагинальный 2% 1 раз в день, 14 дней;  клотримазол – таблетки вагинальные 100 мг или крем вагинальный 1% 1 раз в день, 14 дней.  Поддерживающая терапия хронического рецидивирующего кандидоза, основная методика:  флуконазол – внутрь 150 мг 1 раз в неделю, 6 месяцев.  Альтернативные методики:  итраконазол – внутрь 400 мг 1 раз в месяц, 6 месяцев;  натамицин–таблетки вагинальные 100 мг или крем 2% 1 раз в неделю, 6 месяцев;  клотримазол – таблетки вагинальные 100 мг или крем вагинальный 1% 1 раз в неделю, 6 месяцев.  Лечение беременных:  Местное лечение, основная методика:  натамицин – таблетки вагинальные 100 мг, 3 дня.  Альтернативная методика:  клотримазол – таблетки вагинальные 100 мг или крем вагинальный 1% 1 раз в день, 6 дней (со 2-го триместра беременности).</p>	6 месяцев
В условиях стационара	<p>Местное лечение:  натамицин – таблетки вагинальные 100 мг, 3 дня или крем 2% 1 раз в день, 7 дней;  миконазол – суппозитории вагинальные 100 мг или крем вагинальный 2% 1 раз в день, 7 дней;  клотримазол – таблетки вагинальные 100 мг или крем вагинальный 1% 1 раз в день, 6 дней.  Системная терапия, основная методика:</p>	5–7 дней

	<p>флуконазол – внутрь 150 мг однократно.</p> <p>Альтернативная методика: итраконазол – внутрь 200 мг 2 раза в день, 1 день.</p> <p>Хронический рецидивирующий кандидоз, основная методика: флуконазол – внутрь 150 мг 2 раза с интервалом в 3 дня.</p> <p>Альтернативная методика: итраконазол – внутрь 200 мг 1 раз в день, 3 дня.</p> <p>Местное лечение: натамицин – таблетки вагинальные 100 мг, 6 дней или крем 2% 1 раз в день, 10 дней; миконазол – суппозитории вагинальные 100 мг или крем вагинальный 2% 1 раз в день, 14 дней; клотримазол – таблетки вагинальные 100 мг или крем вагинальный 1% 1 раз в день, 14 дней.</p> <p>Лечение беременных, местное лечение, основная методика: натамицин – таблетки вагинальные 100 мг, 3 дня.</p> <p>Альтернативная методика: клотримазол – таблетки вагинальные 100 мг или крем вагинальный 1% 1 раз в день, 6 дней (со 2-го триместра).</p>	<p>5–14 дней</p> <p>6 месяцев</p>
<p><b>Кандидоз других урогенитальных локализаций: уретрит, баланит, баланопостит</b></p>		
<p>В условиях поликлиники</p>	<p>Флуконазол – внутрь 150 мг, однократно.</p> <p>Местное лечение (по выбору): кремы, мази, содержащие клотримазол, кетоконазол, 2% миконазол, 1% бифоназол, натамицин 2%.</p>	<p>5–14 дней</p>
<p>В условиях стационара</p>	<p>Флуконазол – внутрь 150 мг, однократно</p> <p>Местное лечение (по выбору): кремы, мази, содержащие клотримазол, кетоконазол, 2% миконазол, 1% бифоназол, натамицин 2%.</p>	<p>5–14 дней</p>

### 6.3 Бактериальный вагиноз

Основные задачи при лечении БВ [172]:

- уменьшить выраженность симптомов БВ и предотвратить развитие осложнений, связанных с вынашиванием беременности, рождением ребенка и выполнением хирургических гинекологических вмешательств;
- минимизировать побочные эффекты лечения.

Гарднереллы устойчивы к тетрациклинам, аминогликозидам, цефалоспорином, сульфаниламидам, слабо чувствительны к пенициллину и линкомицину; чувствительны к клиндамицину и ампициллину. Эффективность комбинаций антибиотиков с ингибиторами 3-лактамаз (уназин и аугментин), обладающих высокой активностью в отношении анаэробных микроорганизмов, остается также до конца не выясненной [20].

Половым партнёрам женщин с БВ необходимо обследование и, при необходимости, специфическое лечение. Однако результаты лечения мужчин остаются дискуссионными, так как не подтверждается снижение частоты рецидивов в результате терапии половых партнёров [20].

В настоящее время, учитывая ведущую роль облигатно-анаэробных бактерий при БВ, для терапии используются антианаэробные ЛС – метронидазол и клиндамицин.

Препаратом выбора для лечения БВ является метронидазол. Он относится к группе имидазолов, характеризуется выраженной активностью в отношении неспорообразующих анаэробных бактерий, а его метаболиты оказывают значительное воздействие на *G.vaginalis*. Он назначается внутрь по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней [33].

Альтернативным ЛС для лечения БВ является клиндамицин – хлорированное производное линкомицина, обладающее выраженным антианаэробным действием. У 90% пациенток с БВ, принимавших клиндамицин, наблюдалось клиническое выздоровление. Он назначается внутрь по 300 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней [33].

Учитывая возможность развития нежелательных побочных реакций при системной терапии, целесообразно использовать интравагинальный путь введения препаратов мет-

ронидазола и клиндамицина: 0,75% метронидазол-геля и 2% вагинального крема клиндамицина-фосфата (далацин). Клиническая эффективность применяемых местно клиндамицина и метронидазола у пациенток с БВ достигает около 85–94% [33].

Альтернативные методы:

- метронидазол – внутрь 2 г однократный пероральный прием;
- метронидазол-гель (0,75%) – вводится интравагинально с помощью стандартного аппликатора по 5,0 г 1 раз в сутки в течение 7 дней или по 5,0 г 2 раза в сутки, в течение 5 дней;
- клиндамицина гидрохлорид (Далацин Ц) – принимается внутрь 2 раза в день по 300 мг, в течение 7 дней;
- клиндамицина фосфат (Далацин вагинальный крем 2%) – применяется интравагинально по 5,0 г 1 раз в сутки, в течение 7 дней с помощью одноразовых аппликаторов (в том числе и при беременности);
- котримоксазол крем – применяется местно 2 раза в сутки, в течение 7 дней.

При лечении БВ следует проводить терапевтические мероприятия, направленные на устранение факторов, способствующих развитию и рецидивированию заболевания. При наличии показаний целесообразно использование эубиотиков, биогенных стимуляторов, витаминов и других средств, способствующих нормализации микробиоценоза влагалища и кишечника [4].

В первом триместре беременности пероральное применение противопоказано. С этой целью используются только препараты для местного лечения:

- метронидазол-гель (0,75%);
- клиндамицина гидрохлорид (Далацин Ц).

Кроме того, при неэффективности местной терапии в качестве системного лечения рекомендуется амоксициллин – по 500 мг перорально 3 раза в день, в течение 7 дней.

Для лечения беременных со второго триместра беременности используются:

- клиндамицин – по 300 мг 2 раза в сутки, в течение 5–7 дней;

- метронидазол – по 500 мг 2 раза в сутки, в течение 5–7 дней;
- метронидазол – по 250 мг 3 раза в сутки, в течение 7 дней;
- орнидазол – по 0,5 г перорально 2 раза в сутки, в течение 5 дней.

В качестве иммунотерапии и иммунопрофилактики БВ может применяться вакцина из специальных штаммов лактобацилл СолкоТриховак – лиофилизат инактивированных штаммов *Lactobacillus acidophilus* [4]. Один флакон (разовая доза) содержит:  $7 \times 10^9$  лиофилизированных лактобацилл; 5 мг реполимеризированного желатина; 0,2 мг фенола в качестве консерванта. Добавление к лиофилизату стерильного растворителя дает изотонический препарат, готовый к применению (способ введения описан ранее, см. главу 5.1).

Вакцинация приводит к стабилизации нормальной влагалищной микрофлоры и обеспечивает защиту от реинфекции и рецидивов в течение 1–3 лет за счет стимуляции выработки гуморальных и местных антител к патогенным бактериям. Титр антител поднимается в течение 2 недель после начала терапии. Это приводит к снижению количества патогенных лактобацилл и восстанавливает условия для оптимального размножения палочек Дедерлейна, нормализации рН влагалищного содержимого и восстановления факторов естественной резистентности влагалища к инфекционным агентам.

При хроническом течении БВ назначают местное лечение, состоящее из следующих этапов (Кира Е.Ф. и соавт., 1996) [61]:

- создание оптимальных физиологических условий во влагалищной среде;
- коррекция местного и общего иммунитета, а также эндокринного статуса;
- восстановление нормального микробного биоценоза влагалища.

Лечение начинают с инсталляций влагалища 2–3% раствором молочной или борной кислоты ежедневно по 100 мл с десятиминутной экспозицией 1 раз в сутки. Благодаря использованию инсталляций снижается рН содержимого влага-

лица (восстанавливается кислая среда), создаются неблагоприятные условия для размножения анаэробов и гарднерелл. Кроме того, слабые растворы молочной кислоты обладают выраженным антисептическим действием, а также обеспечивают оптимальные условия для восстановления лактофлоры.

Всем больным назначают вагинальные суппозитории или мазевые тампоны с метронидазолом, орнидазолом или тинидазолом; синестролом, овестином или фолликулином; аскорбиновой и молочной кислотой. При наличии зуда, жжения, боли включают ментол, анестезин, новокаин, дикаин и готовят их на масляной основе (масло какао, облепиховое, оливковое масла). Свечи или тампоны назначаются 2 раза в сутки: утром и вечером на 2–3 часа. Длительность курса лечения составляет 7–10 дней. Дополнительно можно назначить один из антигистаминных препаратов внутрь.

В дальнейшем приступают к восстановлению биоценоза влагалища за счет местного применения биопрепаратов (эубиотиков): лактобактерин, ацилакт, бифидумбактерин, бифидин и др. Данные препараты представляют собой лиофильно высушенную биомассу живых культур производных штаммов лакто- и бифидобактерий разных видов, обладающих антагонистической активностью против патогенных и условнопатогенных микроорганизмов. Их применяют интравагинально по 1–2,5 дозы 2 раза в день. Перед употреблением сухая биомасса препаратов разбавляется кипяченой водой (5 мл) с добавлением 5% раствора лактозы. Полученной гомогенной взвесью смачивают ватно-марлевый тампон, который вводят во влагалище на 2–3 часа. Интервал между введением тампонов составляет 10–12 часов. Курс лечения – 7–10 дней.

Эффективность лечения БВ оценивается по исчезновению субъективных ощущений, динамике клинических симптомов заболевания, нормализации лабораторных показателей.

***Клинический протокол лечения пациентов с БВ в РБ (приложение к приказу МЗ РБ № 1020 от 29.10.2009 г.) представлен в таблице 42 [68].***



Таблица 42 – Клинический протокол лечения пациентов с БВ [68]

ЛПУ	Методики лечения	Средняя длительность
В условиях поликлиники	<p>Основная методика: метронидазол – внутрь 500 мг 3 раза в день, 7 дней.</p> <p>Альтернативная методика: орнидазол – внутрь 500 мг 2 раза в день, 5 дней.</p> <p>Местное лечение: 1% влагалищный крем клиндамицина фосфата или свечи 100 мг, 3 дня.</p> <p>Лечение беременных: аскорбиновая кислота – влагалищные таблетки 250 мг 1 раз в сутки, 7 дней; метронидазол – внутрь 500 мг 3 раза в день, 7 дней (со второго триместра)</p>	5–7 дней
В условиях стационара	<p>Основная методика: метронидазол – внутрь 500 мг 3 раза в день, 7 дней.</p> <p>Альтернативная методика: орнидазол – внутрь 500 мг 2 раза в день, 5 дней.</p> <p>Местное лечение: 1% влагалищный крем клиндамицина фосфата или свечи 100 мг, 3 дня.</p> <p>Лечение беременных: аскорбиновая кислота – влагалищные таблетки 250 мг 1 раз в сутки, 7 дней; метронидазол – внутрь 500 мг 3 раза в день, 7 дней (со второго триместра).</p>	5–7 дней

## 6.4 Урогенитальный микоплазмоз

Этиотропное лечение урогенитального микоплазмоза основывается на применении антибактериальных препаратов различных групп. Активность препаратов в отношении любой инфекции определяется по минимальной подавляющей концентрации (МПК) в исследованиях *in vitro*. Кроме МПК, в лечении следует учитывать такие показатели, как биодоступ-

ность, способность к созданию высоких внутритканевых и внутриклеточных концентраций, переносимость и комплаентность лечения [104].

Уреаплазмы устойчивы к  $\beta$ -лактамным антибиотикам (пенициллинам и цефалоспорином) из-за того что у них отсутствует клеточная стенка, а также сульфаниламидным препаратам, так как эти микроорганизмы не синтезируют кислоту. При лечении уреа- и микоплазмоза могут быть эффективны только те антибактериальные агенты, которые воздействуют на синтез белка и ДНК возбудителя, т.е. обладающие бактериостатическим действием. Это, в первую очередь, антибиотики из группы тетрациклинов, некоторые макролиды, линкозамиды, фторхинолоны. Спектр чувствительности к антибиотикам у *M.genitalium* практически такой же, как и у хламидий. Фторхинолоны проявляют лишь умеренную активность против *M.genitalium* *in vitro* по сравнению с макролидами. Высокую активность из макролидов проявляют джозамицин, азитромицин. При выборе рациональной терапии урогенитальных заболеваний, связанных с микоплазмами, необходимо помнить, что она не должна оказывать неблагоприятного побочного действия на организм [104].

Прежде чем назначить этиотропное лечение, необходимо исключить другие возможные ИППП, а при их наличии использовать рациональную терапию. Подбор ЛС для лечения воспалительных заболеваний, ассоциированных с микоплазмами, определяется особенностями биологии возбудителей. Лечение инфекции, вызванной *M.hominis* и *U.urealyticum*, назначается при определенных условиях: наличие клинических проявлений воспалительных процессов; доказанная взаимосвязь выделенных возбудителей с клинической картиной заболевания; бесплодие инфекционно-воспалительного происхождения, когда, кроме микоплазменной инфекции, других причин этих состояний не установлено, а концентрация микоплазм в выделенной культуре достигает пороговой ( $10^4$  КОЕ/мл) или превышает ее; при выявлении *M.genitalium* антибактериальную терапию проводят всегда.

Показания к антибактериальной терапии урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных *M.hominis* и/или *U.urealyticum* [104]:

- клинические проявления воспалительного процесса и выявление *M.hominis* или *U.urealyticum* в количестве  $> 10^4$  КОЕ/мл;
- предстоящие оперативные или инвазивные лечебно-диагностические манипуляции в области мочеполовых органов и выявление *M.hominis* или *U.urealyticum* в количестве  $> 10^4$  КОЕ/мл;
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (невынашивание беременности, бесплодие, перинатальные потери и др.) и выявление *M.hominis* или *U.urealyticum* в количестве  $> 10^4$  КОЕ/мл;
- возможность инфицирования плода при осложненном течении настоящей беременности.

Основными целями лечения урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, являются:

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

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

В последнее время участились случаи выявления микоплазм, генетически резистентных к тетрациклину (до 40%), эритромицину, спирамицину (до 30%) и ципрофлоксацину. Поэтому для выбора схемы адекватной терапии в каждом конкретном случае рекомендуется лабораторное определение чувствительности выделенных культур уреоплазм к основным антибиотикам. Однако многие авторы отмечают способ-

ность уреоплазм быстро приобретать устойчивость к антибактериальным препаратам при их пассировании *invitro*. Анализ исследований, посвященных лечению уреоплазменной инфекции, показывает чрезвычайно большой разброс показателей эффективности различных антибиотиков – от 40 до 100%. Однако в независимых исследованиях критерий эффективности использования того или иного антибиотика при уреоплазменной инфекции редко превышает 80% [44].

Решение о проведении антибактериальной терапии заболеваний, вызванных *U.urealyticum* и/или *M.hominis* у беременных, принимается совместно с врачами акушерами-гинекологами после оценки предполагаемого риска возникновения патологии беременности и возможного влияния инфекционных агентов на плод.

Среди антибиотиков тетрациклинового ряда наиболее удобны в применении доксициклин и миноциклин, поскольку они, в отличие от других препаратов этой группы, могут применяться 1–2 раза в день. При уреоплазменной инфекции рекомендуется назначение доксициклина (юнидокс солютаб, вибрамицин, медомицин). Препарат назначается по 100 мг 2 раза в день, в течение 7–14 дней (при первом приеме антибиотика дозу удваивают). Доксициклин используют в виде двух солей, в зависимости от того, применяют антибиотик в капсулах или в виде порошка. В капсулах используют доксициклина гидрохлорид. Порошок для приготовления других пероральных форм представляет собой моногидрат доксициклина.

Хорошие результаты были получены при назначении доксициклина женщинам, инфицированным различными микоплазмами (в том числе уреоплазмами) и страдающим бесплодием или привычным невынашиванием беременности. После санации от микоплазм в ряде случаев наступала беременность, которая заканчивалась родами в срок и без осложнений.

Однако следует отметить, что от 2 до 33% штаммов уреоплазм могут быть устойчивы к тетрациклину. Другими противопоказаниями для назначения препаратов данной группы являются беременные и дети до 8 лет, высокая частота

та побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, а также развитие фотосенсибилизации.

По рекомендациям Американского центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) доксициклин, также как и эритромицин и офлоксацин, является препаратом выбора при лечении негонококковых уретритов. Тетрациклин применяется по 500 мг 4 раза в день, в течение 7–14 дней.

Из препаратов группы макролидов, азалидов, линкозаминов и стрептограминов целесообразно использовать кларитромицин, джозамицин, азитромицин, мидекамицин и эритромицин.

Кларитромицин (кларикар, клацид) назначают по 250 мг 2 раза в сутки, а в пролонгированной форме СР по 500 мг 1 раз в сутки, в течение 7–14 дней.

Джозамицин (вильпрафен) рекомендуется по 500 мг 3 раза в сутки, в течение 7–14 дней.

Азитромицин (азикар, сумамед) назначают по 250 мг 1 раз в сутки, в течение 6 дней или по 1 г однократно [136].

Мидекамицин (макропен) по 400 мг 3 раза в сутки, в течение 7–14 дней.

Эритромицин (эритромицин, эрифлюид) по 500 мг 4 раза в сутки, 7–14 дней.

Рокситромицин (роксид, рокситромицин, рулид) по 150 мг 2 раза в сутки, 7–14 дней.

Для лечения беременных женщин с уреаплазменной инфекцией рекомендовано применять эритромицин внутрь по 500 мг каждые 6 ч, в течение 7–10 дней. Показано, что после такого лечения уменьшаются угроза прерывания беременности, частота самопроизвольных абортов и явления многоводия. Кроме эритромицина, рекомендован также спирамицин [95].

Следует отметить, что исследования антибиотикочувствительности уреаплазм показывают их частую резистентность в клинической практике к офлоксацину и другим фторхинолонам. Как и в случае с тетрациклинами, препараты этой группы нежелательно применять у беременных, они также вызывают фотосенсибилизацию. Для лечения уреа- и микоплазмоза могут использоваться различные фторхинолоны [179].

## Основные методики:

- офлоксацин (заноцин, таривид) назначают по 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7–10 дней;
- пefлоксацин – по 600 мг 1 раз в сутки, в течение 7–10 дней;
- моксифлоксацин (авелокс) – по 400 мг 1 раз в сутки, в течение 10 дней.

Уреаплазмы среднечувствительны к аминогликозидам и левомецетину. Из аминогликозидов наиболее эффективен гентамицин, который назначают парентерально по 400 мг каждые 8 ч. в течение 5 дней.

Стрептомицин и канамицин при уреаплазменной инфекции неэффективны.

При оценке эффективности антибактериальной терапии инфекций, вызванных *M.genitalium*, персистенция микроорганизма всегда была связана с неудачами в терапии по причине повторного возникновения клинических симптомов заболевания. В работах L. Falk и соавт., 16 пациентов с уретритом и положительным тестом на *M.genitalium* получали доксициклин 200 мг однократно, затем по 100 мг, в течение 8 дней, или лимециклин 300 мг 2 раза в день, в течение 10 дней; 6 пациентов получали азитромицин (500 мг однократно, затем по 250 мг, в течение 4 дней подряд). При контроле излеченности у всех пациентов, получавших азитромицин, тест на *M.genitalium* отрицательный, тогда как у 10 из 16 пациентов, лечившихся тетрациклинами, были выявлены *M.genitalium*.

Предварительные результаты открытого многоцентрового несравнительного исследования 10-дневного курса джозамицина (500 мг 3 раза в день) при лечении уретрита, ассоциированного с *M.genitalium*, у мужчин свидетельствовали, что у 12 из 13 пациентов наблюдалось разрешение клинической симптоматики и эрадикация возбудителя.

Влияние фторхинолонов на эрадикацию *M.genitalium* исследовали S. Maeda и соавт. – у 8 из 12 пациентов, получавших левофлоксацин, наблюдалась персистенция возбудителя через 2 недели после лечения, однако лишь у одного из них сохранялись симптомы уретрита.

В комбинации с этиотропной терапией урогенитальных микоплазмозов можно также использовать и иммуномодулирующие препараты [21]. В работе Hadson M.T et al. (1998) сообщается о нарушениях в иммунологическом статусе больных при уреоплазменной инфекции. Так как антибиотики, активные в отношении уреоплазм, обладают бактериостатическим, а не бактерицидным действием, определяющую роль играет иммунный ответ больного. Считается, что использование иммуностропной терапии может быть особо актуальным при неэффективности хотя бы одного полноценного курса противомикробного лечения.

***Клинический протокол лечения пациентов с урогенитальным микоплазмозом в РБ (приложение к приказу МЗ РБ № 1020 от 29.10.2009 г.) представлен в таблице 43 [68].***

Таблица 43 – Клинический протокол лечения пациентов с урогенитальным микоплазмозом [68]

ЛПУ	Методики лечения	Средняя длительность
В условиях поликлиники	<p>Основные методики:            доксициклин внутрь по 100 мг 2 раза в сутки (первый прием – 200 мг), 7–10 дней;            азитромицин внутрь 1,0 г однократно, затем по 500 мг 1 раз в день, 5–7 дней.</p> <p>Альтернативные методики:            джозамицин внутрь 1 г однократно, затем по 500 мг 2 раза в день, 7–10 дней;            кларитромицин внутрь 250–500 мг 2 раза в день, 7–10 дней.</p> <p>Лечение беременных            Основная методика:            джозамицин внутрь по 500 мг 2 раза в день, 7–10 дней.</p> <p>Альтернативные методики:            эритромицин внутрь 500 мг 4 раза в день, 10 дней;            азитромицин внутрь 1,0 г однократно, затем по 500 мг 1 раз в день, 5–7 дней.</p> <p>Лечение детей</p>	5–10 дней

	<p>Основная методика:  первая неделя жизни:  масса тела &lt; 2000 г – эритромицин 20 мг/кг в день внутрь в равных дозах, 4 раза в день, 7 дней;  масса тела &gt; 2000 г – эритромицин 30 мг/кг в день внутрь в равных дозах, 4 раза в день, 7 дней;  от 1 недели до 1 месяца жизни:  эритромицин 40 мг/кг в день внутрь в равных дозах, 4 раза в день, 10 дней;  до 9 лет:  эритромицин – внутрь 50 мг/кг в день в равных дозах, 4 раза в день, 10 дней.  Альтернативные методики:  klarитромицин – внутрь 7,5–10 мг/кг 2 раза в день, 10 дней;  азитромицин – внутрь 10 мг/кг в первый день, затем – 5 мг/кг, 5–7 дней;  старше 9 лет (масса тела более 45 кг):  дозировки и сроки лечения как у взрослых.</p>	
<p>В условиях стационара</p>	<p>Основные методики:  доксциклин внутрь по 100 мг 2 раза в сутки (первый прием – 200 мг), 7–10 дней;  азитромицин внутрь 1,0 г однократно, затем по 500 мг 1 раз в день, 5–7 дней.  Альтернативные методики:  джозамицин внутрь 1 г однократно, затем по 500 мг 2 раза в день, 7–10 дней;  klarитромицин внутрь 500 мг 2 раза в день, 7–10 дней.  Лечение беременных  Основная методика:  джозамицин внутрь по 500 мг 2 раза в день, 7–10 дней.  Альтернативные методики:  эритромицин внутрь 500 мг 4 раза в день 10 дней;  азитромицин внутрь 1,0 г однократно, затем по 500 мг 1 раз в день, 5–7 дней.</p> <p>Лечение детей</p>	<p>5–10 дней</p>



	<p>Основная методика:</p> <p>первая неделя жизни:</p> <p>масса тела &lt; 2000 г – эритромицин 20 мг/кг в день внутрь в равных дозах, 4 раза в день, 7 дней;</p> <p>масса тела &gt; 2000 г – эритромицин 30 мг/кг в день внутрь в равных дозах, 4 раза в день, 7 дней;</p> <p>от 1 недели до 1 месяца жизни:</p> <p>эритромицин 40 мг/кг в день внутрь в равных дозах, 4 раза в день, 10 дней;</p> <p>до 9 лет:</p> <p>эритромицин – внутрь 50 мг/кг в день в равных дозах, 4 раза в день, 10 дней.</p> <p>Альтернативные методики:</p> <p>klarитромицин – внутрь 7,5–10 мг/кг 2 раза в день 10 дней;</p> <p>азитромицин – внутрь 10 мг/кг в первый день, затем – 5 мг/кг, 5–7 дней;</p> <p>старше 9 лет (масса тела более 45 кг): дозировки и сроки лечения как у взрослых.</p>	
--	---	--

## 6.5 Генитальный герпес

Несмотря на большое количество предложенных в последние годы противовирусных препаратов, лечение генитального герпеса остается трудной задачей [165]. Лечение больных генитальным герпесом затруднено как из-за отсутствия четкого понимания отдельных механизмов заболевания и рецидивирования, так и в связи с высокой стоимостью высокоэффективных противогерпетических лекарственных препаратов. В терапии больных генитальным герпесом придается большое значение выработке тактики ведения пациента, установлению хорошего психологического климата во взаимоотношениях больного и врача, подбору оптимальных лекарственных форм и схем лечения, последующему диспансерному наблюдению [18, 19].

Длительный хронический процесс, каким является герпетическая болезнь, приводит к иммунной перестройке орга-

низма: развитию вторичной иммунной недостаточности, снижению неспецифической защиты организма, гипоиммуноглобулинемии, сенсбилизации к антигенам вируса. Тем не менее, при лечении заболеваний, вызванных вирусом герпеса, на первый план выдвигается химиотерапия [12, 19, 167].

Клинический опыт применения перспективных противовирусных лекарственных средств показал, что, быстро и эффективно купируя острые проявления генитального герпеса, они не предотвращают наступление рецидивов и в большинстве случаев не снижают их частоту. При герпесе, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы, поэтому для повышения эффективности лечения в схемы терапии необходимо включать иммунокорригирующие препараты, а также патогенетические средства, которые облегчают состояние пациента и способствуют более действенному применению лекарственных средств [14]. Однако даже применение современных схем комплексной терапии острых проявлений генитального герпеса не всегда позволяет избежать рецидивирования, а в ряде случаев не позволяет добиться нормализации иммунологических показателей у больных с данной патологией. Поэтому необходимо продолжать лечение и в межрецидивный период для закрепления полученного терапевтического эффекта, коррекции остаточных иммунологических нарушений и создания благоприятных условий для проведения у части пациентов заключительного этапа лечения, дающего выраженный противорецидивный эффект. Иными словами, больные генитальным герпесом требуют лечения как в остром периоде (рецидив), так и в межрецидивном (ремиссия) [2, 45].

Тяжесть течения генитального герпеса зависит от степени угнетения иммунной системы пациента, т.е. дефицита гуморального и клеточного иммунитета. Время применения противовирусной терапии также важно при генитальном герпесе. Раннее начало лечения имеет большое значение для получения значительного противовирусного эффекта, так как через короткое время начинают действовать защитные механизмы больного и на их фоне труднее выявить действие

препарата. К этому времени, когда происходит повреждение ткани, размножение вируса часто снижается. Кроме того, повреждение ткани может вызываться суперинфекцией, воздействием других патогенных агентов или иммунными механизмами, и в этом случае противовирусная терапия неэффективна [19, 67, 176].

В.А. Исаков и соавт. предложили разделить время лечения больных с тяжелыми острыми или рецидивирующими формами герпетической инфекции на три этапа.

*1 этап.* Лечение в острый период болезни (рецидив). Показаны противовирусные препараты, нередко одновременно местно и перорально (парентерально). Курс лечения обычно 5–10 дней.

*2 этап.* Терапия в стадии ремиссии. После стихания основных клинических проявлений для стимуляции завершения иммунного ответа применяются иммуномодуляторы или адаптогены растительного происхождения (семейство аралиевых, золотой корень, лимонник, аир и др.). Рекомендуются курсы интерферонов или индукторов их продукции (реаферон, дибазол, амиксин, неовир, полудан, ларифан и др.). Проводится симптоматическое, общеукрепляющее, физиотерапевтическое лечение, санация очагов инфекции, продолжается терапия хронических воспалительных заболеваний. Длительность этапа – 30–60 дней в зависимости от клинико-лабораторных показателей активности заболевания. Основная цель в этом периоде – подготовка больного к вакцинотерапии.

*3 этап.* Специфическая вакцинотерапия. В период рецидива герпетической инфекции оптимальным является сочетание этиотропной и патогенетической терапии. Лечение начинают одним из противовирусных препаратов.

Преимущества комплексной терапии герпетической инфекции:

- сочетанное применение противогерпетических и иммунобиологических ЛС обеспечивает синергичный эффект;
- снижение дозы противовирусного ЛС уменьшает вероятность развития побочных эффектов, токсического воздействия на организм больного;

- снижается вероятность возникновения устойчивых к химиотерапии штаммов герпесвирусов;
- достигается иммунокорректирующий эффект;
- сокращаются продолжительность острого периода болезни и сроки лечения.

Критериями оценки эффективности лечения генитального герпеса являются: уменьшение времени везикуляции; уменьшение времени эпителизации; уменьшение площади поражения; уменьшение/исчезновение общеинтоксикационного синдрома; увеличение продолжительности ремиссии в 1,5–2 раза и более; уменьшение частоты осложнений (ганглионит, менингит и другие) [83].

Вирусные заболевания более устойчивы к химиотерапии, чем бактериальные. В последние годы показано, что некоторые лекарственные препараты обладают эффективным противовирусным действием. В последние годы для лечения ГВИ используется большая группа соединений, в основе противовирусного действия которых лежит способность утилизировать вирус-специфические ферменты. В зависимости от механизма противовирусного действия они подразделяются на следующие группы (таблица 44):

- аномальные нуклеотиды, которые превращаются в активные нуклеотиды при помощи вирус-специфической тимидинкиназы;
- соединения, преимущественно ингибирующие активность вирус-специфической ДНК-полимеразы и синтез вирусных ДНК;
- специфические ингибиторы с другим механизмом противовирусного действия.

До появления специфически действующих аномальных нуклеотидов в терапии ГВИ чаще всего использовали сочетания ингибиторов синтеза вирусной ДНК с неспецифическими иммуномодуляторами или противогерпетическими вакцинами. В настоящее время приоритетное значение в терапии получили аномальные нуклеотиды, в частности, ацикловир, который стал моделью для создания серии других синтетических противогерпетических ЛС (ганцикловир, фоскарнет, валацикловир, фамцикловир и др.).

Таблица 44 – Средства терапии и профилактики герпетической инфекции

Противовирусные лекарственные средства		
аномальные нуклеотиды	неспецифические ингибиторы	
ацикловир (виролекс, зовиракс), валацикловир (валтрекс), фамцикловир (пенцикловир), ганцикловир, валганцикловир, видарабин, цитарабин, фоскарнет, фомивирсен, рибавирин, идоксиуридин, трифтортимидин, цидофовир, лобукавир, соривудин, бривудин, трифуридин.	бонафтон, оксолин, риодоксол, алпизарин, флакозид, хелепин, тромантадин, дезоксирибонуклеаза, полирем, панавир, пандавир, эпиген, виусид, флорень, теброфен.	
Средства иммунозаместительной и интерферозаместительной терапии		
специфические гамма- и иммуноглобулины	интерфероны и их индукторы	
человеческий иммуноглобулин, иммуноглобулины против ВПГ и ЦМВ, цитотект, интраглобин, пентаглобин, везикбулин.	человеческий лейкоцитарный интерферон, реаферон, лейкинферон, виферон, ларифан, ридостин, камедон, циклоферон, неовир, риальдерон, роферон-А, интрон А, веллферон, кагоцел, витамедин-М.	
Герпетические вакцины		
живые	инактивированные	рекомбинантные

Ацикловир продолжает оставаться важным и надежным противовирусным средством при лечении ВПГ-инфекций. На сегодняшний день успешно используются валацикловир при ОГ, а фамцикловир – при ВПГ-инфекциях и ОГ.

Рекомендуется одновременное применение противовирусных ЛС местно и парентерально (перорально). Наилучший терапевтический эффект дают ацикловир или его аналоги (виролекс, зовиракс), а также препараты второго поколения – валацикловир (валтрекс) и фамцикловир (фамвир) [24, 120, 230].

В настоящее время в клинической практике стали шире использовать ациклические нуклеозиды – валацикловир и фамцикловир, которые в сравнении с ацикловиром хорошо

всасываются в кишечнике при пероральном введении [94]. Степень биодоступности распределяется в следующей последовательности: фамциклоvir > валациклоvir > ациклоvir. Валациклоvir после всасывания превращается в ациклоvir, в то время как фамциклоvir образует принципиально новое вещество – пенциклоvir. Данным обстоятельством объясняется активность фамциклоvira в отношении резистентных к ацикловиру и валацикловиру штаммов вируса герпеса. Фамциклоvir в 75–100 раз более активно стимулирует тимидинкиназу, чем ациклоvir или валациклоvir. Он, как и валациклоvir, накапливается только в инфицированных клетках.

Менее активны бромурин, бонафтон. Кроме того, могут использоваться препараты растительного происхождения (флакозид, хелепин, алпизарин). Продолжительность лечения рецидива ГВИ обычно составляет 5–10 дней.

Как показали специальные исследования, клиническая эффективность химиотерапии зависит от биодоступности препарата, правильности применяемой дозы, продолжительности курса лечения и др.

**Аномальные нуклеотиды.** Ациклоvir – 9-(2-гидроксиэтоксиметил) – гуанин (син. ациклогуанозин, зовиракс, виролекс) – первое высокоэффективное противогерпетическое ЛС, которое блокирует синтез вирусной ДНК и защищает неинфицированные клетки. Это ациклический аналог дезоксигуанозина, природного компонента ДНК, где кольцевая структура сахара замещена ациклической боковой цепью. В результате ошибки вирусной ДНК-полимеразы ациклоvir трифосфат встраивается в вирусную ДНК и прерывает ее синтез, блокируя репликацию вирусных частиц. Таким образом, 2 ключевых свойства – высокая избирательность и низкая токсичность по отношению к клеткам организма человека – обеспечили ацикловиру беспрецедентный успех среди всех остальных противогерпетических ЛС и позволяют считать его средством первого ряда при лечении ГВИ. В порядке убывания чувствительности к ацикловиру герпесвирусы располагаются следующим образом: ВПГ-1, ВПГ-2, ВВО-ОГ, ВЭБ и ЦМВ, ВГЧ-6 и ВГЧ-7, у которых отмечается недостаток вирусспецифической тимидинкиназы,

что требует для их подавления более высоких концентраций ЛС. Ацикловир применяется местно, внутрь и парентерально.

В течение 25 лет в мире ацикловиром пролечено свыше 50 млн больных ГВИ. Он обладает выраженным противогерпетическим действием, быстро купирует основные клинические проявления генитального герпеса у больных, что способствует наступлению ремиссии. Создание ацикловира и его внедрение в практическое здравоохранение относятся к важнейшим достижениям современной химиотерапии ГВИ. Ацикловир высокоактивен, его биодоступность при пероральном применении очень низка (10–20%) [24].

Валацикловир представляет собой препарат-предвестник ацикловира, который был разработан с целью улучшения низкой биодоступности ацикловира. После перорального введения валацикловира его биодоступность составляет 57% (Perrey C.M. et al., 1996).

Фамцикловир относится к другой группе противовирусных препаратов и является препаратом-предшественником пенцикловира. После перорального приема он обеспечивает высокую биодоступность пенцикловира (77%). Ацикловир и пенцикловир фосфорилируются тимидинкиназой вируса, и в такой форме подавляют активность ДНК-полимеразы вируса. Время полужизни пенцикло-вира-трифосфата в клетке значительно больше, чем у ацикловира-трифосфата (соответственно, 10–20 часов и менее 1 часа). Пенцикловир по сравнению с ацикловиром имеет более высокое сродство к вирусной тимидинкиназе, но более низкое – к вирусной ДНК-полимеразе. Пенцикловир и ацикловир с одинаковой активностью тормозят репликацию ВПГ *in vitro*. Однако фамцикловир по сравнению с валацикловиром более эффективно подавляет репликацию вируса герпеса в острой фазе инфекции и реактивацию вируса в латентной фазе. Антивирусный эффект фамцикловира сохраняется при его введении в более поздние сроки после инфицирования [12, 51, 224].

Лечение рецидивирующего генитального герпеса не должно быть однонаправленным, возможны две стратегии [103].

Эпизодическое лечение обострений, для чего используют ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки, в течение 5–10 дней

подряд. При тяжелом герпесе, а также у лиц со сниженным иммунитетом дозировки необходимо увеличивать вдвое. Раннее начало применения ацикловира дает наиболее быстрый терапевтический эффект.

Длительная (от 6 мес. до 1 года) непрерывная супрессивная терапия. После купирования острых явлений назначают ацикловир в дозе по 400 мг 2 раза в сутки либо по 200 мг 4 раза в сутки, в течение нескольких месяцев. Такая длительная непрерывная супрессивная терапия особенно показана больным, у которых заболевание часто рецидивирует (6 и более рецидивов в год), протекает тяжело или приводит к изменению в психике, например пациенткам с менструальным герпесом (Марченко Л.А., 1996). При снижении общей дозы и частоты приема лекарственных средств продолжительность безрецидивных периодов уменьшалась. Можно отметить, что терапевтические дозы противовирусных препаратов и продолжительность лечения четко не определены. Дозы и продолжительность лечения первичного эпизода генитального герпеса и рецидива ГГ после длительного перерыва должны быть в 2 раза больше, чем при лечении частых рецидивов, когда длительность лечения зависит от скорости регрессии клинических признаков рецидива.

Больным с частотой рецидивирования более 6 раз в год целесообразно назначать супрессивные схемы приема противовирусных ЛС. Стандартной дозой ацикловира при длительном применении считается 800 мг в сутки (400 мг 2 раза в сутки). Преимущество валацикловира состоит в возможности его эффективного применения только 1 раз в сутки по 500 мг.

Фамцикловир, несмотря на его фармакокинетические преимущества перед первыми двумя ЛС, неэффективен при кратности его применения менее 2 раз в сутки. Фамцикловир выпускается в таблетках по 125 и 250 мг. Его высокая биодоступность позволяет сократить количество приемов препарата до 3 раз в сутки, в течение 7–10 дней при первичном эпизоде генитального герпеса, и до 2 раз в сутки при рецидивах и при ежедневной супрессивной терапии, в течение 7–15 дней. В общем, продолжительность супрессивной терапии не определена. Результаты многочисленных исследований пока-



зали, что ацикловир эффективен и хорошо переносится при приеме в течение 5 лет. В течение любого квартала 5-го года лечения ацикловиром процент больных без рецидивов колебался от 85 до 90%. Более чем у 20% больных в течение всех 5 лет лечения вообще не было обострений.

В.И. Козловой и А.Ф. Пухнер (2003) предложены следующие схемы супрессивной терапии генитального герпеса (таблица 45).

Таблица 45 – Дозировка и эффективность длительной супрессивной антивирусной терапии генитального герпеса (по данным Козловой В.И., Пухнер А.Ф., 2003)

Препараты	Одноразовая доза и к-во приемов в день	Эффективность		
		Больные без рецидива в течение года (в %)	Сроки до первого рецидива (в днях)	Количество рецидивов за год
Фамцикловир	250 мг 2 раза	72	336	1
Ацикловир	400 мг 2 раза	49	250	1
Валацикловир	500 мг 1 раз	40	-	-
Валацикловир	1000 мг 1 раз	48	-	-

По мнению авторов, новые антивирусные препараты обеспечивают более удобные схемы лечения, и тем самым облегчают процесс лечения больных и проведение длительной супрессивной терапии [72].

Из приведенной таблицы видно, что при назначении фамцикловира в рекомендованных дозировках стойкая ремиссия достигается в 72% случаев в течение 11 месяцев, в то время как рекомендуемая схема ацикловира и валацикловира обеспечивает ремиссию только в 40–50% случаев в течение 8 месяцев. В связи с чем, по основным регистрируемым клиническим показателям наиболее эффективным является фамцикловир в дозе 250 мг 2 раза в день. В таблице также показана зависимость эффекта от дозы препарата: увеличивая дозу в 2 и более раз, можно достичь снижения частоты рецидивов и количества приемов препарата до 1 раза в день. Все это позволяет предположить, что для проявления антивирусного действия препарата в момент реактивации вируса в латентно

инфицированной клетке должна содержаться пороговая концентрация аналога нуклеозида [72].

Экспериментальные исследования, проведенные на мышках и морских свинках, показали, что фамцикловир снижает титр латентного вируса после лечения первого эпизода инфекции ВПГ, чего не наблюдается у ацикловира и валацикловира, и установлена прямая зависимость между титром латентного вируса и частотой рецидивов ВПГ (Bourne N. et al., 1999).

Лечебная эффективность данных противовирусных препаратов при ВПГ составляет 75–90%, а профилактическая – 75–100%. Их основной недостаток – способность подавления только активно размножающихся вирусов герпеса, но не предотвращение от возможности рецидивов той же самой герпетической инфекции или реинфекции родственными штаммами или новым типом вируса герпеса.

Известно о формировании у некоторых штаммов ВПГ резистентности к ацикловиру. Обычно устойчивые к ацикловиру штаммы чаще выделяются на фоне выраженного иммунодефицита у больных с герпетическими пневмониями, энцефалитами, кожно-слизистой формой ГВИ. Возможно одномоментное выделение у одного больного нескольких штаммов ВПГ-1, резко отличающихся по антигенным и биологическим свойствам друг от друга и от эталонного штамма ВПГ-1 (Брызжикова Т.С. и др., 1995). Эти данные подтверждают положение о разнообразии циркулирующей популяции ВПГ и, скорее всего, отражают существование нескольких механизмов формирования этого разнообразия: суперинфекция неидентичным штаммом, мутации и рекомбинации отдельных клонов, составляющих локальную вирусную субпопуляцию в инфицированном организме. Рекомендуемые схемы лечения генитального герпеса представлены в таблице 46 [43].

Таблица 46 – Рекомендуемые схемы лечения генитального герпеса [43]

Заболеваемость	Рекомендуемые схемы лечения
Первый эпизод	Ацикловир 400 мг 3 раза в день, 7–10 дней; ацикловир 200 мг 5 раз в день, 7–10 дней; фамцикловир 250 мг 3 раза в день, 7–10 дней; валацикловир 1 г 2 раза в день, 7–10 дней.
Рецидив	Ацикловир 400 мг 3 раза в день, 5 дней; ацикловир 200 мг 5 раз в день, 5 дней; ацикловир 800 мг 2 раза в день, 5 дней; фамцикловир 125 мг 2 раза в день, 5 дней; валацикловир 500 мг 2 раза в день, 5 дней.
Ежедневная супрессивная терапия	Ацикловир 400 мг 2 раза в день; фамцикловир 250 мг 2 раза в день; фамцикловир 125 мг 2 раза в день; валацикловир 250 мг 2 раза в день; валацикловир 500 мг 1 раз в день; валацикловир 1 г 1 раз в день.

Новорожденным при генерализованной ГВИ ацикловир назначают в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч, в течение 10–14 дней. Детям в возрасте от 3 мес. препарат вводится из расчета на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела: 250 мг/м<sup>2</sup> каждые 8 ч. Взрослым и детям старше 12 лет обычная дозировка составляет 5 мг/кг массы тела каждые 8 ч. При герпетических энцефалитах она может быть увеличена до 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч. При назначении препарата пожилым и больным с нарушением функции почек доза должна подбираться в соответствии с величиной клиренса креатинина. Имеются определенные особенности противовирусной терапии герпеса у больных со сниженным иммунитетом [12, 16, 26, 52, 71, 141].

***ЛС с другим механизмом действия***

Фоскарнет (фосфоноформат, фоскавир) – ингибитор ВПГ, ЦМВ, ВГЧ-6; метаболизируется в инфицированных клетках, ингибируя синтез ДНК. Применяется при ГВИ кожи и слизистых оболочек, а также половых органов в виде ап-

пликаций 3% мази на места поражений. При тяжелом течении заболевания возможно внутривенное медленное (в течение 2 ч) капельное введение по 60 мг/кг массы тела 3 раза в сутки, в течение 10–14 дней. Внутривенное применение фоскарнета в ряде случаев может сопровождаться развитием тромбофлебитов, снижением концентрации гемоглобина и повышением концентрации креатинина в сыворотке крови.

Полирем – противовирусный препарат, сочетающий в себе противовирусное, иммуномодулирующее и интерферонотропное действие за счет химически связанных ремантадина и сополимера винилового спирта с виниламидоянтарной кислотой. Обладает широким спектром действия: активен против вирусов гриппа и герпеса, в ряде случаев – против ЦМВ и ВПЧ (Сельков С.А., 1996). Полирем повышает функциональную активность естественных киллеров и концентрацию  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферона, что в комплексе обеспечивает противовирусный эффект. Рекомендован для лечения и профилактики рецидивирующей ГВИ, а также при лечении герпеса в сочетании с гриппом. При лечении ГГ полирем назначают по 2 таблетки (по 0,15 г) однократно в течение 3 дней подряд. Одновременно участки поражения кожи и слизистой обрабатываются 2,5% гелем полирема. Для профилактики обострений заболевания через 3–4 недели проводят профилактический курс: по 0,3 г одномоментно через каждые 72 ч, 3 приема [12].

Панавир – противовирусное лекарственное средство, растительный биологически активный полисахарид, относящийся к классу гексозных гликозидов. Активен в отношении ДНК-и РНК-содержащих вирусов (вирусы герпеса, гриппа, аденовирусы, вирусы бешенства и клещевого энцефалита). Повышает неспецифическую резистентность организма. Выпускается в виде 0,004% раствора в ампулах по 5 мл и геля по 3 г в тубике для местного использования. При ГГ применяют по 5 мл пана-вира внутривенно медленно с интервалом 24–48 ч. 2–5 инъекций в зависимости от клинического течения болезни. Курс можно повторить через 1 месяц

Эпиген интим – противовирусное ЛС, активное действующее начало – глицирризиновая кислота (глицирризин – вид сапонины, один из компонентов водного экстракта корня

солодки), ингибирующая репродукцию ДНК- и РНК-геномных вирусов, в частности ВПГ, папилломавирусов и др. Считают, что механизм противовирусного действия эпигена связан с избирательным ингибированием киназой Р процессов фосфорилирования клеточных и кодируемых вирусами белков в инфицированной клетке. Эпиген в виде спрея наносится путем нажатия клапана на пораженную поверхность в течение нескольких секунд с расстояния 4–5 см 5–6 раз в сутки в течение 5 дней либо до полного исчезновения симптомов заболевания. Следует указать, что результаты исследований, выполненных на основе принципов доказательной медицины и подтверждающих высокую противовирусную клиническую эффективность последних из вышеперечисленных ЛС, до настоящего времени не опубликованы.

Важная составляющая комплексной терапии рецидивирующей ГВИ – ЛС с иммуномодулирующими свойствами, среди которых выделяют три класса: эндогенные цитокины (ИФН, ИЛ, фактор активации макрофагов, ФНО, колоние-стимулирующие факторы, эритро-поэтины, миелопептиды и др.); иммуномодуляторы экзогенного (естественного) происхождения (липополисахариды, биологически активные вещества и др.); синтетические высоко- и низкомолекулярные вещества (адаптогены, производные имидазола, флюореона, пирана, фосфорорганические соединения и др.) [16, 17, 53, 71] (Ершов Ф.И., Чижов Н.П., 1995) (таблица 47).

Таблица 47 – Средства иммунозаместительной и интерферонозаместительной терапии

Название	Показания к применению	Доза и способ введения
<b>Специфические гамма- и иммуноглобулины</b>		
Человеческий иммуноглобулин	Генерализованная герпетическая инфекция.	По 1,5–3 капли (0,05 мл/кг) через день или каждый день, в течение 5–10 дней.
Цитотект	Цитомегаловирусная инфекция.	10% раствор Ig содержит антитела к цитомегаловирусу: 1–2 мл/кг веса в/в, 1 раз в нед. Курс 6 инъекций.
Интраглобин	Герпес, корь и другие вирусные инфекции.	На 90% содержит IgG, а также

		и IgA; в/в капельно, 1 раз в нед. Курс 6 инъекций.
Пентаглобин	Бактериальные инфекции на фоне антибиотикотерапии у лиц с иммунодефицитом.	3–5 мл/кг веса, в/в 3 дня подряд. Повторный курс через 1 неделю.
<b>Интерфероны и их индукторы</b>		
Реаферон	Тяжелые формы рецидивирующего герпеса.	По 1 млн МЕ 1–2 раза в сут., в/м 7–10 дней подряд, либо 1 млн МЕ 1 раз в 3–4 дня, 5 инъекций
Неовир	ВПГ, гепатиты В и С.	По 250 мг 1 раз в сут. в/м с интервалом в 1–3 дня, 5–15 инъекций и более на курс (по схеме).
Циклоферон	Клещевой энцефалит, ВПГ-инфекции, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция.	По 0,25 г в/м на 1-е, 2-е, 4-е, 6-е и 8-е сутки. Повторно через 2 нед. При ВИЧ-инфекции 7 инъекций и через 2 и 6 мес. – повторно.
Амиксин	Первичный и рецидивирующий генитальный герпес, грипп.	250 мг 1 раз в сут. 2 дня, затем по 125 мг через день, 2–4 недели.
Ликопид	Герпес, цитомегаловирусная и ВПЧ-инфекции, грипп и острые респираторные заболевания, туберкулез.	2 таблетки (1 мг) 3 раза в сут. под язык 6–10 дней, ВПЧ-инф., – 10 мг 1 раз в сут. 3 курса по 7–10 дней, интервалы 14 дней.
Инtron (США)	А Гепатиты В и С, саркома Капоши, ВПЧ-инфекция, злокачественная меланома.	3 млн МЕ п/к или в/м 3 раза в нед., в течение 4-6 мес
Кагоцел	Герпес, грипп и другие острые вирусные инфекции.	Лечение герпеса: по 2 таблетки 3 раза в сут., в течение 5 дней.

К сожалению, химическая структура и механизм действия многих из указанных веществ неизвестны, что ограничивает их применение. Иммуномодулирующий эффект зависит от числа и функционального состояния клеток, которые

отзываются на соответствующий сигнал. Назначение иммуномодуляторов предпочтительно в пролиферативной фазе иммунного (противогерпетического) ответа, т.е. не раньше 16–21-го дня при остром и 10–14 дня при рецидивирующем герпесе (Исаков В.А. и др., 1993; Хахалин Л.Н., 1997). Важно, чтобы в процессе иммунологического мониторинга эффективности лечения врачи контролировали не только динамику количественных показателей иммунитета, но и степень восстановления функциональной активности иммунокомпетентных клеток [223].

Выделение резистентных (в том числе исходно резистентных) к ацикловиру штаммов ВПГ представляет серьезную проблему при лечении конкретного больного и может непосредственно повлиять на течение и исход заболевания. Это обстоятельство заставляет активно разрабатывать методы комплексной терапии рецидивирующего ГГ с использованием противовирусных ЛС в сочетании с ИФН и их индукторами. Перспективным ЛС представляется низкомолекулярный индуктор ИФН циклоферон (Россия). Для внутримышечного введения использовали 2 мл 12,5% раствора циклоферона 1 раз в сутки в 1-, 2-, 4-, 6-, 8-, 10- и 12-й дни курса лечения (монотерапия либо в сочетании с противовирусными ЛС). Применение циклоферона способствует наступлению стойкой клинико-иммунологической ремиссии или клиническому улучшению. По окончании терапии отмечается иммуностимулирующий и интерферониндуцирующий эффекты.

Неовир – индуктор ИФН, преимущественно ИФН-, который обладает противовирусной и противоопухолевой активностью. Его назначают для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, с целью коррекции ИДС. Неовир используют для профилактики и лечения ОРВИ, ГВИ, вирусных гепатитов В и С. При лечении ГГ неовир назначают по 2 мл 12,5% раствора внутримышечно в 1-, 2-, 4-, 6- и 8-й дни лечения. Можно использовать и другие схемы применения. Противопоказания: индивидуальная непереносимость, хроническая почечная недостаточность II-III степени, гипериммунный вариант фульминантной формы острого вирусного гепатита, гломерулонефрит, системные заболева-

ния соединительной ткани, ревматизм и любые аллергозы. Неовир совместим с другими ЛС.

Лейкинферон представляет собой препарат человеческого интерферона и других цитокинов, синтезированных лейкоцитами из крови клинически здоровых доноров. Лейкинферон обладает противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Препарат ускоряет процессы пролиферации и дифференцировки иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов, активизирует цитолитические и фагоцитарные реакции в организме, предотвращает развитие цитопении и явлений иммунодепрессии, вызванных цитостатической, химио- и радиотерапией. При внутримышечном введении иммунологические эффекты сохраняются до 3–5 суток.

При острых и хронических инфекционных заболеваниях препарат вводят внутримышечно, вначале ежедневно, а при стихании симптомов – через 1–3 дня не менее 2 недель. Курс включает 10–15 инъекций. При вирусных инфекциях, в том числе герпетической, лейкинферон рекомендуется сочетать с человеческим лейкоцитарным интерфероном по 1 млн МЕ.

Виферон – комплексный препарат, включающий рекомбинантный ИФН, витамин Е, аскорбиновую кислоту, основу. Форма выпуска: суппозитории, содержащие 150000 МЕ (виферон-1, для новорожденных и детей до 7 лет), 500000 и 1000000 МЕ активности интерферона (виферон-2 и виферон-3 – для детей старше 7 лет и взрослых), мазь, содержащая 40000 МЕ в 1 г. В комплексной терапии гепатита В, токсоплазмоза и ЦМВИ у взрослых виферон-2 (виферон-3) применяют по 2 свечи ежедневно с 12-часовым интервалом в течение 10 дней, далее 3 раза в неделю через день по 2 свечи в сутки каждые 12 ч в течение 3–12 мес. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей. При лечении герпеса и ЦМВИ у детей старше 1 года виферон-1 применяют по 2 свечи ежедневно с 12-часовым интервалом в течение 10 дней, далее 3 раза в неделю через день по 2 свечи в сутки с 12-часовым интервалом в течение 1–3 мес [75].

И.И. Антипова и соавт. (2000) в комплексной терапии герпетической инфекции у беременных также рекомендуют



применение виферона. С 28 по 34 неделю гестации назначается виферон-1 (150000 МЕ интерферона в 1 свече) по 2 свечи в сутки с 12-часовым интервалом через день. На курс 10 свечей. С 34 недели до родов назначается виферон-2 (500000 МЕ интерферона в 1 свече) по 2 свечи в сутки с 12-часовым интервалом ежедневно. Курс 5 дней. Следует отметить, что виферон хорошо сочетается с другими ЛС, его введение безболезненно.

Амиксин – пероральный индуктор всех типов эндогенных ИФН, относится к низкомолекулярным синтетическим соединениям класса флуоренонов (Ф. И. Ершов и др., 1998). Амиксин проникает через гематоэнцефалический барьер и индуцирует синтез ИФН в клетках мозга. Важная особенность амиксина – длительное поддержание (до 8 недель) терапевтической концентрации ИФН (50–100 МЕ/мл) после приема ЛС по 1 таблетке (0,125 г) в неделю, в течение 2 месяцев. Показана хорошая эффективность амиксина при лечении гриппа и ОРВИ, вирусных гепатитов, ГГ и рассеянного склероза. При рецидивирующем ГГ амиксин в сочетании с ацикловиром назначают по 0,25 г в сутки в течение 2 дней, затем по 0,125 г через 48 ч, в течение 4 недель. Включение амиксина в терапию способствует удлинению межрецидивного периода в 3 раза у большинства больных [215].

Ликопид (глюкозаминилмурамил дипептид) – иммуномодулятор нового поколения. Применение ликопида вызывает значительное повышение эффективности антибактериальных, противогрибковых и противовирусных ЛС, снижает их курсовые дозы, ускоряет выздоровление, повышает резистентность организма. Ликопид безопасен, хорошо переносится, незаменим в амбулаторной практике, разрешен к применению у детей. Показания к применению: лечение заболеваний дыхательных путей, гриппа и ОРВИ, туберкулеза, гнойных послеоперационных осложнений. При ГГ и другой локализации герпеса (легкие формы) ликопид назначают по 2 таблетки (1 мг) 3 раза в сутки под язык в течение 6 дней, при тяжелых формах – по 10 мг 1–2 раза в сутки внутрь, в течение 6 дней. Для лечения легких форм ЦМВИ назначают по 2 таблетки (1 мг) 2–3 раза в сутки под язык, в течение 10 дней, при гепатолиенальном синдроме – по 1 таблетке (10 мг) 1 раз

в сутки, 10 дней. Для лечения ВПЧ-поражений шейки матки – по 1 таблетке (10 мг) 1 раз в сутки внутрь, проводят 3 курса по 7 дней с интервалом 14 дней, при тяжелых формах – по 1 таблетке (10 мг) 1 раз в сутки внутрь, в течение 10 дней [65].

Кагоцел – индуктор разных типов эндогенных ИФН. В многочисленных клинических исследованиях доказана эффективность кагоцела при лечении гриппа, ОРВИ, герпеса, а также при профилактике гриппа и других ОРВИ. В результате монотерапии ГГ (по 2 таблетки кагоцела 3 раза в сутки, в течение 5 дней) длительность рецидивов сократилась в среднем с 5,3 до 3 дней, у 60% больных уменьшилась тяжесть рецидива и произошла полная нормализация показателей ИФН-статуса [177]. Комбинированная терапия кагоцелом, ацикловиром и антиоксидантами у больных ГГ способствовала сокращению длительности рецидива и ускорению реэпителизации с 5,4 до 3,5 дня по сравнению с предыдущими рецидивами, а также привела к снижению частоты рецидивов в течение полугода: с 6,1 до 2,2 в год. Кагоцел хорошо переносится, в клинических исследованиях побочных эффектов не было зарегистрировано (Ершов Ф.И., Киселев О.И., 2005).

Патогенетически обосновано назначение больным рецидивирующим ГГ ферментативного препарата трипсина, аналога естественного фактора противовирусной защиты организма. Механизм действия трипсина сложен. В фазе виремии трипсин лишает вирус «липкости», препятствуя его адгезии на поверхности клетки, разрушает белковый капсид вируса, разрывая связь аргинина с лизином, в результате чего ДНК вируса становится доступной воздействию эндогенной дезоксирибонуклеазы, что обеспечивает полный лизис вирусной частицы. Кроме того, через кининовую, фибринолитическую и другие системы трипсин стимулирует выработку ИФН и противовирусных антител, обеспечивая санацию организма от возбудителя. Благодаря разностороннему противовирусному действию трипсин эффективен при любой стадии вирусного процесса, независимо от сроков начала лечения. Трипсин успешно применяют в комплексной терапии больных простым и опоясывающим герпесом: внутримышечно 1 раз в сутки в дозе 0,02 мг/кг массы тела не более 10 мг на инъекцию; продолжительность курса 5–10 дней.

Для пассивной иммунотерапии герпетической инфекции применяются специфические иммуноглобулины. Максимальный терапевтический эффект отмечен при использовании специфического антигерпетического иммуноглобулина при лечении офтальмогерпеса, герпетического энцефалита и стоматита у детей с первичной герпетической инфекцией. В ранний период рецидива показано введение специфического иммуноглобулина внутримышечно 1,5–3 мл ежедневно, в течение 5–10 дней.

Для лечения и профилактики герпетической инфекции также можно применять нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения (выпускается Нижегородским государственным предприятием по производству бактериальных препаратов). Препарат представляет собой раствор иммунологически активной белковой фракции плазмы или сыворотки крови человека, содержащий преимущественно IgG. Одна доза (25 мл) содержит 1,25 г IgG, 0,25 г глюкозы, 0,125 г гликокола, растворитель 0,9% натрия хлорид. В.Н. Серов и соавт. (1999) для лечения рецидивирующей герпетической инфекции у женщин, профилактики возникновения рецидивов заболевания и развития внутриутробной инфекции рекомендуют применять нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения. Препарат вводится внутривенно по 25 мл (1,25 г) через день 3 раза в I, II триместрах беременности и за 10–14 дней до предполагаемого срока родов.

Имунофан – регулятор иммунной и антиоксидантной систем организма. Ампулы содержат 1 мл 0,005 раствора препарата. Применяется по 1 мл подкожно или внутримышечно 1 раз через 2 суток, курс лечения 10–15 инъекций.

Галавит – производное фталгидразида с противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Флаконы вместимостью 10 мл, содержащие 100 мг препарата. Вводят внутримышечно, перед введением разводят в 1–2 мл воды для инъекций или физиологического раствора. В остром периоде начальная доза составляет 200 мг, затем по 100 мг 2–3 раза в день до исчезновения признаков воспаления. При хронических заболеваниях по 100 мг 1–2 раза в день, с последующим введением препарата по 100 мг один раз в 1–2–3

дня в зависимости от состояния пациента, степени хронизации процесса и выраженности местных проявлений. Варианты коррекции иммунной системы галавитом:

- острый период – 100–200 мг каждые 12 часов;
- по 100 мг один раз в сутки (5 инъекций);
- по 100 мг через день (5 инъекций);
- по 100 мг один раз в три дня (5 инъекций).

Всего 20–25 инъекций. После основного курса лечения галавитом назначается полиоксидоний 5–10 инъекций внутримышечно или привентан до 60 таблеток.

Тамерит – комбинация синтетических производных фталгидразида, который обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием. Его основные фармакологические эффекты обусловлены способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов. При хронических воспалительных заболеваниях, в том числе рецидивирующем герпесе, назначают по 100 мг 1 раз в день в течение 5–10 суток с последующим введением препарата по 100 мг один раз в 2 или 3 дня курсом 15–20 инъекций.

Полиоксидоний (иммуномодулятор и детоксикант) – синтетический препарат – сополимер N-окси-1,4-диэтилпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиний бромида. Оказывает иммуностимулирующее, дезинтоксикационное фармакологическое воздействие. Непосредственно активирует фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, стимулирует антителообразование, оказывает иммунокорригирующее влияние. Повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию различных веществ, в том числе и лекарственных препаратов, снижая их токсичность. Увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций, задерживает рост опухолей, восстанавливает иммунный статус организма при иммунодефицитных состояниях.

Ронколейкин – лекарственная форма рекомбинантного интерлейкина-2 человека, являющегося ключевым звеном в развитии иммунного ответа. Препарат обладает выраженной иммуностимулирующей активностью, направленной на усиление противобактериального, противовирусного, противо-

грибкового и противоопухолевого иммунитета. Для лечения инфекционных заболеваний, в том числе герпетической инфекции, ронколейкин назначают внутривенно капельно по 0,5–1,0 млн МЕ, всего 2–3 введения с интервалом в 2–3 дня.

У женщин с привычным невынашиванием беременности и наличием лабораторно подтвержденной латентной внутриматочной вирусной инфекцией, в том числе герпетической, Н.Н. Владимирова (1999) рекомендует применение даларгина – синтетического аналога лейэнкефалина, обладающего цитопротективным, репаративным и элиминирующим в отношении вирусов действием. Курс лечения даларгином (монотерапия) составляет 10 дней в середине одного менструального цикла. Общая доза вводимого парентерально препарата 2 г.

В фазе ремиссии, после стихания основных клинических проявлений ГВИ (фаза эпителизации), продолжается применение средств с иммуномодулирующим эффектом. Проводится симптоматическое, общеукрепляющее, физиотерапевтическое лечение, санация очагов инфекции, продолжается терапия хронических воспалительных заболеваний. Показано соблюдение режима труда и отдыха, диета должна быть разнообразной, богатой витаминами и микроэлементами. Учитывая нарушения различных звеньев иммунитета, при выраженной иммуносупрессии показано назначение препаратов тимуса коротким курсом.

Специфическая профилактика рецидивов ГГ с использованием герпетических вакцин (инактивированных, живых, рекомбинантных) необходима с целью активации клеточного иммунного ответа и его иммунокоррекции. Следует отметить, что данный этап чаще наступает не ранее 2 мес. после окончания фазы обострения ГГ, при наличии клинко-иммунологической ремиссии заболевания.

Первая противогерпетическая вакцина была изготовлена в 1928 г. французскими учеными С. Левадити и Л. Ферниером из инфицированных вирусом герпеса тканей куриных эмбрионов. Вирус инактивировали формалином. Авторы в эксперименте на животных показали ее высокие иммуногенные свойства. Клинические испытания препарата были проведены в середине 30-х годов и доказали его перспективность

при некоторых формах рецидивирующего герпеса кожи, слизистых оболочек и глаз. В последующие годы во многих странах (Франция, ФРГ, Англия, США, Япония, Болгария) в дерматологической и офтальмологической практике начали применять противогерпетические вакцины, приготовленные из культур клеток различных животных.

Американский исследователь Т. Ноземанн (1973) показал, что вакцина, приготовленная из инактивированного ВПГ-1, эффективна и при инфекции, обусловленной ВПГ-2.

В СССР исследования по разработке герпетической вакцины были начаты еще в конце 50-х годов и проводились под руководством А.К. Шубладзе в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР. Был разработан лабораторный регламент на инактивированную формалином вакцину, и с 1981 г. начался ее серийный выпуск. В настоящее время накоплен большой опыт по клиническому использованию данной вакцины для профилактики рецидивов герпетической инфекции у больных с тяжелыми формами герпеса. Основой механизма действия вакцины является стимуляция специфического клеточного иммунитета.

Вакцинацию проводят при полном исчезновении у больных явлений воспаления, затем повторяют через каждые 6–12 месяцев.

В результате противорецидивной терапии, проведенной профессором А.А. Каспаровым и сотрудниками (1982), за период наблюдения от 3 до 8 лет у 71 (63%) больного из 114 рецидивы заболевания полностью прекратились, у 32 (27%) стали более редкими, лишь у 11 (10%) частота их не изменилась. Клиническое течение рецидивов во всех случаях приняло более легкий характер. Установлена зависимость улучшения состояния больного от числа курсов вакцинации. Так, у больных с особо частыми обострениями отмечалось существенное снижение числа рецидивов после 6–8 курсов вакцинаций.

Первоначально вакцина была предложена для профилактики 2 наиболее распространенных форм герпеса (офтальмогерпеса и герпеса гениталий). Клинические испытания подтвердили ее хорошую противорецидивную эффективность. Так, Н.С. Потеев с сотрудниками (1972) провели ле-

чение инактивированной герпетической вакциной 113 больных рецидивирующим генитальным герпесом. Эффект не был отмечен лишь у 13 больных (11%). У остальных было достигнуто значительное улучшение, выражающееся в увеличении межрецидивных периодов и смягчении клинических проявлений болезни. Состояние 34 из этих больных при обследовании через 10 лет после лечения было следующим: у 8 рецидивы полностью прекратились, у 20 существенно смягчилось течение рецидивов и значительно возросла продолжительность ремиссий, у 6 в момент осмотра была отмечена такая же частота рецидивов, как и до лечения.

Однако следует признать, что в мире отношение к использованию вакцин неоднозначное – от полного неприятия до применения их как основного средства терапии герпетической инфекции. Вероятно, как и для других инфекций, при которых основной формой взаимодействия микроорганизма и хозяина является бессимптомное носительство, вакцины эффективны только в отношении определенных пациентов, отбор которых следует проводить с учетом результатов оценки их иммунного статуса. В настоящее время в РБ, РФ и в мире не производятся противогерпетические вакцины, дающие убедительно доказанный клинический эффект.

***Схемы лечения генитального герпеса, по данным Э.А. Баткаева, Е.В.Липовой, 2000.***

1. Лечение первичного генитального герпеса:

Ацикловир – по 200 мг 5 раз в сутки, в течение 5–10 дней.

Амиксин – по 250 мг 1 раз в сутки – 2 дня, затем по 125 мг через день, в течение 3–4 недель.

Крем ацикловир наносится на кожу на места поражений (очаги пузырьковых высыпаний, эрозии и др.) 5 раз в сутки, 5–10 дней.

Наиболее выраженный противогерпетический эффект достигается при назначении ацикловира и амиксина в первые дни появления клинических проявлений заболевания. Клиническое выздоровление регистрируется на 5–7 день лечения.

## 2. Лечение рецидивирующего ГГ:

### 1 этап

Ацикловир – по 200 мг 5 раз в сутки, при выраженном иммунодефиците – по 400 мг 5 раз в сутки, в течение 5–10 дней.

Амиксин – по 250 мг 1 раз в сутки, 2 дня, затем по 125 мг через день, 2 недели (или поликсидоний по схеме).

### 2 этап

Амиксин – по 125 мг 1 раз в неделю, в течение 2 месяцев.

### 3 этап

Лечение проводится через 2 месяца после клинического выздоровления.

Поливалентная герпетическая вакцина назначается внутривенно по 0,2 мл вначале через 2–3 дня (5 инъекций), затем через 10 дней (5 инъекций), на цикл 10 инъекций.

### 4 этап

Через каждые 6 месяцев – амиксин и поливалентная герпетическая вакцина. Амиксин – по 125 мг 1 раз в неделю, 2 месяца.

Поливалентная вакцина по 0,2 мл внутривенно через 10 дней, на цикл 5 инъекций.

Проводимая комплексная терапия позволяет получить стойкий терапевтический эффект в 70% случаев.

При рецидиве герпетической инфекции во время беременности проведение противовирусной терапии не рекомендуется. Применение ацикловира является обязательным при диссеминированных формах ГГ у беременных с развитием гепатита или энцефалита, в связи с угрозой этих болезней для жизни. При первичном генитальном герпесе у беременной незадолго (за месяц) до родов для профилактики неонатального герпеса наряду с обязательным родоразрешением кесаревым сечением рекомендуется применять ацикловир по 200 мг 5 раз в день, в течение 5–10 дней.

С учетом всех трудностей лечения рецидивирующей герпетической инфекции в последние годы значительно расширился интерес к применению препаратов растительного происхождения. Для лечения герпетической инфекции Л.В. Погорельская и соавт. (1998) рекомендуют следующий сбор



трав: трава меллисы – 4 части, трава чабреца – 3 части, листья малины – 4 части, трава полыни – 2 части, плоды можжевельника – 3 части, трава душицы – 3 части. Смешать. 1 чайную ложку смеси трав залить 1 стаканом кипятка, настоять, процедить и пить в 2 приема ежедневно на протяжении 2–4 недель. Алпизарин по 0,1 г 3 раза в день, в течение 3 недель. Экстракт элеутерококка по 40 капель утром и днем до еды. Хелепиновая, 2–5% алпизариновая и мегасиновая мази 3 раза в день.

***Клинический протокол лечения пациентов с генитальным герпесом в РБ (приложение к приказу МЗ РБ № 1020 от 29.10.2009 г.) представлен в таблице 48 [68].***

Таблица 48 – Клинический протокол лечения пациентов с генитальным герпесом [68]

ЛПУ	Методики лечения	Средняя длительность
В условиях поликлиники	Первичная инфекция: основная методика: ацикловир – внутрь 200 мг 5 раз в день 5–10 дней; 400 мг 3 раза в день 5–10 дней;	7–10 дней
	альтернативная методика: валацикловир – внутрь по 500 мг 2 раза в день, 5 дней. Местное лечение: ацикловир 2,5–5% крем (мазь) до 5 раз в день, 5–10 дней. Лечение детей: ацикловир внутрь 20 мг/кг в день (максимум 200 мг) 4 раза в день, в течение 5–10 дней.	5–10 дней
	Рецидивирующая инфекция (обострение): основная методика: ацикловир – внутрь 200 мг 5 раз в день, 5–10 дней; 400 мг 3 раза в день, 5 дней альтернативная методика: валацикловир – внутрь по 500 мг 2 раза в день, 5 дней. Лечение детей:	12 месяцев

	<p>ацикловир внутрь 20 мг/кг в день (максимум 200 мг) 4 раза в день, в течение 5 дней.</p> <p>Супрессивная терапия: основная методика: ацикловир – внутрь 400 мг 2 раза в день, 12 месяцев; альтернативная методика: валацикловир – внутрь по 500 мг 1 раз в день, 12 месяцев.</p> <p>Лечение беременных: при первичных формах герпетической инфекции у беременных лечение проводится по схемам, указанным выше.</p>	
<p>В условиях стационара</p>	<p>Первичная инфекция: основная методика: ацикловир – внутрь 200 мг 5 раз в день, 5–10 дней или 400 мг 3 раза в день 5–10 дней; альтернативная методика: валацикловир – внутрь по 500 мг 2 раза в день, 5 дней.</p> <p>Местное лечение: ацикловир 2,5–5% крем (мазь) до 5 раз в день, 5–10 дней.</p> <p>Лечение детей: ацикловир внутрь 20 мг/кг в день (максимум 200 мг) 4 раза в день, в течение 5–10 дней.</p> <p>Рецидивирующая инфекция (обострение): основная методика: ацикловир – внутрь 200 мг 5 раз в день, 5–10 дней или 400 мг 3 раза в день 5–10 дней; альтернативная методика: валацикловир – внутрь по 500 мг 2 раза в день, 5 дней.</p> <p>Лечение детей: ацикловир внутрь 20 мг/кг в день (максимум 200 мг) 4 раза в день, в течение 5 дней.</p> <p>Лечение беременных:</p>	<p>5–10 дней</p> <p>5–10 дней</p> <p>12 месяцев</p>

	при первичных формах герпетической инфекции у беременных лечение проводится ацикловиром по схемам, указанным выше.	
--	--	--

## 6.6 Папилломавирусная инфекция

Поскольку полного излечения к настоящему времени достичь невозможно, то целью проводимых лечебных манипуляций должна быть не элиминация возбудителя, а перевод инфекции в стадию длительной ремиссии (клинического выздоровления) [34]. В связи с этим предлагается следующая тактика ведения пациентов с ВПЧ-инфекцией (Беляковский В.Н., 2003): разрушение папилломатозных очагов; стимуляция противовирусного иммунитета; сочетание этих подходов.

При папилломавирусной инфекции, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы, поэтому для повышения эффективности лечения в схемы терапии необходимо включать кроме противовирусных (системно и местно) и иммунокорректирующие препараты, а также патогенетические средства (системная энзимотерапия, антиоксиданты, про- и пребиотики), которые облегчают состояние пациента и способствуют более действенному применению используемых лекарств. При сочетании ПВИ с другими возбудителями проводится комплексное лечение с использованием этиотропных препаратов в отношении конкретных возбудителей в стандартных дозировках. Показано, что современное лечение не позволяет избежать рецидивирования ПВИ в 20–30% случаев (Беляковский В.Н., 2003; Ван Крог Д. и др., 2002).

Лечение ПВИ остается довольно трудной задачей, несмотря на значительный арсенал средств и методов терапии. Поскольку полного излечения к настоящему времени достичь невозможно, считают, что целью проводимых лечебных манипуляций должна быть не элиминация возбудителя, а перевод инфекции в стадию устойчивой ремиссии (клинического выздоровления). Как уже отмечалось выше, в основе местно-

го лечения лежит удаление кондилом и измененных участков эпителия. Для решения указанной задачи разработано несколько подходов (таблица 49) [43, 55, 81, 111, 122, 166].

Таблица 49 – Методы местной терапии остроконечных кондилом

Деструктивные методы		Цитотоксические препараты
Физические	Хирургическое иссечение	Подофиллин
	Электрохирургические методы	Подофиллотоксин
	Криотерапия	5-фторурацил
	Лазеротерапия	
Химические	Азотная кислота	
	Трихлоруксусная кислота	
	Солкодерм (уксусная+щавелевая+молочная+азотная кислоты + ионы металлов)	
	Ферезол	

*Европейские стандарты в лечении папилломавирусной инфекции представлены в таблице 50 [43, 55].*

Таблица 50 – Лечение папилломавирусной инфекции согласно Европейским стандартам

В домашних условиях	
Методы лечения	Описание
Подофиллотоксин (0,5% раствор или 0,15% крем).	<p>Препарат представляет собой очищенный экстракт из растения рода <i>Podophillum</i>. Подофиллотоксин связывается с микротрубочками клеток, подавляет их митотическую активность и вызывает некроз кондилом, достигающий максимума через 3–5 дней после применения препарата. При этом возникают неглубокие эрозии, которые заживают за несколько суток.</p> <p>В течение одного курса лечения подофиллотоксином пациент самостоятельно наносит препарат на бородавки 2 раза в день в течение 3 дней, затем делает перерыв на 4–7 дней.</p> <p>При бородавках полового члена удобнее применять 0,5% раствор подофиллотоксина.</p> <p>При бородавках в области вульвы и ануса удобнее</p>

	<p>и эффективнее применение 0,15% крема (пациенту легче обработать бородавки пальцем, смазанным кремом).</p> <p>У мужчин с необрезанной крайней плотью 70–90% остроконечных кондилом полового члена исчезают после 1–2 курсов применения 0,5% раствора подофиллотоксина; 60–80% пациентов освобождаются от бородавок после 1–4 курсов. Эффективность раствора подофиллотоксина ниже у женщин, а также у мужчин с обрезанной крайней плотью; в этих случаях излечение достигается менее чем в 50% случаев. Применение 0,15% крема подофиллотоксина эффективно при бородавках вульвы и анальных бородавках в 60–80% случаев после 1–4 курсов лечения. Частота рецидивов после применения подофиллотоксина составляет 7–38%. Если после 4 курсов лечения бородавки остаются, следует применить альтернативные методики. Устойчивыми к лечению подофиллотоксином часто остаются бородавки наружного отверстия мочеиспускательного канала и бородавки, расположенные на ороговевших участках кожи.</p> <p>До 50–60% больных, применяющих подофиллотоксин, отмечают преходящее умеренное жжение, болезненность, эритему и/или образование эрозий в течение нескольких дней, когда происходит некроз бородавок. Побочные эффекты обычно возникают лишь во время первого курса лечения.</p>
Имиквимод (5% крем).	<p>Имиквимод (имидазолхинолинамин) – вещество типа нуклеозида, который при нанесении на бородавки действует как модулятор иммунного ответа, вызывая местное образование альфа- и гамма-интерферона и активизацию иммунных клеток, включая CD4+ Т-лимфоциты. Этот процесс может приводить к иммуноиндуцированному регрессу бородавок и сопровождаться снижением количества ДНК ВПЧ.</p> <p>5% крем имиквимод наносится на бородавки 3 раза в неделю перед сном, а утром препарат смывают с водой и мылом. Лечение продолжают до исчезновения бородавок или максимально 16 недель. При применении препарата могут быть местные реакции, и в случае необходимости можно прервать лечение на несколько дней.</p>

	<p>Клинические исследования показали, что имиквимод приводит к исчезновению бородавок у 56% пациентов. У женщин он был более эффективен (77%), чем у мужчин (40%), причем у большинства мужчин, включенных в исследование, крайняя плоть была обрезана. Среднее время очищения от бородавок при лечении имиквимодом было меньше у женщин (8 недель), чем у мужчин (12 недель). В данном исследовании метод характеризовался относительно низким количеством рецидивов (13%).</p> <p>Наиболее распространенным побочным эффектом при применении имиквимода являлась эритема, в основном легкой и умеренной степени, наблюдавшаяся у 67% больных, участвовавших в исследовании. Только у 1% пациентов пришлось прекратить лечение из-за выраженной кожной реакции в месте нанесения препарата. Однако в недавно проведенном в Европе исследовании, когда препарат оказался эффективным у 62% мужчин с необрезанной крайней плотью после 13 недель лечения, было отмечено, что из-за побочных эффектов в 29% случаев пришлось сделать перерыв (или перерывы) в лечении, а в 6% случаев – отменить препарат из-за эрозий и жжения.</p>
<p><b>В ЛПУ</b></p>	
<p>Оперативное лечение (иссечение, электрокоагуляция, обрезание крайней плоти).</p>	<p>Выбор метода оперативного лечения зависит от распространенности бородавок, а также от навыков врачебного персонала. В большинстве случаев применяется местная анестезия. За 10–15 минут до проведения инфильтрационной анестезии рекомендуется нанести крем с обезболивающим средством. Это позволяет уменьшить неприятные ощущения при обкалывании. Использование для инфильтрационной анестезии 100 мг лидокаина (5 мл 2% или 10 мл 1% раствора) дает быстрое обезболивание эпителия. Добавление в раствор адреналина позволяет уменьшить кровоточивость, но адреналин противопоказан при бородавках, расположенных на половом члене и клиторе. При инфильтрационной анестезии экзофитные бородавки приподнимаются и отделяются от подлежащих тканей. Это облегчает их удаление, позволяет меньше травмировать здоровые ткани, что</p>

способствует более быстрому заживлению. Иссечение проводят до сосочкового слоя дермы. Более глубокое иссечение может приводить к фиброзу и образованию рубцов. Осторожное иссечение дает хороший косметический результат, за исключением развития небольшой депигментации, которая может быть заметна на пигментированной коже. При адекватном хирургическом иссечении бородавки практически исчезают. Однако независимо от применяемого хирургического метода у 20–30% пациентов развиваются новые поражения на границе между иссеченными и внешне здоровыми тканями или в других местах.

*Иссечение ножницами.*

Поверхностное иссечение ножницами эффективно только в случае, если имеется лишь несколько элементов, и может быть дополнено диатермокоагуляцией для уменьшения кровоточивости и удаления бородавок или подозрительных тканей, остающихся после иссечения.

В настоящее время электрокоагуляцию проводят с помощью монополярных систем. Манипулируют лишь одним (активным) электродом, имеющим вид шарика или петли. Второй (нейтральный) электрод подсоединяют к телу больного.

Для удаления бородавок применяют CO<sub>2</sub>-лазер с излучением в инфракрасном спектре. Излучаемая энергия с помощью систем зеркал и линз фокусируется в одной точке и активно поглощается тканями всех типов. Поскольку полное поглощение излучения CO<sub>2</sub>-лазера происходит на глубине приблизительно 0,1 мм, в небольших объемах ткани может достигаться очень высокая мощность воздействия.

При использовании электрокоагуляции и лазерной хирургии медицинский персонал должен быть в хирургических масках. Помещение должно быть оборудовано вытяжкой.

При многочисленных бородавках крайней плоти наилучшим способом лечения иногда является обрезание, так как другие методы лечения повышают вероятность развития фимоза. Многочисленные внутрианальные бородавки должны удаляться под общей анестезией врачом-

	<p>проктологом. Кроме того, общая анестезия предпочтительнее при хирургическом лечении у детей и у пациентов с повышенной чувствительностью при распространенных бородавках вульвы и анальной области.</p>
Криодеструкция	<p>Механизм действия криодеструкции заключается в некрозе эпидермиса и дермы, а также тромбозе мелких сосудов дермы. Лечение проводят с интервалом в 1 неделю и при каждом сеансе используют методику «замораживание-оттаивание-замораживание». При «открытом» нанесении жидкого азота (N<sub>2</sub>) применяют либо распылитель, либо ватный тампон, производя замораживание очага и окружающей его здоровой кожи в течение 20 сек. Существуют закрытые аппараты, в которых циркулирует CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub>. В таких аппаратах манипуляции осуществляют криозондом, который осторожно прижимают к поверхности, предварительно смоченной физиологическим раствором или специальным гелем, производя замораживание до появления вокруг обрабатываемого участка белого ободка «галло» шириной в несколько миллиметров.</p> <p>Криодеструкция – простой и недорогой метод, который может приводить к рубцеванию и депигментации. Клинические исследования подтверждают его эффективность в 63–89% случаев. Данную методику трудно стандартизировать, и зачастую требуется проведение нескольких сеансов.</p>
Трихлоруксусная кислота, 80–90% раствор	<p>80–90% раствор трихлоруксусной кислоты является деструктивным химическим препаратом, вызывающим некроз клеток. Препарат наносят непосредственно на поверхность бородавок с помощью аппликатора с ватным наконечником. Этот метод больше всего подходит для небольших остроконечных или папулезных бородавок и является менее эффективным при больших или ороговевших поражениях. Эффективность данного метода при первоначальном использовании составляет 70–81%, однако частота рецидивов достигает до 36%. Может потребоваться повторное лечение с интервалом в 1–2 недели. Однако больные плохо переносят повторение процедур, так как в течение примерно 10 мин. после нанесения препарата</p>



	<p>ощущается сильное жжение. Трихлоруксусная кислота обладает очень сильным разъедающим действием, и избыточное нанесение препарата может вызвать значительную боль и образование глубоких язв и рубцов. Для нейтрализации трихлоруксусной кислоты при избыточном нанесении или случайном попадании на здоровую кожу необходимо использовать бикарбонат натрия. При оптимальном применении трихлоруксусной кислоты образуются неглубокие эрозии, не оставляющие рубцов. Однако трихлоруксусную кислоту можно безопасно применять во время беременности.</p>
<p>Методы, не рекомендуемые для широкого применения</p>	<p>Из-за невысокой эффективности и токсичности интерфероны, 5-фторурацил и подофиллин не рекомендуются для широкого применения в учреждениях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь. В специализированных учреждениях в некоторых сложных случаях 5-фторурацил может использоваться в качестве дополнения к хирургическому лечению бородавок в области наружного отверстия уретры.</p> <p>Подофиллин (20–25% раствор) – нестандартизированный экстракт из растений рода <i>Podophyllum</i>. Препарат недорогой, но характеризуется лишь умеренной эффективностью и проявляет мутагенную активность <i>in vitro</i>. Однако <i>in vivo</i> доказательств этому не получено. Имеются немногочисленные описания системной токсичности подофиллина. При нанесении в большом количестве наблюдался системный токсический эффект, включая подавление функции костного мозга, поражение ЦНС и коллапс сердечно-сосудистой системы.</p>

Из физических методов лечения аногенитальных бородавок наиболее часто применяется лазертерапия, особенно в детской гинекологии и у беременных. Используются углекислотные и неодимовые лазеры. Следует отметить, что углекислый лазер меньше повреждает окружающие ткани, а неодимовый обладает более выраженным гемостатическим эффектом. При необходимости можно провести обезболивание нанесением крема 5% ЭМЛА за 10–15 мин. (слизистые оболочки) или 30–40 мин. (кожа) до процедуры. Если после пер-

вого сеанса лазерной терапии отмечаются остаточные явления, то рекомендуется через 3 недели повторить курс, после которого наблюдается полная деструкция остроконечных кондилом. Лазеротерапию у беременных следует проводить не позже 35 недель беременности, тогда роды у них проходят без осложнений, связанных с ВПЧ-инфекцией. Многие авторы считают, что лазерная терапия – основной метод лечения остроконечных кондилом у беременных [4, 43, 81].

Криотерапия с применением жидкого азота, оксида азота и диоксида углерода в большинстве случаев является безопасным и эффективным методом лечения бородавок. Криотерапия может применяться в виде одной процедуры длительностью от 10 до 120 сек. или 2 отдельных циклов (от 10 до 90 сек.). Через 3 дня на участках, подвергшихся обработке, могут наблюдаться пузырьки, покраснения и изъязвления, заживающие через 1–2 недели [4, 34, 43, 55, 81].

Хирургический метод наиболее приемлем при лечении больных с большой площадью поражения и большим количеством папилломатозных элементов. Отрицательные стороны метода – необходимость обезболивания и возможность возникновения послеоперационного рубца, поэтому бородавки, располагающиеся вокруг ануса и уретры, необходимо удалять постепенно [4, 43, 55].

Из лекарственных средств, которые можно отнести к группе химических средств, обладающих местным прижигающим действием, следует выделить солкодерм – это кератолитическое средство, применяемое в виде раствора, активной составляющей которого являются продукты взаимодействия органических кислот и ионов металлов с азотной кислотой. Раствор содержит нитраты в количестве 0,02 мг/мл. Солкодерм оказывает ограниченное местное действие на патологически измененные ткани, на которые он наносится. Он проникает в обработанную ткань и вызывает изменение ее окраски, отражающее прижизненную фиксацию обработанной области. В последующем происходит мумификация патологической ткани, по мере усиления которой струп темнеет и через несколько дней самостоятельно отпадает. Заживление происходит быстро [4, 43, 55, 81, 133].

В терапии аногенитальных бородавок можно также использовать трихлоруксусную кислоту в концентрации 80–90%, которая является слабым деструктивным химическим средством, вызывающим локальный коагуляционный некроз. Она наиболее эффективна при небольших остроконечных или вульгарных папилломах, эффективность снижается при больших или ороговевших поражениях. Спустя 1–2 недели можно проводить повторные обработки. Трихлоруксусная кислота обладает сильным разъедающим действием, и избыточное ее нанесение может вызвать сильные боли и образование изъязвлений, а впоследствии и рубцов, поэтому для нейтрализации избытка препарата или при случайном его попадании на здоровую кожу необходимо использование раствора бикарбоната натрия. При правильном применении трихлоруксусной кислоты образуются неглубокие эрозии, не оставляющие рубцов [4, 43, 55, 81].

Среди препаратов для местного воздействия на папилломатозные элементы до настоящего времени широко используется подофиллин. Впервые для лечения бородавок аногенитальной области его применил Kaplan J.W. (1942). Препарат ингибирует митозы, а в высоких концентрациях подавляет транспорт нуклеозидов, в результате чего происходит ингибирование синтеза ДНК и размножения клеток. Подофиллин применяется при лечении некератизированных бородавок препуциальной области головки полового члена, венечной борозды, вульвы. Используется в виде 10–25% раствора в сочетании с настойкой бензоина. Максимальная продолжительность лечения 5 недель. Возможно развитие побочных реакций, в частности, контактного дерматита, отмечающегося в 10–15% случаев. Однако далеко не все авторы приветствуют использование подофиллина, особенно его самостоятельное применение. Так, Peterson C. и соавт. (1995) отмечают, что примерно 10% сухого вещества 20% раствора препарата составляют 2 мутагенных составляющих – флавоноидакверцетин и кофеол, поэтому авторы рекомендуют использовать лишь высокоочищенный подофиллотоксин, причем самостоятельное его применение больными возможно лишь после тщательного инструктажа [4, 43, 55, 81].

Подофиллотоксин (кондилиин) – активная фракция в составе подофиллина. Препарат используется только для лечения остроконечных кондилом. Обычно его наносят хлопковым или пластиковым тампоном на папилломатозные элементы 2 раза в сутки в течение 3 дней с 4-дневным перерывом. Этот цикл терапии при необходимости можно повторять до 4 раз. Общая зона обработки не должна превышать 10 см<sup>2</sup>, а общий объем использованного лекарственного средства не должен превышать 0,5 мл в день. Однако, несмотря на более высокую очистку подофиллотоксина по сравнению с его предшественником подофиллином, как подчеркивают W. Vonner и соавт. (1994), у 57% пациентов возможно развитие местных воспалительных реакций, у 48% – эритемы и чувства жжения, у 47% – болезненности, у 39% – мокнутия и эрозии. К недостаткам подофиллотоксина можно также отнести его высокую стоимость и умеренную эффективность [4, 55].

В последние годы для лечения ВПЧ-инфекции используются различные препараты из онкологической практики [4]. К этой группе ЛС относится 5-фторурацил, который является антагонистом пиримидина и обладает способностью нарушать синтез вирусной ДНК. В виде 5% крема препарат наиболее эффективен при лечении папилломатозных элементов на сводах влагалища и дистальной части уретры. При лечении интравагинальных бородавок лекарство назначается 1 раз на ночь в течение 1 недели или 1 раз в неделю в течение 10 недель. Подобная схема терапии позволяет добиться регресса папилломатозных элементов в 85–90% случаев. Однако при этом могут возникать мокнущие эрозии на слизистой влагалища, вплоть до развития контактного дерматита. При лечении бородавок дистальной части уретры препарат применяют сразу же после мочеиспускания, на ночь в течение 3–8 дней. Однако, несмотря на довольно высокую клиническую эффективность, в этом случае у мужчин отмечается множество побочных эффектов, вплоть до развития стриктур уретры [4].

Иммуномодулирующие препараты (системного и локального действия) применяются как в монотерапии, так и в сочетании с деструктивными методами. Иммуномодулирующую терапию проводят под контролем иммунограммы. При-

меняют интерфероны и их индукторы, синтетические иммуномодуляторы, иммуноглобулины. Патогенетически обоснованным является применение иммуномодуляторов с противовирусным и антипролиферативным действием. Иммуномодуляторы применяются за 10 дней до деструкции патологического очага. По показаниям второй курс иммуномодулирующей терапии проводят после деструкции экзофитных кондилом и атипически изменённого эпителия [34].

Иммуномодулирующие и противовирусные препараты не рекомендуют применять во время беременности и лактации.

Хорошо себя зарекомендовал синтетический иммуномодулятор ликопад, применяемый по 1 таблетке (10 мг) 1–2 раза в день, в течение 10 дней (курсовая доза 200 мг); целесообразно проведение не менее двух курсов лечения – до и после проведения деструктивных методик.

Имеются данные об использовании препаратов группы интерферона: генферон – свечи вагинальные по 1 свече (1 млн МЕ) 2 раза в день 10 дней; виферон – свечи ректальные по 1 свече (1 млн МЕ) 2 раза в день 10 дней, кипферон – свечи ректальные по 1 свече (1 млн МЕ) 2 раза в день 10 дней [187].

Для лечения аногенитальных бородавок также рекомендуется использование иммуномодулятора – имиквимода и более эффективного его аналога – резиквимода. Данные препараты стимулируют выработку ИФН. Данные ЛС применяется в виде 5% крема, который наносится на очаги поражения 3 раза в неделю, что приводит к исчезновению кондилом и заживлению слизистых оболочек без образования рубцов (Tyting S. et al., 1997). После окончания терапии у данных пациентов отмечена тенденция к формированию иммунной памяти, т.е. отмечается устойчивость к появлению новых бородавок (Miller R.L. и соавт., 2002).

Было показано, что назначение  $\gamma$ -ИФН даже 1 раз в неделю в течение 8 недель после лазерного удаления остроконечных кондилом снижает частоту рецидивов с 24 до 7% (Klutke J.J. и соавт., 1995). Комплексное лечение распространенных кондилом электрокоагуляцией с последующим внутриочаговым и системным применением  $\gamma$ -ИФН (1–2 раза в

неделю) и лейкинферона (по 10 000 МЕ внутримышечно через 1 день, на курс 10–15 инъекций) значительно повышает эффективность терапии и снижает процент рецидивов (Дубенский В.В. и соавт., 1996).

Целесообразно использовать растительные иммуномодуляторы: препараты эхинацеи (капсулы, таблетки, капли) в дозах, рекомендованных производителем, в течение 2–3 нед; панавир (экстракт побегов картофеля) свечи ректальные по 1 свече 2 раза в день 10 дней. По данным А.В. Молочкова, 30 пациентам проводился курс терапии препаратом панавир по схеме – 5 мл 0,004 % раствора, внутривенно: три инъекции с интервалом 48 часов, две последующие с интервалом 72 часа, с последующим удалением остроконечных кондилом методом радиоволновой хирургии. 26 пациентам проводилось удаление остроконечных кондилом тем же методом без предшествующей противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Ближайшие результаты лечения в обеих группах в каждом случае были удовлетворительными. В период наблюдения не менее 8 месяцев в 1-й группе отмечено 2 случая рецидивов (6,6%), в 2-й группе рецидивы отмечались у 9 (34,6%) пациентов, необходимо отметить, что при лабораторных исследованиях через 1 месяц после окончания терапии ДНК ВПЧ выявлялись в 1-й группе у 4 (13,2%), а в 2-й группе у 17 (65,3%) пациентов.

Среди противовирусных препаратов следует отметить инозин пранобекс (изопринозин), который назначается по 2 таблетке (1000 мг) 3 раза день 14–28 дней в монотерапии при лечении остроконечных кондилом и папилломатоза. В комбинации с деструктивными методами лечения остроконечных кондилом или лечением цитотоксическими препаратами назначают по 2 таблетке (1000 мг) 3 раза день в течение 5 дней (3 курса с перерывами в 1 месяц).

Также можно использовать индинол (индол-3-карбинол), который назначается по 2 капсулы (400 мг) 2 раза в день за 10 мин до еды в течение 3 месяцев; адаптогены (препараты женьшеня, элеутерокка, аралии, лимонника китайского и т.п.); антиоксиданты (витамин Е, бетакаротен, препараты, содержащие комплексы растительных флавоноидов); поливитаминные препараты [123].

Таким образом, ни один из методов лечения ВПЧ-инфекции не является безупречным, так как при использовании любого из них возможен рецидив заболевания [64, 81, 150].

При остроконечных кондиломах проводится лечение обоим половым партнерам. Рекомендуется воздерживаться от половых контактов в период приема лекарств и барьерная контрацепция в течение 6 месяцев после завершения терапии [64, 151].

В целом тактику лечения определяет (Баткаев Э.А. и др., 2001):

- исходное состояние иммунитета;
- наличие сопутствующей соматической патологии;
- характер урогенитальной инфекции;
- локализация патологического процесса;
- характер патологического процесса шейки матки (наличие и степень тяжести дисплазии или ее отсутствие);
- предшествующая противовирусная терапия.

Работа над вакциной против ВПЧ началась еще в середине 1980-х годов. Параллельно велась работа исследователей из медицинского центра университета Джорджтауна, университета Рочестера, университета Квинсленда в Австралии и Национального института рака (США). В 2006 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) разрешило первую профилактическую вакцину против ВПЧ, продаваемую компанией Мерк&Ко под торговым названием Гардасил. Согласно пресс-релизу компании, во втором квартале 2007 г. вакцина была разрешена в 80 странах, во многих из них после ускоренного рассмотрения [150].

Одним из предшественников данной работы следует считать выдающегося российского ученого Л.А. Зильбера, который уже в 1935 г. в своем докладе на совещании сформулировал принципы вирусологии и иммунологии рака, а в 1944 г. вирусную этиологию рака он изложил на папиросной бумаге, переданной из тюрьмы [64].

В ноябре 2007 г. компания «Мерк» опубликовала новые данные по вакцине Гардасил. В проведенном исследовании разработанная вакцина против ВПЧ уменьшала частоту

сохранявшейся инфекции ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 у женщин до возраста 45 лет. В этом исследовании изучались женщины, которые не были инфицированы по крайней мере одним из перечисленных типов ВПЧ к концу прививки, включавшей получение трех доз. До конца 2007 г. компания «Мерк» планировала предоставить полученные данные в Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) для получения разрешения о расширении показаний для прививки на женщин в возрасте до 45 лет.

В начале 2007 г. компания ГлаксоСмитКляйн подала документы для получения разрешения в США для аналогичной профилактической вакцины против ВПЧ, известной как Церварикс. В июне 2007 г. эта вакцина была сертифицирована в Австралии, а в сентябре этого же года – в Европейском Союзе.

Гардасил и Церварикс – это профилактические вакцины, однако они не обладают эффективностью при лечении протекающей инфекции ВПЧ. Они рекомендованы женщинам в возрасте от 9 до 25 лет, которые ещё не инфицированы ВПЧ.

Гардасил можно применять также и у мужчин с целью уменьшения риска развития половых кондилом и предраковых состояний, вызванных ВПЧ. Считается, что уменьшение частоты предраковых состояний у мужчин уменьшит частоту заболеваемости раком полового члена и прямой кишки.

Последнее поколение профилактических вакцин против ВПЧ основано на «пустых» вирусоподобных частицах, собранных из рекомбинантных капсидных белков ВПЧ. Эти вакцины действуют на два наиболее частых и высокого риска ВПЧ, а именно, 16 и 18 типов. В настоящее время эти типы ВПЧ вместе взятые вызывают около 70% всех случаев рака шейки матки. Гардасил также воздействует на 6 и 11 типов ВПЧ.

Гардасил и Церварикс разработаны таким образом, чтобы в привитом организме вызывать ответ в виде вируснейтрализующих антител, которые смогут предупредить начальную инфекцию типами ВПЧ, представленными в вакцине. Показано, что обе вакцины дают 100% защиту против возникновения предракового состояния шейки матки и поло-



вых кондилом, вызываемых типами ВЧП в вакцине, при отсутствии или возникновении немногочисленных побочных реакций.

Мишенью реализации превентивного эффекта данных вакцин явился основной капсидный белок ВПЧ L1. После инфицирования эпителия вирусом папилломы в его верхних слоях отмечается продукция большого количества поздних капсидных белков, формирующих оболочку вируса, в которую упаковывается вирусная ДНК. В результате этого образуется большое количество новых вирионов, что характеризует начальную, продуктивную фазу вирусной инфекции. Наибольшей иммуногенностью обладают поздние капсидные белки L1 и L2. Поэтому белок L2, преобладающий в капсиде, был избран мишенью для создания профилактической вакцины, призванной затормозить продукцию ВПЧ и предотвратить образование критической концентрации для возникновения заболевания [64, 150].

Принципы вакцинации базируются на двух главных характеристиках адаптивного иммунитета: специфичности и клеточной памяти. Иммунитет против ВПЧ является типоспецифическим или приобретенным в процессе контакта с инфекционным агентом. Введение вакцины приводит к стимуляции выработки антител, причем в нейтрализации вируса принимают участие только нейтрализующие антитела, т.е. специальные протеины, цель которых – распознавание и нейтрализация конкретных чужеродных белков (антигенов). Все антитела имеют сходную структуру, но имеют отличия в специфичности связывания антигена. Так, порция Fc-антитела взаимодействует с фагоцитом через Fc-рецептор. Антитела синтезируются плазматическими клетками В-лимфоцитами, которые имеют определенную ограниченную по продолжительности жизнь, поэтому стимуляция клеточной памяти при вакцинации – чрезвычайно важный компонент. Благодаря клеточной памяти, при будущем контакте с возбудителем-антигеном запускается процесс новой выработки нейтрализующих антител, что важно для создания долговременного иммунитета [64, 150].

Контакт с антигеном приводит к созданию комплекса антиген-антитело, который легко распознается цитотоксиче-

скими клетками организма (макрофагами и т.п.), пораженная клетка разрушается, лизируется и выводится из организма вместе с генным материалом ВПЧ. Дополнительно к антигену в вакцину вводятся специальные вещества-адъюванты (например, соли алюминия, которые используются во многих современных вакцинах), которые значительно усиливают иммунный ответ. Работа над созданием более специфических и эффективных адъювантов непрерывно продолжается.

Революционной вехой в истории создания вакцины против ВПЧ явилось изобретение австралийскими учеными рекомбинантной вирусоподобной частицы, синтезированной искусственным путем и не содержащей геномного материала, т.е. ДНК ВПЧ. Вирусоподобная частица создана путем экзогенной экспрессии белка L1 в различных клетках (дрожжи, бактерии, клетки насекомых и др.). Она не инфекционна, при электронной микроскопии неотличима от вириона ВПЧ, не способна вызвать инфицирование папилломавирусом, однако успешно стимулирует продукцию нейтрализующих антител, которые впоследствии связываются с капсидом ВПЧ при инфицировании.

***Клинический протокол лечения пациентов с папилломавирусной инфекцией в РБ (приложение к приказу МЗ РБ № 1020 от 29.10.2009 г.) представлен в таблице 51 [68].***

Таблица 51 – Клинический протокол лечения пациентов с папилломавирусной инфекцией [68]

ЛПУ	Методики лечения	Средняя длительность
В условиях поликлиники	Криодеструкция Химическая деструкция Диатермокоагуляция Электрохирургическое иссечение Лазеродеструкция	7–21 день
В условиях стационара	Криодеструкция Химическая деструкция Диатермокоагуляция Электрохирургическое иссечение или Лазеродеструкция	7–21 день

## Литература

1. Агеев, В.С. О роли хламидийной, микоплазменной, уреоплазменной и бактериальной инфекций в развитии синдрома "сухого глаза" у лиц с хроническими конъюнктивитами : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.08, 14.00.10 / В.С. Агеев ; Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова. – СПб., 2009. – 22 с.
2. Адашкевич, В.П. Диагностика и лечение пациентов с генитальным герпесом / В.П. Адашкевич // Мед. панорама. – 2006. – № 5. – С. 87–90.
3. Адашкевич, В.П. Синдром вагинальных выделений (вульвовагинальные инфекции: бактериальный, трихомониаз, кандидоз) / В.П. Адашкевич – Мн.: ООО «Мэджик Бук», 2004. – 56 с.
4. Аковбян, В.А. Инфекции, передаваемые половым путем / В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовский. – М., Издательство Медиа Сфера, 2007. – 744 с.
5. Алимova, Н.Г. Оптимизация лечения острого кандидозного вульвовагинита у женщин репродуктивного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Н.Г. Алимova ; Моск. обл. науч.-исслед. ин-т акушерства и гинекологии. – М., 2009. – 24 с.
6. Альменова, Л.Т. Клинико-лабораторная и медико-социальная характеристика хронического рецидивирующего вагинального кандидоза, совершенствование терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Л.Т. Альменова ; Каз. нац. мед. ун-т им. С. Д. Асфендиярова. – Алматы, 2009. – 24 с.
7. Арзуманян, В.Г. Атмикробные пептиды как факторы местного иммунитета при вульвовагинальном кандидозе / В.Г. Арзуманян, Е.Т. Мальбахова, Л.М. Комиссарова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 4. – С. 46–49.
8. Ахмадиев, Е.Е. Эффективность иммуномодулятора беталейкин в лечении урогенитального трихомониаза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Е.Е. Ахмадиев ; Науч.-исслед. кож.-венерол. ин-т. – Алматы, 2008. – 26 с.

9. Базолина, Е.А. Лабораторно-клинические особенности развития и коррекция дисбактериоза влагалища у женщин репродуктивного возраста, больных острым трихомонозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.46, 14.00.10 / Е.А. Базолина ; Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова. – СПб., 2008. – 16 с.

10. Байрамова, Г.Р. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: принципы диагностики и возможности терапии / Г.Р. Байрамова // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 64–66.

11. Балабанов, Д.Н. Антигенемия при урогенитальных микоплазменных инфекциях : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.07, 14.00.11 / Д.Н. Балабанов ; Науч.-исслед. ин-т эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН. – М., 2009. – 23 с.

12. Баринский, И.Ф. Герпес // Баринский И.Ф. [др.] – М: Медицина, 1986. – 272 с.

13. Баткаев, Э.А. Эффективность использования вакцины " Солкотриховак" в лечении урогенитального трихомоноза у женщин и мужчин (клинико-лабораторное исследование) / Э.А. Баткаев, Д.В. Рюмин // ARS medica. Искусство медицины. – 2009. – № 4. – С. 25–32.

14. Башмакова, Н.В. Проблемы диагностики и терапии генитального герпеса при беременности (предварительное сообщение) / Н.В. Башмакова, Ю.И. Моторнюк, Н.А. Зильбер // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2007. – № 5. – С. 64–67.

15. Белькова, Ю.А. Инфекции, передающиеся половым путем при беременности: влияние на ее исход. Возможности профилактики и лечения / Ю.А. Белькова // Фарматека. – 2006. – № 14. – С. 59–66.

16. Бибичева, Т.В. Фармакологическая коррекция иммуномодуляторами гепоном и иммуномаксом рецидивирующего герпеса гениталий : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25, 14.00.11 / Т.В. Бибичева ; Курск. гос. мед. ун-т, Курск. обл. клин. кож.-венерол. диспансер. – Курск, 2006. – 22 с.

17. Борисов, И.В. Клинико-иммунологическое обоснование патогенетической терапии генитального герпеса : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / И.В. Борисов ; Рос. гос. мед. ун-т. – М., 2007. – 24 с.

18. Борухович, Д.Г. Опыт применения плазмафереза у больных тяжелыми формами рецидивирующего генитального герпеса / Д.Г. Борухович, С.И. Данилов, А.Н. Жарков // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2005. – № 3. – С. 50–53.

19. Буданов, П.В. Современные подходы к лечению и профилактике генитального кандидоза / П.В. Буданов // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 47–51.

20. Вагинальный кандидоз в практике акушера-гинеколога: этиопатогенез, диагностика, лечение и профилактика : информ.-метод. пособие / О. А. Пересада, В. Э. Кирдик, С. И. Савина ; Белорус. мед. акад. последипл. образования. – Минск : БелМАПО, 2006. – 22 с.

21. Венгеренко, М.Э. Применение натрия гипохлорита в комплексном лечении уреамикоплазмоза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01, 14.00.16 / М.Э. Венгеренко ; Кубан. гос. мед. ун-т. – Краснодар, 2007. – 19 с.

22. Виды *Ureaplasma urealyticum* в этиологии урогенитальных микст-инфекций / Е.В. Наумкина [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2006. – № 3. – С. 93–95.

23. Возможности лечения хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита, 2008 / О.Ф. Серова [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 68–71.

24. Генитальный герпес // Адаскевич В.П. Кожные и венерические болезни.- 2-е изд. / В.П. Адаскевич, В.М. Козин. – М. : Мед. лит., 2009. – С. 541–5549.

25. Гаврусев, А.А. Особенности клиники и лечения трихомониаза у мужчин, вызванного амебовидными (безжгутиковыми) формами возбудителя / А.А. Гаврусев, Н.Н. Полещук // Здоровоохранение. – 2007. – № 8. – С. 57–62.

26. Гарбузов, Д.А. Динамика иммунного статуса в процессе комплексной терапии больных с герпес-вирусной и кандидозной инфекцией / Д.А. Гарбузов, В.П. Федотов // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2007. – № 2. – С. 69–71.

27. Гейро, О.А. Клинико-лабораторная характеристика генитального кандидоза у беременных женщин / О.А. Гейро // Пробл. мед. микологии. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 32–36.

28. Генитальные вирусные инфекции : рук. для венерологов / В.А. Молочков [и др.]. - М. : БИНОМ, 2009. – 207 с.

29. Герасимова, Н.М. Эффективность препарата гинофорт в терапии вульвовагинитов кандидозной этиологии / Н.М. Герасимова, О.А. Воронова, Н.Л. Жулимова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 71–72.

30. Герпесвирусная инфекция половых органов // Кулага В.В. Кожные и венерические болезни. Практикующему врачу / В.В. Кулага, В.А. Лемешко. – Луганск : Элтон-2, 2009. – С. 323–327.

31. Гизатуллина, Д.Н. Клинико-иммунологические особенности хронического вульвовагинита кандидозной этиологии у девочек дошкольного и младшего школьного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01, 14.00.36 / Д.Н. Гизатуллина ; Казан. гос. мед. ун-т. – Казань, 2007. – 22 с.

32. Глазкова, Л.К. Этиология, клиника и терапия кандидозного вульвовагинита / Л.К. Глазкова // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 55–58.

33. Гомберг, М.А. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся выделениями из влагалища / М.А. Гомберг, А.М. Соловьев, К.П. Плахова // Леч. врач. – 2006. – № 10. – С. 14–17.

34. Гончарова, Я.А. Современный подход к лечению образований, обусловленных вирусом папилломы человека / Я.А. Гончарова // Эксперим. и клинич. дерматокосметология. – 2007. – № 6. – С. 49–52.

35. Гришкевич, А.Н. Применение орнидазола у беременных женщин, страдающих трихомонозом / А.Н. Гришкевич // Мед. панорама. – 2009. – № 6. – С. 59–61.

36. Гришкевич, А.Н. Проблема трихомонадной инфекции в акушерской практике на современном этапе / А.Н. Гришкевич, О.К. Кулага // ARS medica. Искусство медицины. – 2010. – № 3. – С. 61–68.

37. Данилов, Е.Ю. Урогенитальные микоплазмы (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) у женщин с инфекциями, передаваемыми половым путем / Е.Ю. Данилов // Журн. акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. 56, № 2. – С. 67–71.

38. Диагностика микоплазменной инфекции с применением теста чувствительности к антимикробным препаратам /

А.Н. Новиков [и др.] // Клинич. дерматология и венерология. – 2005. – № 3. – С. 43–44.

39. Дмитриев, Г.А. Диагностика инфекций, передаваемых половым путем / Г.А. Дмитриев, И.И. Глазко. – М. : Бино, 2007. – 320 с.

40. Долго-Сабурова, Ю.В. Клинико-лабораторные особенности хронического рецидивирующего кандидоза гениталий у женщин : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.24, 14.00.01 / Ю.В. Долго-Сабурова ; С.-Петерб. мед. акад. последиплом. образования. – СПб., 2006. – 22 с.

41. Долгушин, И.И. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на нейтрофилы цервикального секрета у женщин с микоплазменной инфекцией / И.И. Долгушин // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. – 2008. – № 4. – С. 29–31.

42. Дубенский, В.В. Румикоз (итраконазол) в лечении урогенитального кандидоза / В.В. Дубенский, Р.В. Редько // Клинич. дерматология и венерология. – 2005. – № 3. – С. 93–96.

43. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний половым путем. – М.: Мед. лит., 2003 – 272 с.

44. Егоров, А.А. Патогенетические особенности и лечение хронических уретрогенных простатитов уреоплазменной и микоплазменной этиологии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.07 / А.А. Егоров ; Новгор. гос. ун-т им. Я. Мудрого. – СПб., 2008. – 14 с.

45. Егорова, Ю.С. Комплексное лечение генитального герпеса, ассоциированного с микст-инфекцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Ю.С. Егорова ; Гос. ин-т усоверш. врачей. – СПб., 2005. – 24 с.

46. Зайдиева, З.С. Системная терапия урогенитального кандидоза / З.С. Зайдиева, Д.М. Магомедханова // Рус. мед. журнал. – 2005. – Т.13, № 1. – С. 19–21.

47. Закиева, В.А. Комплексное лечение рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов с использованием иммуномодулирующей терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01, 14.00.36 / В.А. Закиева ; Кубан. гос. мед. ун-т. – Краснодар, 2006. – 22 с.

48. Занько, С.Н. Вагинальный кандидоз / С.Н. Занько // Охрана материнства и детства. – 2009. – № 2. – С. 39–44.

49. Занько, С.Н. Использование препарата "Гинофорт" при вульвовагинальном кандидозе у беременных / С.Н. Занько, А.Г. Бресский // Мед. новости. – 2008. – № 7. – С. 83–86.
50. Захарова, Т.П. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения генитального герпеса : лекция / Т.П. Захарова // Рос. мед. журн. – 2008. – № 6. – С. 41–44.
51. Зуйкова, И.Н. Эффективность препарата фамвир в лечении хронической герпесвирусной инфекции / И.Н. Зуйкова, А.Е. Шульженко, А.В. Смольников // Клинич. дерматология и венерология. – 2007. – № 1. – С. 39–45.
52. Иммунотропная терапия рецидивирующего генитального герпеса / Т.В. Кузовкова [и др.] // Клинич. дерматология и венерология. – 2005. – № 4. – С. 54–56.
53. Интерферон-гамма в лечении генитального герпеса / М. В. Мезенцева [и др.] // Фарматека. – 2007. – № 14. – С. 73–77.
54. Инфекции мочеполовых органов, вызванные папиллома вирусами человека // Кулага В.В. Кожные и венерические болезни. Практикующему врачу / В.В. Кулага, В.А. Лемешко. – Луганск : Элтон-2, 2009. – С. 327–329.
55. Инфекции, передаваемые половым путем: Руководство для врачей / Е.В. Соколовский [и др.] – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 256 с.
56. Исаков, В.А. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика. Руководство для врачей / В.А. Исаков, В.В. Борисова, Д.В.Исаков. – СПб: Издательство «Лань», 1999. – 192 с.
57. Исмаилова, Г.А. Микосист в терапии урогенитального кандидоза у женщин / Г.А. Исмаилова, Р.А. Капкаев // Рецепт. – 2005. – № 4. – С. 104–106.
58. Кадыгроб, И.В. Комплексное лечение больных трихомикозами : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.20 / И.В. Кадыгроб ; Ин-т дерматологии и венерологии. – Харьков, 2007. – 20 с. – Текст на укр. яз.
59. Калинина, Н.А. Опыт применения гинофорта при вульвовагинальном кандидозе / Н.А. Калинина // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 6. – С. 49–50.
60. Кальменсон, В.В. Терапия урогенитального кандидоза препаратом "Нео-Пенотран" / В.В. Кальменсон // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 18–20.



61. Кира, Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира – СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001. – 364 с.
62. Кисина, В.И. Современные возможности повышения эффективности терапии и качества жизни пациенток с урогенитальными инфекциями / В.И. Кисина // Клинич. дерматология и венерология. – 2007. – № 2. – С. 101–106.
63. Кисина, В.И. Урогенитальный трихомониаз: терминология, классификация, лечение / В.И. Кисина // Врач. – 2006. – № 2. – С. 16–19.
64. Кицак, В.Я. Профилактика доброкачественных и злокачественных неопластических процессов гениталий у женщин, этиологически связанных с вирусами папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов, с помощью тетравалентной вакцины GARDASIL / В.Я. Кицак // Вестн. последипл. мед. образования. – 2007. – № 2. – С. 42–43.
65. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулятора ликопида в комплексной терапии трихомониаза / А. М. Иванов [и др.] // ARS medica. Искусство медицины. – 2010. – № 8. – С. 85–90.
66. Клинико-лабораторные особенности кандидоза гениталий у ВИЧ-инфицированных женщин / А. Б. Букетова [и др.] // Пробл. мед. микологии. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 12–15.
67. Клиническое обоснование терапии атипичных форм рецидивирующего генитального герпеса у беременных с включением Залаина / И.М. Арестова [и др.] // ARS medica. Искусство медицины. – 2009. – № 4. – С. 78–84.
68. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 1020 от 29.10.09. – Минск, 2009. – 100 с.
69. Ковалев, Ю.Н. Болезнь Рейтера / Ю.Н. Ковалев, В.А. Молочков, М.С. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 224с.
70. Кожные и венерические болезни / В.А. Адашкевич, В.М. Козин. – М.: Мед. лит., 2006. – 672 с.
71. Козин, В.М. Комбинированная иммуотропная терапия тяжелых форм рецидивирующего генитального герпеса / В.М. Козин, В.М. Семенов, Д.В. Карелин // ARS medica. Искусство медицины. – 2008. – № 5. – С. 58–60.

72. Козлова, В.И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: рук. для врачей / В.И. Козлова, А.Ф. Пухнер. – М: триада-Х, 2003. – 440 с.

73. Коколина, В.Ф. Комплексное лечение урогенитальных инфекций у девочек / В.Ф. Коколина // Фарматека. – 2007. – № 1. – С. 39–44.

74. Комбинированная терапия хламидиоиндуцированной артропатии / Д.Ф. Хворик [и др.] // Актуальные вопросы инфекций, передаваемых половым путем : материалы II междунар. симп., Гродно, 23 окт. 2008 г.; редкол.: Д.Ф. Хворик (отв. ред.), В.М. Цыркунов (отв. ред.). – Гродно : ГрГМУ, 2008. – С. 99–103.

75. Кондрашин, Ю.И. Новый отечественный иммунобиологический препарат Кипферон в лечении детей с вирусно-бактериальными инфекциями / Ю.И. Кондрашин, А.К. Денисов // Фарматека. – 2006. – № 14. – С. 53–58.

76. Конкин, Д.Е. Клинико-лабораторная характеристика псориаза, ассоциированного с урогенитальным хламидиозом у мужчин / Д.Е. Конкин // ARS medica. Искусство медицины. – 2010. – № 8. – С. 56–63.

77. Конкин, Д.Е. Клинические особенности псориаза, ассоциированного с урогенитальным хламидиозом у мужчин / Д.Е. Конкин // Актуальные вопросы диагностики и лечения социально значимых дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем : материалы междунар. науч.-практ. конф., г. Витебск, 16-17 сент. 2010 г. – Витебск, 2010. – С. 67–69.

78. Конкин, Д.Е. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика и качество жизни пациентов с псориазом при наличии и отсутствии урогенитального хламидиоза / Д.Е. Конкин // Мед. панорама. – 2011. – № 1. – С. 21–24.

79. Конкин, Д.Е. Лечение артропатического псориаза ассоциированного с урогенитальным хламидиозом / Д.Е. Конкин, Д.Ф. Хворик // Рецепт. – 2011. – № 2. – С. 163–172.

80. Конкин, Д.Е. Особенности течения хламидийной инфекции у пациентов с псориазом / Д.Е. Конкин // Репродуктивное здоровье. – 2011. – № 3. – С. 108–116.

81. Котрехова, Л.П. Современные методы лечения остроконечных кондилом / Л.П. Котрехова, К.И. Разнатовский // Леч. врач. – 2007. – № 9. – С. 28–30.

82. Куземин, А.А. Алгоритм лечения вульвовагинального кандидоза у беременных / А.А. Куземин // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 26–28.

83. Кузьмин, В.Н. Генитальный герпес у женщин: современные аспекты клиники, диагностики и лечения / В.Н. Кузьмин // Мед. помощь. – 2008. – № 6. – С. 7–13.

84. Куш, В.Н. Лечение гинезолом-7 женщин репродуктивного возраста, больных вульвовагинальным кандидозом / В.Н. Куш, В.Ю. Бутылин // ARS medica. Искусство медицины. – 2008. – № 7. – С. 53–56.

85. Левончук Е.А. Вирусные заболевания кожи и слизистых: Учеб-метод. пособие / Е.А. Левончук. – Мн.: БелМАПО, 2005. – 32с.

86. Левончук, Е.А. Вульвовагинальный кандидоз / Е.А. Левончук // Рецепт. – 2006. – № 3. – С. 54–56.

87. Левончук, Е.А. Генитальный герпес / Е.А. Левончук ; Белорус. мед. акад. последипл. образования. – Минск, 2007. – 24 с.

88. Левончук, Е.А. Кандидоз кожи и слизистых оболочек : учеб.-метод. пособие / Е.А. Левончук ; Белорус. мед. акад. последипл. образования. – Минск, 2009. – 36 с.

89. Левончук, Е.А. Современная терапия вульвовагинального кандидоза / Е.А. Левончук, И.Г. Шиманская // Рецепт. – 2007. – № 3. – С. 69–72.

90. Левончук, Е.А. Современные антимикотики в терапии различных форм вульвовагинального кандидоза / Е.А. Левончук // Мед. новости. – 2007. – № 1. – С. 77–78.

91. Лечение вульвовагинального кандидоза / О.В. Лысенко [и др.] // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2008. – № 3. – С. 48–50.

92. Липова, Е.В. Особенности клинического течения генитального герпеса и урогенитального кандидоза женщин на современном этапе : научное издание // Вестн. последипл. мед. образования. – 2008. – № 1. – С. 58–60.

93. Локальная терапия кандидозного вульвовагинита, возникшего на фоне приема антимикробных препаратов / Т.Ю. Пестрикова [и др.] // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 50–52.

94. Лукьянов, А.М. Изменение иммунологических показателей при системной химиотерапии генитального герпеса

валацикловиrom / А.М. Лукьянов, Г.Н. Полевечко, А.В. Станкевич // *Здравоохранение*. – 2009. – № 10. – С. 71–77.

95. Лукьянов, А.М. Эффективность использования спирамицина в терапии уреоплазменной инфекции у беременных / А.М. Лукьянов, Т.В. Криштопенко // *Здравоохранение*. – 2007. – № 11. – С. 67–71.

96. Мавров, И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина. – Харьков : Факт, 2007. – 791 с.

97. Мазуркевич, М.В. Практические аспекты лечения вульвовагинального кандидоза / М.В. Мазуркевич // *Гинекология*. – 2008. – Т. 10, № 5. – С. 41–44.

98. Малова, И.О. Урогенитальный трихомониаз / И.О. Малова // *Клиническая дерматовенерология* : в 2-х т. / под ред. Ю.К. Скрипкина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – С. 473–498.

99. Манухин, И.Б. Опыт клинического применения препарата "Румикоз" в лечении острого кандидозного вульвовагинита / И.Б. Манухин, Т.П. Захарова // *Гинекология*. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 19–22.

100. Маркевич, К.Г. Диагностика и комплексная терапия генитальной герпетической инфекции с учетом персистенции возбудителей и особенностей клинического течения заболевания : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.20 / К.Г. Маркевич; Нац. мед. ун-т им. О. О. Богомольца. – Киев, 2008. – 25 с.

101. Марченко, Л.А. Генитальный герпес: новые грани проблемы / Л.А. Марченко, И.П. Лушкова // *Пробл. репродукции*. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 15–18.

102. Мاستулов, А.Ш. Совершенствование терапии генитального герпеса с учетом иммунного статуса : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / А.Ш. Мاستулов ; Тадж. гос. мед. ун-т им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2006. – 26 с.

103. Махмудов, Ф.Р. Современные подходы к лечению генитального герпеса / Ф.Р. Махмудов // *Клинич. дерматология и венерология*. – 2008. – № 6. – С. 51–54.

104. Микоплазмоз // Адаскевич В.П. Кожные и венерические болезни. - 2-е изд. / В.П. Адаскевич, В.М. Козин. – М. : Мед. лит., 2009. – С. 528–532.

105. Мирзабалаева, А.К. Клинико-лабораторные особенности хронического рецидивирующего кандидоза гениталий у женщин, обусловленного не albicans Candida spp / А.К. Мирзабалаева // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 89–93.

106. Михайлов, А.В. Фармакотерапия вульвовагинального кандидоза с позиций фармакоэпидемиологии и доказательной медицины / А.В. Михайлов, О.В. Решетько, К.А. Луцевич // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – № 1. – С. 34–47.

107. Можейко, Л.Ф. Использование миконазола (Гинезола 7) в лечении вульвовагинального кандидоза у девочек-подростков / Л.Ф. Можейко, Е.Н. Грак // Рецепт. – 2005. – № 3. – С. 42–44.

108. Молекулярно-биологическая диагностика хламидиоза: требования по качеству и ошибки диагностики : инструкция по применению № 168 – 1206 : утв. 18.09.2007 / Министерство здравоохранения Республики Беларусь ; сост. В.М. Цыркунов, С.А. Костюк, Д.Ф. Хворик // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний : сб. инструкт.-метод. док. – Минск, 2007. – Вып. 8, т. 4. – С. 148–161.

109. Молочков В.А. Урогенитальный хламидиоз / В.А. Молочков. – М.: Изд-во БИНОМ, 2006. – 208 с.

110. Муслимова, С.З. Сравнительная эффективность применения залаина в терапии острого урогенитального кандидоза / С.З. Муслимова // Вестн. новых мед. технологий. – 2007. – Т. 14, № 3. – С. 69–71 .

111. Наш опыт применения радиоволновой деструкции остроконечных кондилом / Е. В. Файзуллина [и др.] // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2007. – № 4. – С. 53.

112. Немченко, О.И. Урогенитальный микоплазмоз (обзор литературы) / О.И. Немченко // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 9–16.

113. Низаева, А.Р. Комплексная терапия хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза с применением иммунокоррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / А.Р. Низаева ; Башк. гос. мед. ун-т. – Уфа, 2007. – 23 с.

114. Новиков, А.И. Инфекции, передаваемые половым путем, и экзоцервикс / А.И. Новиков, А.В. Кононов, И.Г. Ваганов. – М: Медицина, 2002. – 176 с.

115. Никонов, А.П. Вульвовагинальные инфекции / А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 42–43.

116. Никонов, А.П. Генитальный герпес / А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 5/6. – С. 21–23.

117. Новиков, Б.Н. Клиническая эффективность препарата "Пимафуцин" при вульвовагинальном кандидозе у беременных / Б.Н. Новиков // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 16–18.

118. Новиков, Б.Н. Клиническая эффективность препарата Гинофорт при вульвовагинальном кандидозе у беременных / Б.Н. Новиков // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 4–6.

119. Новый иммунобиологический препарат "Кипферон, суппозитории" при лечении хронического уреаплазмоза у женщин / Е. А. Воропаева [и др.] // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 32–36.

120. Ныгманова, Г.Т. Отечественные иммунобиологические препараты в лечении и профилактике рецидивирующего лабиального и генитального герпеса : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.06 / Г.Т. Ныгманова ; Науч. центр гигиены и эпидемиологии им. Хамхы Жуматова, Акмолин. гос. мед. акад. – Алматы, 2005. – 27 с.

121. Овденко, М.Б. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения бестима в комплексной терапии хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у женщин : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36, 14.00.11 / М.Б. Овденко; НИИ иммунологии Челяб. гос. мед. акад, Юж.-Урал. науч. центр РАМН. – Челябинск, 2006. – 22 с.

122. Олина, А.А. Папилломавирусная инфекция гениталий и бактериальный вагиноз / А.А. Олина, В.М. Падруль // Фарматека. – 2007. – № 1. – С. 49–54.

123. Опыт применения индинола при рецидивирующей папилломавирусной инфекции гениталий / Н.В. Шперлинг [и

др.] // Клинич. дерматология и венерология. – 2009. – № 2. – С. 32–36.

124. Опыт применения суперлимфа в лечении герпес-вирусной инфекции / О. В. Козырева [и др.] // Клинич. дерматология и венерология. – 2007. – № 1. – С. 16–19.

125. Особенности диагностики мочеполювого трихомониаза : научное издание / И. Н. Теличко [и др.] // Клинич. дерматология и венерология. – 2006. – № 3. – С. 17–20.

126. Острый вульвовагинальный кандидоз. Современный взгляд на проблему, инновации в лечении / О. Ф. Серова [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2007. – № 1. – С. 60–62.

127. Оценка эффективности залаина при лечении больных с острым кандидозным вульвовагинитом / Л. С. Логутова [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 32–34.

128. Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска / Н.М. Подзолкова [и др.] // Пробл. репродукции. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 24–29.

129. Перламутров, Ю.Н. Эффективность применения макмирора у больных рецидивирующим мочеполювым трихомониазом / Ю.Н. Перламутров, Н.И. Чернова // Клинич. дерматология и венерология. – 2007. – № 6. – С. 44–47.

130. Пестрикова, Т.Ю. Рецидивирующий вагинальный кандидоз / Т.Ю. Пестрикова, Н.И. Безрукова, Е.А. Юрасова // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 41–42.

131. Подзолкова, Н.М. Новый противогрибковый препарат "Залаин" для лечения острого вульвовагинального кандидоза / Н.М. Подзолкова, Т.И. Никитина, И.А. Вакатова // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 37–39.

132. Подзолкова, Н.М. Применение микосиста для лечения кандидозного вульвовагинита при подготовке к медицинскому аборту / Н.М. Подзолкова, Т.И. Никитина, Н.Л. Шамугия // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2005. – № 3. – С. 34–36.

133. Показатели иммунного статуса при комбинированной терапии рецидивирующих остроконечных кондилом / А.М. Соловьев [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2007. – № 5. – С. 66–69.

134. Полимеразная цепная реакция и ее применение для диагностики в дерматовенерологии / Под ред. А.А. Воробьева. – М.: Медицинское информативное агентство. – 2004. – 72 с.

135. Полянская, И.Б. Комплексный озоно-ультразвуковой метод лечения больных генитальным кандидозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / И.Б. Полянская ; Омск. гос. мед. акад. – Омск, 2009. – 23 с.

136. Попов, С.В. Азитромицин в лечении инфекций, передаваемых половым путем, у мужчин / С.В. Попов // Фарматека. – 2007. – № 10. – С. 15–19.

137. Порядок проведения микроскопического исследования мазков из урогенитального тракта (учебно-методическое пособие для специалистов лабораторной диагностики) / О.В. Тонко [и др.] – Минск, Издательство ПрофСити, 2008. – 88 с.

138. Прилепская, В.Н. Эффективность применения препарата Флюкостат в лечении больных с вагинальным кандидозом / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова // Вестн. последипл. мед. образования. – 2005. – № 1. – С. 69–70.

139. Применение Кипферона при лечении уреаплазмоза у женщин / Е.А. Воропаева [и др.] // Фарматека. – 2006. – № 10. – С. 57–62.

140. Применение ливарола в терапии кольпитов различной этиологии / И.С. Брехова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 5. – С. 49–51.

141. Применение фармакологических и нефармакологических способов иммунокоррекции у больных урогенитальной герпесвирусной инфекцией в сочетании с уреаплазмозом / В. П. Гаврилюк [и др.] // Вестн. новых мед. технологий. – 2006. – Т. 13, № 1. – С. 118–119.

142. Просовецкая, А.Л. Новые аспекты в лечении кандидозного вульвовагинита / А.Л. Просовецкая // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2006. – № 6. – С. 31–33.

143. Просовецкая, А.Л. Применение Real-Time PCR в диагностике кандидозного вульвовагинита : научное издание / А.Л. Просовецкая // Вестн. последипл. мед. образования. – 2008. – № 1. – С. 7–8.



144. Раковская, И.В. Микоплазмы и микоплазменные инфекции / И.В. Раковская // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2008. – № 5. – С. 60–65.

145. Рахматуллина, М.Р. Новые возможности терапии урогенитальных инфекционных заболеваний / М.Р. Рахматуллина // Фарматека. – 2007. – № 10. – С. 26–31.

146. Рахматуллина, М.Р. Урогенитальный трихомониаз: проблемы диагностики и терапии : научное издание / М.Р. Рахматуллина // Вестн. последипл. мед. образования. – 2008. – № 1. – С. 19–22.

147. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекции, передаваемые половым путем / А.А. Кубанова [и др.] ; под ред. А.А. Кубановой. – М. : Литтера, 2007. – 512 с.

148. Рецидивирующий урогенитальный кандидоз: лечение с использованием флюконазола / А.М. Савичева [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. 57, № 1. – С. 41–46.

149. Рищук, С.В. Половые пары и половые инфекции / С.В. Рищук, Д.Ф. Костюкевич. – СПб: Медицинская пресса. – 2005. – 272 с.

150. Роговская, С.И. Вакцины против вируса папилломы человека: новые возможности профилактики цервикального рака (В помощь практикующему врачу) / С.И. Роговская // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 15–20.

151. Роговская, С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин: клинические особенности (в помощь практикующему врачу) / С.И. Роговская, В.Н. Прилепская // Пробл. репродукции. – 2006. – Т. 12, № 5. – С. 91–96.

152. Романовская, Т.А. Хронический вагинальный кандидоз: новые возможности терапии / Т.А. Романовская, Ю.В. Сергеев // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2005. – № 1. – С. 76–81.

153. Рубченко, Т.И. Некоторые практические аспекты лечения генитального кандидоза и собственный опыт применения "Гинезола-7" / Т.И. Рубченко // Рус. мед. журн. – 2006. – Т.14, № 1. – С. 29–32.

154. Савичева, А.М. Генитальные микоплазмы - проблемы диагностики и лечения / А.М. Савичева // Клинич. дерматология и венерология. – 2008. – № 6. – С. 80–90.

155. Савостьянова, Н.Ю. Многокомпонентная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза, связанных с уреоплазменной инфекцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Н.Ю. Савостьянова ; Моск. гос. мед.-стоматол. ун-т. – М., 2006. – 25 с.

156. Самцов, А.В. Современные проблемы терапии урогенитального трихомониаза / А.В. Самцов, И.Н. Теличко, А.М. Иванов // Воен.-мед. журн. – 2007. – Т. 328, № 8. – С. 45–49.

157. Семенов, Н.С. Фармакотерапия кандидозного вульвовагинита / Н.С. Семенов // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 11–13.

158. Серов, В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения / В.Н. Серов, В.Л. Тютюник // Фарматека. – 2005. – № 15. – С. 38–43.

159. Серова, О.Ф. Новые возможности лечения острого вагинального кандидоза : научное издание // Вестн. последипл. мед. образования. – 2008. – № 1. – С. 61–63.

160. Сертаконазол в лечении острого вульвовагинального кандидоза на фоне угрозы прерывания беременности / Т.С. Дивакова [и др.] // ARS medica. Искусство медицины. – 2009. – № 4. – С. 85–88.

161. Сертаконазол и вагинорм-с в лечении, профилактике острого вульвовагинального кандидоза у беременных / Т.С. Дивакова [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2009. – № 2. – С. 82–83.

162. Сидорова, И.С. Клиническая эффективность сертаконазола (залаина) при остром кандидозе / И.С. Сидорова, Н.А. Шешукова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2007. – № 4. – С. 70–71.

163. Сидорова, И.С. Профилактика и лечение вульвовагинального кандидоза у женщин группы высокого риска / И.С. Сидорова, Н.А. Шешукова // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 22–25.

164. Скворцова, И.Ю. Хламидийная и сочетанная хламидийно-трихомонадная инфекция у женщин при хронических тазовых болях / И.Ю. Скворцова, С.Л. Воскресенский // Здравоохранение. – 2006. – № 1. – С. 29–32.

165. Скрипкин, Ю.К. Новые возможности в терапии генитального герпеса / Ю.К. Скрипкин, Е.В. Матушевская // Мед. новости. – 2006. – № 9. – С. 71–75.

166. Снисаренко, Е.А. Опыт применения препарата Лавомакс в комплексном лечении папилломавирусной инфекции / Е.А. Снисаренко, И.А. Коваленко // Фарматека. – 2007. – № 10. – С. 72–77.

167. Современные взгляды на герпетическую инфекцию / М.Ю. Елисеева [и др.] // Пробл. репродукции. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 25–35.

168. Современные возможности лечения и профилактики бактериального вагиноза и рецидивирующего трихомониаза / О.В. Панкратов [и др.] // ARS medica. Искусство медицины. – 2008. – № 5. – С. 90–92.

169. Современный взгляд на микроскопический метод диагностики мочевого трихомониаза / А.М. Иванов [и др.] // Клинич. дерматология и венерология. – 2007. – № 2. – С. 28–32/

170. Сохар, С.А. Современное лечение урогенитального микоплазмоза с учетом чувствительности к антибиотикам / С.А. Сохар, В.В. Козловская, Ю.В. Цыганова // Мед. панорама. – 2008. – № 11. – С. 5–7.

171. Спиридонов, В.Е. Современные методы лабораторной диагностики урогенитального микоплазмоза и трихомонадной инфекции / В.Е. Спиридонов // Рос. журнал кожных и венерических болезней. – 2008. – № 5. – С. 76–77.

172. Спиридонова, Н.В. Оптимизация терапии вагинальных дисбиозов / Н.В. Спиридонова // Леч. врач. – 2008. – № 10. – С. 59–61.

173. Способ лечения осложненных форм хронической хламидийной инфекции : инструкция по применению № 081–0808 : утв. 03.10.2008 г. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь ; сост. Д.Ф. Хворик, В.М. Цыркунов, Д.Е. Конкин. – Гродно, 2008. – 10 с.

174. Суколин, Г.И. Иллюстрированная клиническая дерматология: краткий алфавитный справочник по диагностике и лечению дерматозов / Г.И. Суколин. – М. : Люкс-Принт, 2010. – 248 с.

175. Сухих, Г.Т. Генитальный герпес: иммунологические аспекты / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько. – М. : Миклош, 2010. – 344 с.

176. Терапия и профилактика рецидивов при тяжелом течении генитальной герпесвирусной инфекции / Т.В. Кузюкова [и др.] // Клинич. дерматология и венерология. – 2005. – № 2. – С. 26–28.

177. Терапия Кагоцелом генитальной хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекции / Т.В. Тутушкина [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 59–65.

178. Терапия рецидивирующего вульвовагинального кандидоза препаратами, содержащими флуконазол / В. Прилепская [и др.] // Врач. – 2008. – № 11. – С. 38–41.

179. Тихомиров, А.Л. Антибиотикотерапия в гинекологии: место ципрофлоксацина / А.Л. Тихомиров // Фарматека. – 2007. – № 14. – С. 51–54.

180. Тихомиров, А.Л. Варианты терапии острого и хронического рецидивирующего вульвовагинита / А.Л. Тихомиров // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 166–169.

181. Тихомиров, А.Л. Кандидозный вульвовагинит - современная лечебная тактика / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 13, № 15. – С. 987–991.

182. Тихомиров, А.Л. Лечебная тактика при кандидозном вульвовагините / А.Л. Тихомиров // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 15–18.

183. Тихомиров, А.Л. Особенности кандидозного вульвовагинита у беременных на современном этапе / А.Л. Тихомиров // Фарматека. – 2009. – № 9. – С. 68–75.

184. Ткаченко, Л.В. Преимущества комбинированной терапии хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита / Л.В. Ткаченко, С.И. Жукова // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 121–123.

185. Торчинов, А.М. Смешанные урогенитальные инфекции у женщин: диагностика и комплексная терапия / А.М. Торчинов // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 6. – С. 38–41.

186. Торчинов, А.М. Современные аспекты лечения вульвовагинального кандидоза / А.М. Торчинов, М.В. Мазуркевич // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 54–58.

187. Третьякова, Н.Н. Папилломавирусная инфекция / Н.Н. Третьякова // Руководство по дерматовенерологии / под ред. Е.Р. Аравийского. – СПб. : Фолиант, 2008. – С. 465–467.
188. Трихомониаз // Адаскевич В.П. Кожные и венерические болезни.- 2-е изд. / В.П. Адаскевич, В.М. Козин. – М. : Мед. лит., 2009. – С. 510–515.
189. Трихомониаз мочеполовой // Кулага В.В. Кожные и венерические болезни. Практикующему врачу / В.В. Кулага, В.А. Лемешко. – Луганск : Элтон-2, 2009. – С. 320–323.
190. Уджуху, В.Ю. Комплексная терапия генитального герпеса, включающая неоген и генферон : научное издание / В.Ю. Уджуху, Н.Г. Короткий, И.В. Борисов // Клинич. дерматология и венерология. – 2006. – № 2. – С. 32–35.
191. Урогенитальный кандидоз // Адаскевич В.П. Кожные и венерические болезни.- 2-е изд. / В.П. Адаскевич, В.М. Козин. – М. : Мед. лит., 2009. – С. 533–540.
192. Урогенитальный микоплазмоз: эффект стандартизации методов культуральной диагностики / В.Е. Маликов [и др.] // Вестн. последипл. мед. образования. – 2005. – № 1. – С. 43–48.
193. Урогенитальный трихомониаз : пособие для врачей / Д.К. Ермоленко [и др.] ; С.-Петербург. науч.-исслед. ин-т эпидемиологии и микробиологии им. Пастера [и др.]. – СПб. ; Новгород, 2007. – 96 с.
194. Федотов, В.П. Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии: пособие для врачей / В.П. Федотов, С.Б. Рогбалкин, М.Г. Романцов. – СПб. : [б.и.], 2005. –78 с.
195. Флуконазол ("Микосист") в лечении грибковых инфекций урогенитального тракта у онкологических больных / Н. В. Дмитриева [и др.] // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 14, №14. – С. 1020–1022.
196. Хамаганова, И.В. Кандидозный вульвовагинит / И.В. Хамаганова // Леч. врач. – 2007. – № 3. – С. 50–53.
197. Хамадьянов, У.Р. Опыт применения иммунокорригирующей и сорбционной терапии в лечении больных с хроническим рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом / У. Р. Хамадьянов, А. Р. Низаева // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2007. – № 3. – С. 34–37.
198. Хворик, Д.Ф. Клинико–лабораторная характеристика и лечение хламидиоиндуцированной артропатии / Д.Ф.

Хворик, В.М. Цыркунов, С.А. Костюк // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. / Государственное учреждение «НИИ эпидемиологии и микробиологии». – Минск : Белпринт, 2008. – Вып. 1. – С. 265–270.

199. Хворик, Д.Ф. Принципы лечения хламидиоиндуцированной артропатии / Д.Ф. Хворик, А.Н. Нарута // Материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 90-летию здравоохранения Республики Беларусь (Минск, 19 июля 2009 г. / редкол. В.И. Жарко [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2009. – С. 598–600.

200. Хворик, Д.Ф. Современные подходы к диагностике болезни Рейтера/ Д.Ф. Хворик, В.М. Цыркунов, Д.Е. Конкин // Актуальные вопросы инфекций, передаваемых половым путем : материалы II междунар. симп., Гродно, 23 окт. 2008 г. / редкол. : Д.Ф. Хворик (отв. ред.), В.М. Цыркунов (отв. ред.). – Гродно : ГрГМУ, 2008. – С. 96–99.

201. Хворик, Д.Ф. Урогенитальный хламидиоз / Д.Ф. Хворик. – Минск: Бизнесофсет, 2009. – 520 с.

202. Хламидийная инфекция / В.М. Семенов, [и др.]; Витеб. гос. мед. ун-т. – Витебск, 2005. – 206 с.

203. Хомяков, М.Ю. Повышение эффективности иммунотерапии мужчин, больных генитальным герпесом, ассоциированным с уреаплазменно-микоплазменной инфекцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / М.Ю. Хомяков ; Мед. ун-т Астана. – Астана, 2010. – 22 с.

204. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: возможности терапии / В.Н. Прилепская [и др.] // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 4–7.

205. Хрянин, А.А. Клиническая и микробиологическая эффективность метронидазола и орнидазола в лечении урогенитального трихомониаза у мужчин / А.А. Хрянин, О.В. Решетников // Антибиотики и химиотерапия. – 2006. – Т. 51, № 1. – С. 18–21.

206. Хулуп, Г.Я. Эффективность антибактериальной терапии беременных при поражении урогенитального тракта хламидийной и микоплазменной инфекцией / Г.Я. Хулуп, С.И. Михалевич, М.Н. Исмаил // Мед. новости. – 2006. – № 2. – С. 18–23.

207. Цурикова, Е.Ю. Особенности диагностики и иммунореабилитации генитального герпеса у мужчин : автореф.

дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36, 14.00.40 / Е.Ю. Цурикова ; Рост. гос. мед. ун-т. – Ростов н/Д, 2007. – 20 с.

208. Черкасов, И.В. Характеристика микробиоценоза репродуктивного тракта женщин при трихомонадной инфекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.07, 14.00.01 / И.В. Черкасов ; Ин-т клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН. – Оренбург, 2009. – 22 с.

209. Черкасова, В.С. Оптимизация лечения рецидивирующего генитального герпеса у женщин репродуктивного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / В.С. Черкасова ; Дон. нац. мед. ун-т, Науч.-исслед. ин-т мед. проблем семьи. – Донецк, 2009. – 20 с. – Текст на укр. яз.

210. Черныш, С.И. Новые подходы к лечению герпес-вирусных инфекций на примере терапии генитального герпеса аллокином-альфа / С.И. Черныш, Д.В. Тулин, В.Б. Аникин // Вестн. последипл. мед. образования. – 2005. – № 1. – С. 61–62.

211. Чижова, Г.В. Оптимизация местного лечения острого кандидозного вульвовагинита у женщин репродуктивного возраста с учетом микрофлоры влагалища, 2008 / Г.В. Чижова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 4. – С. 94–97.

212. Чинов, Г.П. Хламидийная, трихомонадная инфекции в сочетании с условно-патогенными бактериями (клинические проявления, особенности патогенеза, лечение и профилактика) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.20 / Г.П. Чинов ; Ин-т дерматологии и венерологии АМН Украины. – Харьков, 2007. – 36 с.

213. Чуприн, А.Е. Комплексная терапия хронического урогенитального трихомониаза у мужчин с учетом условно-патогенной микрофлоры уретры : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / А.Е. Чуприн ; Новосиб. гос. мед. акад. – Новосибирск, 2005. – 18 с.

214. Шабалин, А.Р. Коррекция нарушений иммунного статуса у больных урогенитальной герпес-вирусной инфекцией в сочетании с хламидиозом, уреаплазмозом и трихомониазом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.36 / А.Р. Шабалин ; Курск. гос. мед. ун-т. – Курск, 2006. – 44 с.

215. Шаков, И.М. Противорецидивная терапия генитального герпеса амиксином / И.М. Шаков // Вестн. последипл. мед. образования. – 2005. – № 1. – С. 74–75.

216. Шамина, Г.Е. Орунгал в комплексной терапии урогенитального хламидиоза и микоплазмоза / Г.Е. Шамина, В.А. Родионов // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2005. – № 2. – С. 57–58.

217. Шапран, М.В. Чувствительность *Ureaplasma urealyticum* к антибиотикам / М.В. Шапран // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 37–38.

218. Шаропина, А.В. Дифференцированный подход к терапии генитального герпеса в зависимости от клинико-иммунологических показателей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / А.В. Шаропина ; Сиб. гос. мед. ун-т. – Новосибирск, 2009. – 23 с.

219. Шахова, Н.М. Оценка эффективности препарата "Ливарол" для лечения кандидозного вульвовагинита / Н.М. Шахова, И.П. Денисенко // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 34–37.

220. Шершнева, Н.Н. Разработка иммуноферментной тест-системы для выявления антигенов *Mycoplasma pneumoniae* / Н.Н. Шершнева // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2008. – № 4. – С. 83–86.

221. Шиманская, И.Г. Терапия рецидивирующих и малосимптомных форм генитального герпеса / И.Г. Шиманская // Рецепт. – 2007. – № 6. – С. 97–101.

222. Шперлинг, Н.В. Применение генферона в комплексном лечении генитального герпеса / Н.В. Шперлинг // Клинич. фармакология и терапия. – 2008. – Т. 17, № 1. – С. 86–88.

223. Шперлинг, Н.В. Терапевтическая эффективность и особенности действия препаратов интерферона и индукторов интерферона при вариантах течения вирусных урогенитальных инфекций : автореф. дис. ... д-ра мед наук : 14.00.25, 14.00.11 / Н.В. Шперлинг ; Сиб. гос. мед. ун-т. – Томск, 2009. – 47 с.

224. Шульженко, А.Е. Клиническая эффективность и безопасность препарата Фамвир в терапии тяжелого течения генитальной формы герпес-вирусной инфекции / А.Е. Шуль-



женко // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2008. – № 5. – С. 83–86.

225. Эффективность 2% вагинального крема "Гинофорт" для лечения острых форм вульвовагинального кандидоза / О.А. Воронова [и др.] // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 233–234.

226. Эффективность и безопасность сертаконазола (залаин) и натамицина (пимафуцин) в лечении острого урогенитального кандидоза у женщин / Е.Ф. Кира [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 50–53.

227. Эффективность и приемлемость комбинированной терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза / В.Н. Прилепская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 53–55.

228. Эффективность ливарола (кетоконазола) в терапии острого вульвовагинального кандидоза / Г. Р. Байрамова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 67–71.

229. Эффективность применения итраконазола в лечении вульвовагинального кандидоза / В.Н. Прилепская [и др.] // Фарматека. – 2006. – № 10. – С. 63–66.

230. Якутовская, С.Л. Оценка эффективности применения препарата «Валтрекс» у больных атипичными формами генитального герпеса / С.Л. Якутовская, О.К. Кулага, Л.С. Солтанович // Мед. панорама. – 2010. – № 1. – С. 80–83.

231. A population-based prospective study of Chlamydia trachomatis infection and cervical carcinoma / K.L. Wallin [et al.] // Int. J. Cancer. – 2002. – Vol. 101, № 4. – P. 371–374.

232. Ahmad, A. Resistance to reinfection with chlamydial agent (guinea pig inclusion conjunctivitis agent) / A. Ahmad // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1977. – Vol. 16. – P. 549.

233. Alexander, E.R. Further classification of TRIC agents from ocular trachoma and other sources of the mouse toxicity prevention test / E.R. Alexander, S.P. Wang, J.T. Grayston // Am. J. Ophthalmol. – 1967. – Vol. 63, № 5. – P. 1469–1478.

234. Allan, I. Influence of cysteine deprivation on chlamydial differentiation from reproductive to infective life-cycle forms / I. Allan, T.P. Hatch, J.H. Pearse // J. Gen. Microbiol. – 1985. – Vol. 131, pt. 2. – P. 3171–3177.

235. Amortegui, A.J. Enzyme immunoassay for detection of chlamydia trachomatis from the cervix / A.J. Amortegui, M.P. Meyeer // *Obstet. Gynecol.* – 1985. – Vol. 65, № 4. – P. 523–526.

236. Antibodies to the chlamydial 60 kd heat-shock protein are associated with laparoscopically confirmed perihepatitis / D.M. Money [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 176, № 4. – P. 870–877.

237. Aral, S.O. Social and behavioral determinants of the epidemiology of STDs: Industrialized and developing countries / S.O. Aral, K.K. Holmes // *Sexually Transmitted Disease* / eds. K.K. Holmes [et al.]. – 3rd ed. – N.Y. : McGraw-Hill, 1999. – P. 39–77.

238. Balkwill, F. *Cytokine Cell Biology* / F. Balkwill. – Oxford : Oxford University Press, 2001. – 212 p.

239. Barnes, R.C. Laboratory diagnosis of human chlamydial infections / R.C. Barnes // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1989. – Vol. 2, № 2. – P. 119–136.

240. Barron, A.L. Immune response in mice infected in the genital tract with mouse pneumonitis agent (*Chlamydia trachomatis* biovar) / A.L. Barron, R.G. Rank, E.B. Moses // *Infect. Immun.* – 1984. – Vol. 44, № 1. – P. 1982–1885.

241. Batteiger, B.E. The major outer membrane protein of a single *Chlamydia trachomatis* serovar can possess more than one serovar-specific epitope / B.E. Batteiger // *Infect. Immun.* – 1996. – Vol. 64, № 2. – P. 542–547.

242. Bazzoni, F. Tumor necrosis factor ligand and receptor families / F. Bazzoni, B. Beutler // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334, № 26. – P. 1117–1725

243. Beatty, W.L. Immunoelectron-microscopic quantization of differential levels of chlamydial proteins in a cell culture model of persistent *Chlamydia trachomatis* infection / W.L. Beatty, R.P. Morrison, G.J. Byrne // *Infect Immunity.* – 1994. – Vol. 62, № 9. – P. 4059–4062.

244. Beatty, W.L. Morphological and antigenic characterization of interferon- $\gamma$  mediate persistent *Chlamydia trachomatis* infection in vitro / W.L. Beatty, G.I. Byrne, R.P. Morrison // *Proc. Natl. Sci.* – 1993. – Vol. 90. – № 9. – P. 3998–4402.

245. Beatty, W.L. Reactivation of persistent *Chlamydia trachomatis* infection in cell culture / W.L. Beatty, R.P. Morri-

son, G.J. Byrne // *Infect. Immun.* – 1995. – Vol. 63, № 1. – P. 199–205.

246. Black, C.M. Current methods of laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections / C.M. Black // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1997. – Vol. 10, № 1. – P. 160–184.

247. Brunham, R.C. *Chlamydia* / R.C. Brunham, G. McClarty // *Chlamydia: intracellular biology, pathogenesis, and immunity* / ed. R.S. Stephens. – Washington : ASM Press, 2000. – P. 339–367.

248. Bulut, A. Medical decision making in chlamydia infections / Bulut A. // *Proc Workshop «Human Chlamydial Infections»*, Izmir, Turkey, 1997. – Izmir, 1997. – P. 55–64.

249. Cates, W. Genital chlamydia infection: epidemiology and reproductive sequelae / W. Cates, J.H. Wasserheit // *Am. Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 164, № 6, pt. 2. – P. 1771–1781.

250. Caul, E.O. The diagnosis of *Chlamydia trachomatis* genital infection / E.O. Caul, A.J. Herring // *International handbook of Chlamydia* / ed. T.R. Moss. – N.Y. : Polestar Wheatons Ltd, 2001. – P. 21–33.

251. Cell and molecular biology of *Chlamydia* / G. Christiansen [et al.] // *Proc. 3 Meet. Eur. Soc. Chlam. Res*, Vienna, Austria, 11-14 Sept. 1996. – Vienna, 1996. – P. 3–6.

252. Chacko, M.R. *Chlamydia* and gonorrhea screening in asymptomatic young women / M.R. Chacko, C.M. Wiemann, P.B. Smith // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2004. – Vol. 17, № 3. – P. 169–178.

253. Chernesky, M.A. 2002. *Chlamydia trachomatis* diagnostics // *Sex. Trans. Infect.* – 2002. – Vol. 78, № 4. – P. 232–234.

254. *Chlamydia pneumonia* Expresses Genes Required for DNA Replication but Not Cytokines is during Persistent Infection of HELA-2 Cells / G.I. Byrne [et al.] // *Infect. Immun.* – 2001. – Vol. 69, № 3. – P. 5423–5429.

255. *Chlamydia trachomatis* in women: The more you look the more you find / P.E. Hay [et al.] // *Genitourin. Med.* – 1994. – Vol. 70, № 2. – P. 97–100.

256. *Chlamydia trachomatis* infection: risk factors / S. Douvier [et al.] // *Contracept. Fertil. Sex.* – 1996. – Vol. 24. – P. 391–398.

257. Chlamydial disease pathogenesis: the 57-kD chlamydial hypersensitivity antigen is a stress response protein / R.P. Morrison [et. al.] // *Exper. Med.* – 1989. – Vol. 170, № 4. – P. 1271–1283.

258. Chopra, I. Antibiotics, peptidoglycan synthesis and genomics the chlamydial anomaly revisited / I. Chopra, C. Storey, T.Falla // *J. Clin.Microbiol.* – 1998. – Vol. 144, № 5. – P. 2673–2678.

259. Chorosry-Krol, I. Korelacja czestosci wykrywania Zakozen chlamydia mi cenki moszowej I sperm / I. Chorosry-Krol, J. Ruskowska. // *Przegl. Dermatol.* – 1990. – Vol. 177, № 1. – P. 72–75.

260. Clarke, J. Therapeutic management / J. Clarke // *International handbook of Chlamydia* / ed. T.R. Moss. – N.Y. : Polestar Wheatons Ltd, 2001. – P. 49–63.

261. Comparative genomes of *Chlamydia pneumonia* and *Chlamydia trachomatis* / S. Kalman, S. [et al.] // *Nat. Genet.* – 1999. – Vol. 21, № 4. – P. 385–389.

262. Comparison of DNA probe, monoclonal antibody enzyme immunoassay and cell culture for detection of *Chlamydia trachomatis* / W. Le Bar [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1989. – Vol. 27, № 5. – P. 826–828.

263. Culture versus direct specimen test: Comparative study of infections with *Chlamydia trachomatis* in Viennese prostitutes / A. Sary [et. al.] // *Genitourin. Med.* – 1985. – Vol. 61, № 4. – P. 258–260.

264. Davies, H.D. Periodic health examination. 1996 update: 2. Screening for Chlamydial infections / H.D. Davies, E.E. Wang // *Can. Med. Ass. J.* – 1996. Vol. 154, № 1. – P. 1631–1644.

265. Dean, D. Persistent *Chlamydia trachomatis* Infections Resist Apoptotic Stimuli / D. Dean, V.C. Powers // *Infect. Immun.* – 2001. – Vol. 69, № 4. – P. 2442–2447.

266. Detection of *Chlamydia trachomatis* cervical infection: A comparison of Papanicolaou and immunofluorescent staining with cell culture / T.C. Quinn [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1987. – Vol. 157, № 2. – P. 394–399.

267. Detection of *Chlamydia trachomatis* DNA in joints of reactive arthritis patients by PCR / D. Taylor-Robinson [et al.] // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340, № 8811. – P. 81–82.

268. Diagnosis of Chlamydia infection in women attending antenatal and gynecological clinics / J.W. Smith [et. al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1987. – Vol. 25, № 5. – P. 868–872.

269. Domeika, M. Chlamydial infections in "Eastern Europe" / M. Domeika // *Proc. Fourth meeting of the European Society for Chlamydia Research.* – Helsinki, 2001. – P. 405–408.

270. Domeika, M. Use of PCR for the detection of genital *Chlamydia trachomatis* infection on self-obtained mailed vaginal samples / M. Domeika, O. Drulyte // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2000. – Vol. 79, № 7. – P. 570–575

271. Dominique, G.V. Prostatitis / G.V. Dominique, W.J.G. Hellstron // *Clin. Microbiology Rev.* – 1998. – Vol. 11, suppl. – P. 604–613.

272. Donovan, B. The repertoire of human efforts to avoid sexually transmitted diseases: past and present. Part 2: Strategies used during or after sex / B. Donovan // *Sex. Transm. Infect.* – 2000. – Vol. 76, № 2. – P. 88–93.

273. Epidemiology of urogenital infections caused by *Chlamydia trachomatis* and outline of characteristic features of patients at risk / R. Sessa [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 1994. – Vol. 41, № 3. – P. 168–172.

274. Etiology of the acute urethral syndrome in women / W.E. Stamm [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1980. – Vol. 303, № 8. – P. 409–415.

275. Everett, K.D. Chlamydia and Chlamydiales: more than meets the eye / K.D. Everett // *Vet. Microbiol.* – 2000. – Vol. 75, № 2. – P. 109–126.

276. Everett, K.D. Rapid detection of the Chlamydiaceae and other families in the order Chlamydiales: three PCR tests / K.D. Everett // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37, № 3. – P. 575–580.

277. Friedman, M.G. Seropositivity to the novel microorganism *Simkanienegevensis* in Israel, North America and Great Britain / M.G. Friedman // 4th European Chlamydia Congress «Chlamydia 2000». Abstract book. – Helsinki, 2000. – P. 346.

278. Frost, S.D. Using sexual affiliation networks to describe the sexual structure of a population / S.D. Frost // *Sex. Transm. Infect.* – 2007. – Vol. 83, suppl. 1. – P. 137–142.

279. Gaston, J.S. Immunological basis of Chlamydia in-

duced reactive arthritis / J.S. Gaston // *Sex. Transm. Inf.* – 2000. – Vol. 76, № 3. – P. 156–161.

280. Genital tract infection with *Chlamydia trachomatis* fails to induce protective immunity in gamma interferon receptor-deficient mice despite a strong local immunoglobulin A response / M. Johansson [et al.] // *Infect. Immun.* – 1997. – Vol. 65, № 1. – P. 1032–1044.

281. Genome sequence of an obligate intracellular pathogen of humans: *Chlamydia trachomatis* / R.S. Stephens [et al.] // *Science.* – 1998. – Vol. 282, № 5389. – P. 754–759.

282. Genotyping of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens will facilitate large epidemiological studies / S.A. Morre [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1998. – Vol. 36, № 10. – P. 3077–3078.

283. Ghaem-Maghamy, S. Characterization of immune responses to human genital chlamydial infections / S. Ghaem-Maghamy, D.J. Lewis, P.E. Hay // *Proc. 3<sup>th</sup> Meet Eur. Soc. Chlam. Res.* – Vienna, 1996. – P. 81.

284. Grayston, J.T. New knowledge of *Chlamydia* and the diseases they cause / J.T. Grayston, S. Wang // *J. Infect. Dis.* – 1975. – Vol. 132. – P. 87.

285. Hackstadt, T. Cell biology / T. Hackstadt // *Chlamydia: intracellular biology, pathogenesis, and immunity* / ed. R.S. Stephens. – Washington : ASM Press, 1999. – P. 101–138.

286. Hammerschlag, M.R. *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children and adolescents / M.R. Hammerschlag // *Pediatr Rev.* – 2004. – Vol. 25, № 2. – P. 43–51.

287. Hammerschlag, M.R. The intracellular life of chlamydia / M.R. Hammerschlag // *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 13, № 4. – P. 239–248.

288. Hammerschlag, M.R. The Role of *Chlamydia* in Upper Respiratory Tract Infections / M.R. Hammerschlag // *Cur. Inf. Dis. Rep.* – 2000. – № 2. – P. 115–120.

289. Hatch, T.P. Developmental biology / T.P. Hatch // *Chlamydia: intra-cellular biology, pathogenesis, and immunity* / ed. R.S. Stephens. – Washington : AsM Press, 1999. – P. 29–67.

290. Hawkins, R.A. Immunization with the *Chlamydia trachomatis* Mouse Pneumonitis Major Outer Membrane Protein by

Use of CpG Oligodeoxynucleotides as an Adjuvant Induces a Protective Immune Response against an Intranasal Chlamydial Challenge / R.A. Hawkins, R.G. Rank, K.A. Kelly // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70, № 9. – P. 4812–4817.

291. Head-to-head evaluation of five chlamydia tests relative to a quality-assured culture standard / W.J. Newhall [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37, № 3. – P. 681–685.

292. Henry-Suchet, J. Clinical consequences of immune response to CT upper genital tract infection in women / J. Henry-Suchet, M. Askienazy-Elbhar, J. Orfila // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 4, № 3. – P. 171–175.

293. Herold, A.H. Seasonality of Chlamydia trachomatis genital infections in university women / A.H. Herold, L.J. Woodard, R.G. Roetzheim // *J. Am. Coll. Health.* – 1993. – Vol. 42, № 3. – P. 117–120.

294. Host immune response in chlamydial cervicitis / P. Misukiewicz [et al.] // *Inter. Conf. STD : abstr. Book, Yokogama, Japan, 1994.* – Yokogama, 1994. – Vol. 1. – P. 142.

295. Hwang, L. Chlamydia trachomatis infection in adolescents / L. Hwang, M.A. Shafer // *Adv. Pediatr.* – 2004. – Vol. 51. – P. 379–407.

296. Identification of 2 Chlamydia trachomatis antigens recognized by synovial fluid T cells from patients with Chlamydia induced reactive arthritis / J.S. Gaston [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 23, № 1. – P. 130–136.

297. Identification of T cells that respond to serovar-specific regions of the Chlamydia trachomatis major outer membrane protein in persons with serovar E infection / J.N. Arno [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 178, № 6. – P. 1713–1718.

298. IgG subclass-specific antibodies in Chlamydia pneumonia infections / T. Anttila [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 30, № 4. – P. 381–386.

299. Igietseme, J.U. Role for CD8+T cells in antichlamydial immunity defined by Chlamydia-specific T-lymphocyte clones / J.U. Igietseme [et al.] // *Infect. Immun.* – 1994. – Vol. 62, № 11. – P. 5195–5197.

300. IL-10 gene knockout mice show enhanced Th1 – like protective immunity and absent granuloma formation following Chlamydia trachomatis lung infection / X. Yang [et al.] // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 162, № 2. – P. 1010–1017.

301. IL-10 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis / S. Kotake [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103, № 9. – P. 1345–1352.

302. Immune responses to Chlamydial antigens in humans // L. Hanna [et al.] // *Med. Microbiol. Immunol.* – 1982. – Vol. 171, № 1. – P. 1-10.

303. Immunization with the Chlamydia trachomatis Mouse Pneumonitis Major Outer Membrane Protein by Use of CpG Oligodeoxynucleotides as an Adjuvant Induces a Protective Immune Response against an Intranasal Chlamydial Challenge / S. Pal [et al.] // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70, № 9. – P. 4812–4817.

304. Induction of antibody response in mice by different way of introduction of inactivated C. trachomatis MT-2A strain with polyoxidonium combination / L.V. Rubanik [et al.] // *Proceeding sixth meeting of the European Society for Chlamydia research (Aarhus, Denmark, July 1-4, 2008).* – Aarhus, 2008. – P. 285.

305. Induction of HLA class I-restricted CD8 (+) CTLs specific for the major outer membrane protein of Chlamydia trachomatis in human genital tract infections / S.K. Kim [et al.] // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 162, № 11. – P. 6855–6866.

306. Interference of Staphylococcus aureus in the detection of Chlamydia trachomatis by monoclonal antibodies / T. Krech [et al.] // *Lancet.* – 1985. – Vol. № 8438. – P. 1161–1162.

307. Internalization of Chlamydia by dendritic cells and stimulation of Chlamydia-specific T cells / D.M. Ojcius [et al.] // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 160, № 3. – P. 1297–1303.

308. Jain, S. Perinatally acquired Chlamydia trachomatis associated morbidity in young infants / S. Jain // *J. Matern. Fetal. Med.* – 1999. – Vol. 8, № 3. – P. 130–133.

309. Jones, R.B. Prevalence in Chlamydia trachomatis of heterotypic tetracycline resistance and lack of association with short-term treatment failures / R.B. Jones, B. Van der Pol, B. Katz // *J. Infect. Dis.* – 1993. – Vol. 1698, № 6. – P. 1406–1407.

310. Kelly, K.A. Cellular immunity and Chlamydia genital infection: induction, recruitment, and effectors mechanisms / K.A. Kelly // *Int. Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 22, № 1. – P. 3–41`.

311. Kol, A. Chlamydial heart shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor



alpha and matrix metalloproteinase expression / A. Kol, A.M. Sukhova, A.M. Lichtman // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 300–307.

312. Kutlin, A. Antibody response to *Chlamydia pneumoniae* infection in children with respiratory illness / A. Kutlin, P.M. Roblin, M.R. Hammerschlag // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 177, № 3. – P. 720–724.

313. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections in Estonia in 2001-2002: shortcomings with impact on diagnostic quality and surveillance / P. Naaber [et al.] // *Sex. Transm. Dis.* – 2005. – Vol. 32, № 12. – P. 759–764.

314. Laboratory diagnostics for non-viral sexually transmitted infections in St. Petersburg, Russia: current situation and hallmarks for improvements / M. Domeika [et al.] // *J. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2008. – Apr. 9. – [Epub ahead of print].

315. Latency in human infections with TRIC agents / L. Hanna [et al.] // *J. Immunol.* – 1968. – Vol. 101, № 1. – P. 43–50.

316. Lau, C.Y. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials / C.Y. Lau, A.K. Qureshi // *Sex. Transm. Dis.* – 2002. – Vol. 29, № 9. – P. 497–502.

317. Leonardo, C. Women and sexually transmitted diseases / C. Leonardo, J.C. Chrisler // *Women Health.* – 1992. – Vol. 18, № 4. – P. 1–15.

318. Levine, W.C. Increase in endocervical CD4 lymphocytes among women with nonulcerative sexually transmitted diseases / W.C. Levine, V. Pope, P. Tambe // *J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 17. – P. 167–174.

319. Long-term eradication of *Chlamydia trachomatis* genital infection after antimicrobial therapy / K. Workowski [et al.] // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270, № 17. – P. 2071–2075.

320. Loomis, W.P. T cell responses to *Chlamydia trachomatis* / W.P. Loomis, M.N. Starnbach // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 5, № 1. – P. 87–91.

321. Mabey, D.C. Immunology of chlamydial infections / D. Mabey // *In Pros. Meet. Eur. Soc. Chlam. Res.* – Helsinki, 2000. – P. 157–160.

322. Management of chronic prostatitis in Genitourinary Medicine clinics in the United Kingdom's North Thames Region 2000 / A. Dale [et al.] // *Int. J. STD AIDS.* – 2001. – Vol.12, №

4. – P. 256–259.

323. Mark, K. Clinical implications of dysregulated cytokine production / K. Mark, J. Slifka, W. Lindsay // *J. Molecular Medicine*. – 2000. – Vol. 78. – P. 74–80.

324. Meacci, F. Chlamydia trachomatis specific immunoparameters and cytokine production in semen from males affected by prostatitis / F. Meacci, A. Salvi, S. Mazzoli // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 4, № 3. – P. 199–200.

325. Morrison, R.P. Differential sensitivities of Chlamydia trachomatis strains to inhibitory effects of gamma interferon / R.P. Morrison // *Infect. Immun.* – 2000. – Vol. 68, № 10. – P. 6038–6040.

326. Morre, S.A. Murine models of Chlamydia trachomatis genital tract infection: use of mouse pneumonitis strain versus human strains / S.A. Morre, J.M. Lyons // *Infect. Immun.* – 2000. – Vol. 68, № 12. – P. 7209–7211.

327. Morton, R.C. Chlamydial Infection: an overview. Is it time for a wider /broader hypothesis / R.C. Morton // *International handbook of Chlamydia* / ed. T.R. Moss. – N.Y. : Polestar Wheatons Ltd, 2001. – P. 153–161.

328. Moulder, J.W. Persistent infection of mouse fibroblasts (L cells) with Chlamydia psittaci: evidence for a cryptic chlamydial form / J.W. Moulder, N.J. Levy, R.P. Schulman // *Infect. Immun.* – 1980. – Vol. 30, № 3. – P. 874–883.

329. Multiple drug resistant Chlamydia trachomatis associated with clinical treatment failure / J. Somani [et. al.] // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 181, № 4. – P. 1421–1427.

330. Myziuk, L. Endocervical Gram stain smears and their usefulness in the diagnosis of Chlamydia trachomatis / L. Myziuk, B. Romanowski, M. Brown // *Sex. Transm. Infect.* – 2001. – Vol. 77, № 2. – P. 103–106.

331. National laboratory reports of Chlamydia trachomatis seriously underestimate the frequency of genital chlamydial infections among women in Switzerland / W.J. Paget [et al.] // *Sex. Transm. Dis.* – 2002. – Vol. 29, № 11. – P. 715–720.

332. Nelson, H.D. Screening for chlamydial infection / H.D. Nelson, M. Helfand // *Am. J. Prev. Med.* – 2001. – Vol. 20, № 3, suppl. – P. 95–107.

333. Nicond, E. Place de Chlamydia trachomatis dans la pathologie urogenitale masculine: aspect epidemiologique et

diagnostique / E. Nicond, Y. Grenn, M. Meyran // *Fertil. Biol.* – 1994. – Vol. 197. – P. 51–61.

334. Order of urine collection affects in the diagnosis of chlamydia trachomatis infection in men by ligase chain reaction / M.A. Chernesky [et al.] // 11th Meet. Int. Soc. STD Res, New Orleans Aug. 27-30. – New Orleans, 1995. – P. 180.

335. Paavonen, J. Chlamydia trachomatis and cancer / J. Paavonen // *Sex. Transm. Infect.* – 2001. – Vol. 77, № 3. – P. 154–156.

336. Pearce, J.H. Chlamydial Infection / J.H. Pearce, I. Allan. – N.Y. : Elsevier, 1982. – P. 29.

337. Peeling, R.W. A guide for diagnostic evaluations / R.W. Peeling, P.G.Smith, P.M. Bossuyt // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2006. – Vol. 4, № 12, suppl. – P. 52–56.

338. Performance of transcription-mediated amplification and ligase chain reaction assays for detection of chlamydial infection in urogenital samples obtained by invasive and noninvasive methods / A. Stary [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1998. – Vol. 36, № 9. – P. 2666–2670.

339. Perry, L.L. Immunity to Chlamydia trachomatis is mediated by T helper 1 cells through IFN- $\gamma$ -dependent and independent pathways / L.L. Perry, K. Feilzer, H.D. Caldwell // *J. Immunol.* – 1997. – Vol. 158, № 7. – P. 3344–3352.

340. Persistence of Chlamydia trachomatis serovar K in a non-culturable but metabolically active state in human peripheral blood monocytes / L. Koehler [et al.] // Proc. 3<sup>th</sup> Meet. Eur. Soc. Chlam. Res., Vienna, Austria, 11-14 Sept 1996. – Vienna, 1996. – P. 331.

341. Persson, K. The role of serology, antibiotic susceptibility testing and serovar determination in genital chlamydial infections / K. Persson // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet Gynaecol.* – 2002. – Vol. 16, № 6. – P. 801–814.

342. Phylogenetic analyses of the coding genes the new chlamydial taxonomy / K.D.E. Everett [et al.] // 4<sup>th</sup> European Chlamydia Congress «Chlamydia 2000». Abstract book. – Helsinki, 2000. – P. 42.

343. Post-therapeutic evolution of serum chlamydial antibody titers in women with acute salpingitis and tubal infertility / J. Henry-Suchet [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1994. – Vol. 62, № 2. – P. 296–304.

344. Prediction of MYCN amplification in neuroblastoma using serum DNA and Real-time quantitative Polymerase Chain Reaction / T. Gotoh [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 22. – P. 5205–5210.

345. Protective efficacy of distinct lymphocyte subsets in skid mice infected with the mouse pneumonitis agent of *Chlamydia trachomatis* / S. Thoma-Uszynski [et al.] // *Proc. 3<sup>th</sup> Meet. Eur. Soc. Chlam. Res., Vienna, Austria, 11-14 Sept., 1996.* – Vienna, 1996. – P. 70.

346. Provision of chlamydia testing in a nationwide service offering termination of pregnancy: with data capture to monitor prevalence of infection / H. Mallinson [et al.] // *Sex. Transm. Infect.* – 2002. – Vol. 78, № 6. – P. 416–421.

347. Quantitative *Chlamydia trachomatis* cultures: correlation of chlamydial inclusion forming units with serovar, age, sex, and race / L.O. Eckert [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 182, № 2. – P. 540–544.

348. Rank, R.G. Animal models for ocular infections / R.G. Rank, J.A. Whittum Hudson // *Methods Enzymol.* – 1994. – № 235. – P. 69–83.

349. Real-time quantitative PCR for human herpes virus 6 DNA / G. Locatelli [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38, № 1. – P. 4042–4048.

350. Ridgway, G.L. Antibiotic Management of Chlamydial Genital Infections / G.L. Ridgway // *Proc. Workshop «Human Chlamydial Infections», Izmir, Turkey.* – Izmir, 1997. – P. 38-44.

351. Risk factors For *Chlamydia trachomatis* pelvic inflammatory disease among sex workers in Nairobi, Kenya / J. Kimani [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 173, № 6. – P. 1473–1474.

352. Saikku, P. *Chlamydia pneumonia* and heart disease / P. Saikku // *International handbook of Chlamydia* / ed. T.R. Moss. – N.Y. : Polestar Wheatons Ltd, 2001. – P. 131–139.

353. Savitcheva, A.M. Obstetrical aspects of genital chlamydiosis / A.M. Savitcheva, E. Ailamazyan // *Proc. Workshop «Human Chlamydial Infections», Izmir, Turkey.* – Izmir, 1997. – P. 97.

354. Schachter, J. Infection and disease epidemiology / J. Schachter // *Chlamydia: intracellular biology, pathogenesis, and immunity.* – Washington : ASM Press, 1999. – P. 139–169.

355. Schachter, J. Prospective study of perinatal transmission of *Chlamydia trachomatis* / J. Schachter // JAMA. – 1986. – Vol. 255, № 24. – P. 3374–3377.

356. Semenov, D.M., The frequency of *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* in women with inflammatory diseases of uterus appendages / D.M. Semenov // 10<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Stockholm, Sweden. 2000. – Stockholm, 2000. – P. 147-148.

357. Serum Immunoglobulin G Antibodies to Chlamydial Heat Shock Protein 60 but Not to Human and Bacterial Homolog's Are Associated With Coronary Artery Disease. / O.S. Mahdi [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 13. – P. 1659–1663.

358. Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative. Evaluation of rapid diagnostic tests: chlamydia and gonorrhoea / A.Herring [et al.] // Nat. Rev. Microbiol. – 2006. – Vol. 4, № 12, suppl. – P. 41–48.

359. Stary, A. DNA amplification, antigen detection tests, and culture: which sample for which technique / A. Stary // Proc. 3<sup>th</sup> Meet. Eur. Soc. Chlam. Res., Vienna, Austria, 11-14 Sept., 1996. – Vienna, 1996. – P. 251–253.

360. Studies in knockout mice reveal that antichlamydial protection requires Th1 cells producing IFN-gamma: is this true for humans? / M. Johansson [et al.] // Scand. J. Immunol. – 1997. – Vol. 46, № 6. – P. 546–552.

361. Taylor-Robinson, D. Evolution of enzyme immunoassay (Chlamydiazyme) for detecting *Chlamydia trachomatis* in genital tract specimens / D. Taylor-Robinson, B.J. Thomas, M.F. Osborn // J. Clin. Pathol. – 1987. – Vol. 40, № 2. – P. 194–197.

362. The potential for vaccine development against chlamydial infection and disease / R.C. Brunham [et al.] // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 181, suppl. 3. – P. 538–543.

363. The role of spermatozoa in the pathogenesis of *Chlamydia trachomatis* salpingitis in a primate model / D.L. Patton [et al.] // Sex. Transm. Dis. – 1993. – Vol. 20, № 4. – P. 214–219.

364. Thomas, B.J. Evolution of sensitivity of 10 diagnostic assays for *Chlamydia trachomatis* by use of simple laboratory procedure / B.J. Thomas, E.J. MacLeod, D. Taylor-Robinson // J. Clin. Pathol. – 1993. – Vol. 46, № 10. – P. 912–914.

365. Toomey, K.E. Treatment of Chlamydia trachomatis genital infection / K.E. Toomey, R.C. Barnes // Rev. Infect. Dis. – 1990. – Vol. 12, suppl. 6. – P. 645–655.

366. Use of direct fluorescent antibody test for detecting Chlamydia trachomatis cervical infection in women seeking routine gynecological care / R.N. Philip [et al.] // J. Infect. Dis. – 1987. – Vol. 156, № 4. – P. 575–581.

367. Ustacelebi, S. Bacteriology and molecular biology of Chlamydia / S. Ustacelebi // Proc. Workshop «Human Chlamydial Infections», Izmir, Turkey, 1997. – Izmir, 1997. – P. 9–23.

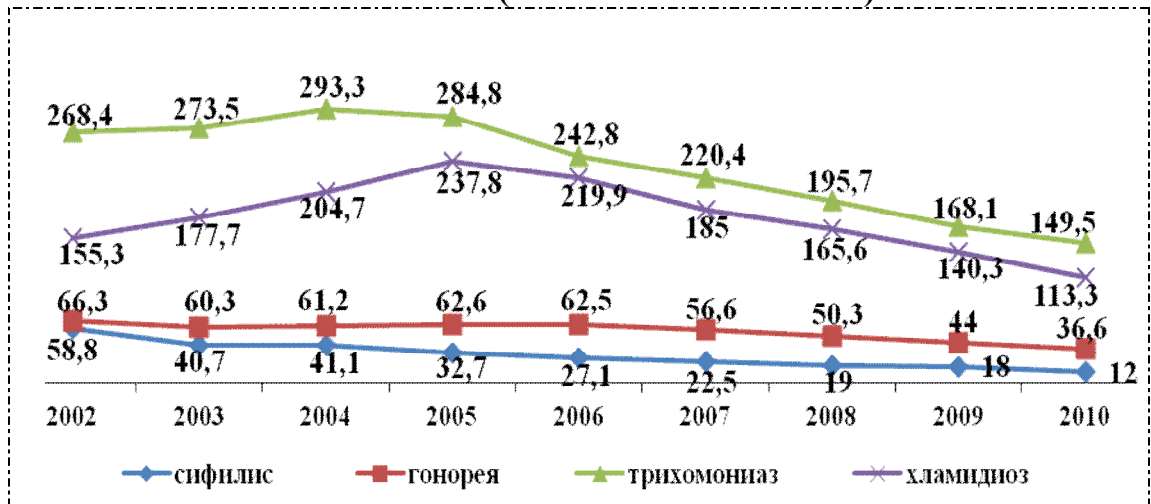
368. Van Bergen, J.E. Increased incidence of gonorrhoea and Chlamydia trachomatis infections in family practice in south-east Amsterdam (1996-2000) / J.E. Van Bergen // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2001. – Vol. 145, № 35. – P. 1691–1693.

369. Weber, J.T. New treatments for chlamydia trachomatis genital infection / J.T. Weber, R.E. Johnson // Clin. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 20, suppl. 1. – P. 966–971.

370. Westram, L. Consequences of genital Chlamydial infections in women / L. Westram // Proc. 3<sup>th</sup> Meet. Eur. Soc. Chlam. Res., Vienna, Austria, 11-14 Sept., 1996. – Vienna, 1996. – P. 137.

## Приложение

### Заболеваемость основными ИППП в Республике Беларусь 2002-2010 гг. (на 100 000 населения)



### Заболеваемость урогенитальным трихомониазом в Республике Беларусь в 2010 г.

Регион	Абсолютный показатель	На 100 000 населения	Рост/снижение
г. Минск	1022	55,1	-30,5
Брестская область	2368	169,5	-19,5
Витебская область	2842	231,9	-6,7
Гомельская область	2211	153,8	-10,7
Гродненская область	1863	174,3	+20,3
Могилевская область	1340	122,6	+29,2
Минская область	2544	179,7	-12,2
Республика Беларусь	14190	149,5	-11,1

### Заболеваемость генитальным герпесом в Республике Беларусь в 2010 г.

Регион	Абсолютный показатель	На 100 000 населения	Рост/снижение
г. Минск	538	29,0	-5,5
Брестская область	167	12,0	-6,2
Витебская область	412	33,6	-14,3
Гомельская область	186	12,9	-28,7
Гродненская область	64	6,0	-4,8
Могилевская область	139	12,7	+11,4
Минская область	169	11,9	-39,6
Республика Беларусь	1675	17,6	-14,6

**Заболееаемость урогенитальным хламидиозом  
в Республике Беларусь в 2010 г.**

Регион	Абсолютный показатель	На 100 000 населения	Рост/ снижение
г. Минск	3204	172,8	-27,1
Брестская область	1300	93,1	-28,3
Витебская область	1549	126,4	-15,0
Гомельская область	1136	79,0	-9,9
Гродненская область	890	83,3	-37,8
Могилевская область	1627	148,9	+71,9
Минская область	1044	73,7	-38,4
Республика Беларусь	10750	113,3	-19,2

**Заболееаемость инфекциями, обусловленными ВПЧ,  
в Республике Беларусь в 2010 г.**

Регион	Абсолютный показатель	На 100 000 населения	Рост/ снижение
г. Минск	711	38,4	-16,0
Брестская область	759	54,3	+39,6
Витебская область	296	24,2	-14,5
Гомельская область	492	34,2	-2,0
Гродненская область	145	13,6	+81,3
Могилевская область	211	19,3	+65,0
Минская область	464	32,8	-6,3
Республика Беларусь	3078	32,4	+4,8

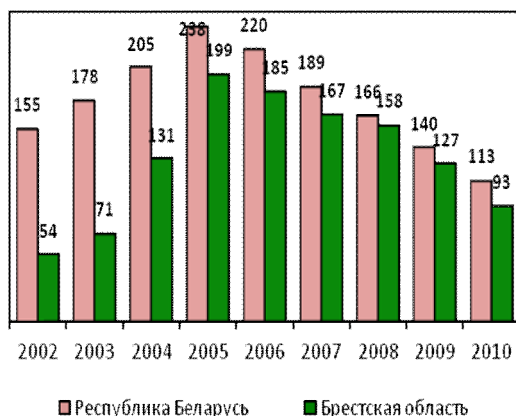
**Заболееаемость урогенитальным микоплазмозом, обусловленным  
M.genitalium, в Республике Беларусь в 2010 г.**

Регион	Абсолютный показатель	На 100 000 населения	Рост/ снижение
г. Минск	439	23,7	-56,1
Брестская область	550	39,4	-54,6
Витебская область	8	0,6	-98,7
Гомельская область	-	-	-
Гродненская область	-	-	-
Могилевская область	-	-	-
Минская область	346	24,4	-60,0
Республика Беларусь	1343	14,2	-82,2

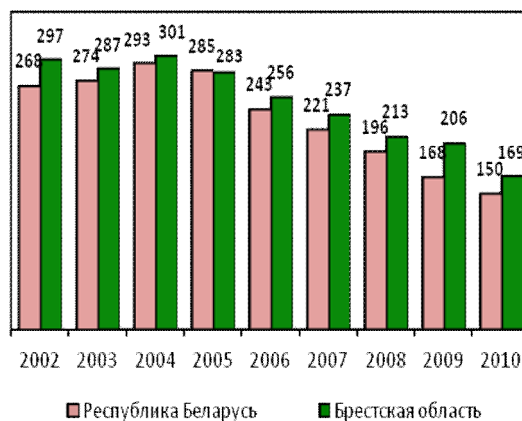


## Динамика заболеваемости основными ИППП в Брестской области 2002-2010 гг. (на 100 000 населения)

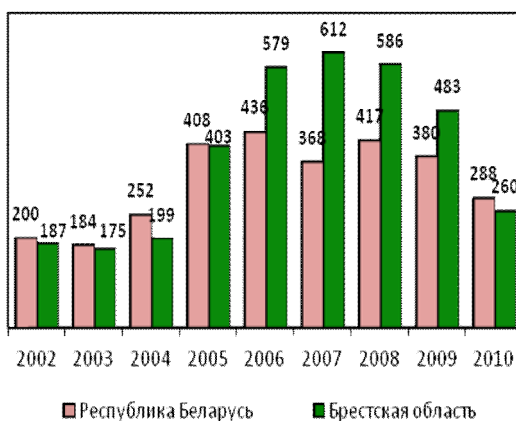
Заболеваемость хламидиозом



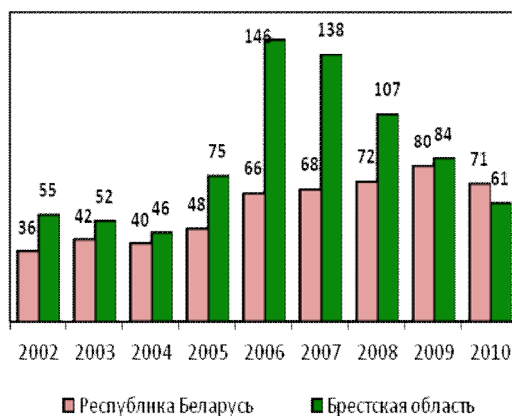
Заболеваемость трихомониазом



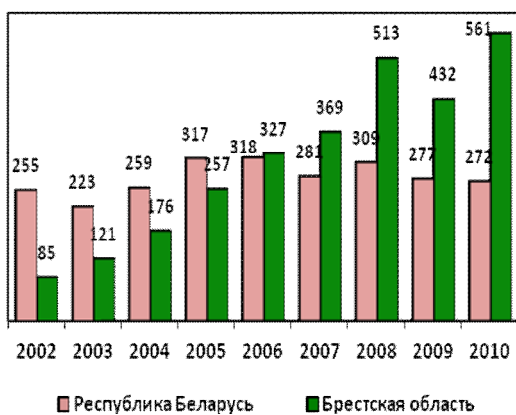
Заболеваемость уреаплазмозом



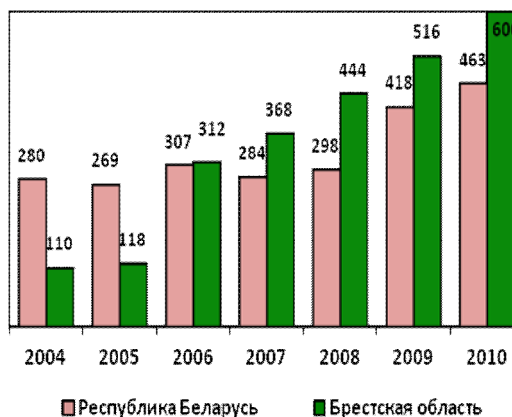
Заболеваемость микоплазмозом



Заболеваемость бактериальным вагинозом



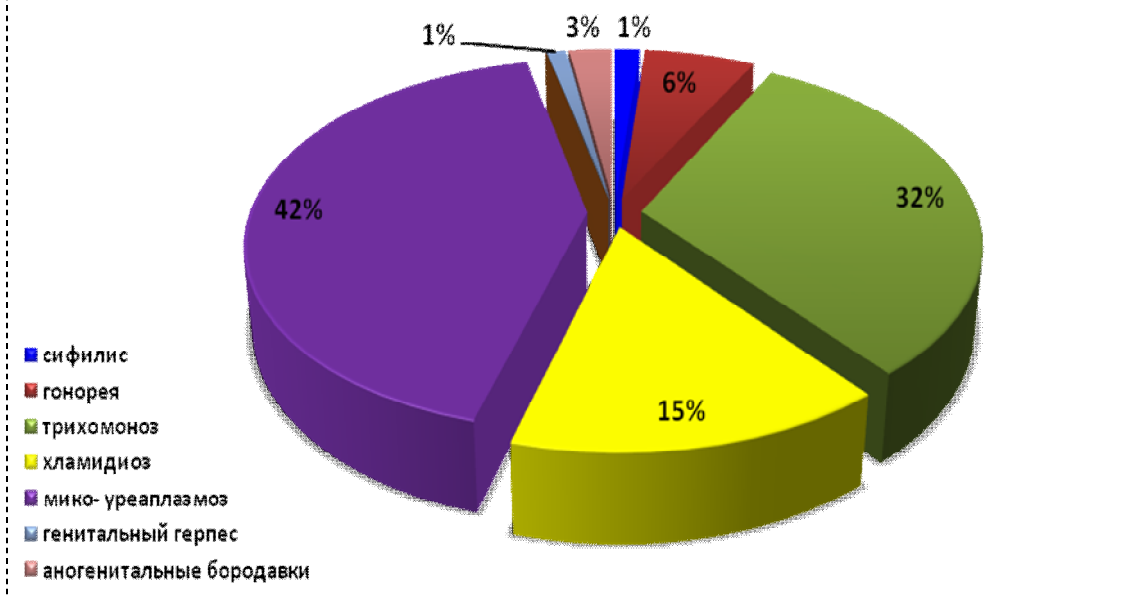
Заболеваемость кандидозом



**Заболеваемость и структура ИППП в Гродненской области  
за 2009-2010 гг.**

Заболеваемость	2009 г		2010 г		Рост/ снижение
	абсолютный показатель	на 100 000 населения	абсолютный показатель	на 100 000 населения	
Сифилис	114	10,3	83	7,8	-27,1%
Гонорея	409	37,1	367	34,3	- 10,2%
Хламидиоз	1436	133,9	890	83,4	- 38,0%
Трихомониаз	2087	144,9	1863	174,6	-10,7%
Генитальные бородавки	80	48,1	145	13,6	+81,2%
Генитальный герпес	68	6,3	64	5,9	- 5,8%

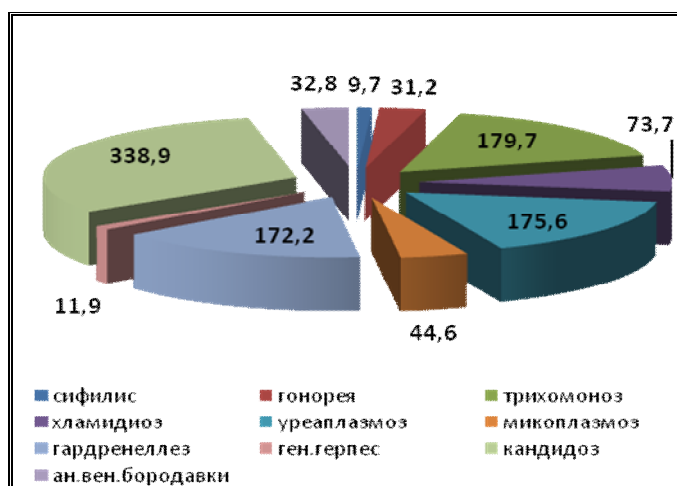
**Заболеваемость ИППП в Гродненской области за 2010 г.**



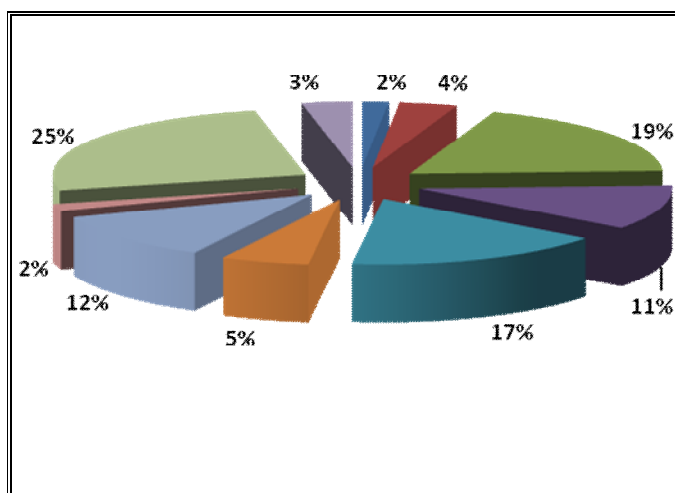
**Заболееваемость основными ИППП в Могилёвской области за 2009-2010гг. (на 100 000 населения)**

Заболееваемость	2009	2010
Трихомониаз	92,7	122,7
Хламидиоз	84,5	149,0
Уреаплазмоз	639,1	504,0
Микоплазмоз	160,1	158,7
Гарднереллез	255,9	235,7
Урогенитальный герпес	15,1	12,7
Всего	1806,3	1795,2

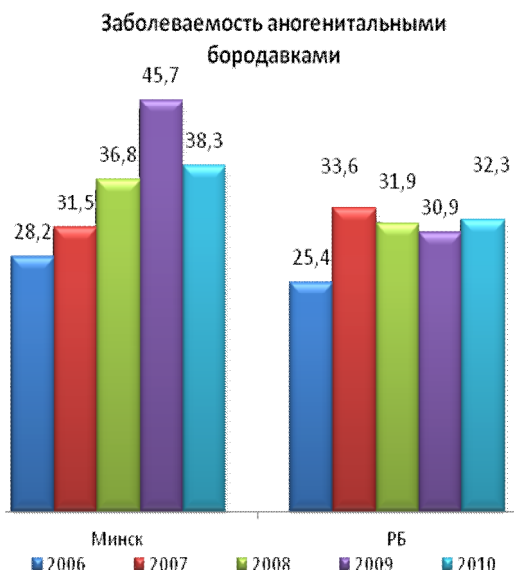
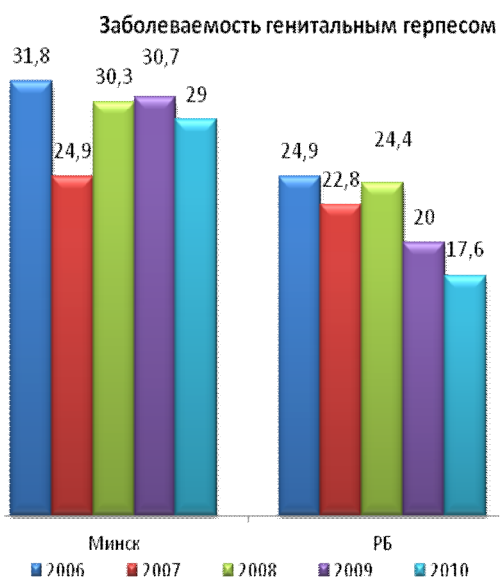
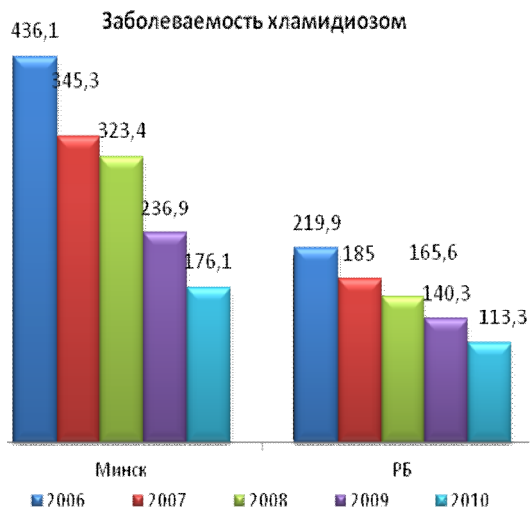
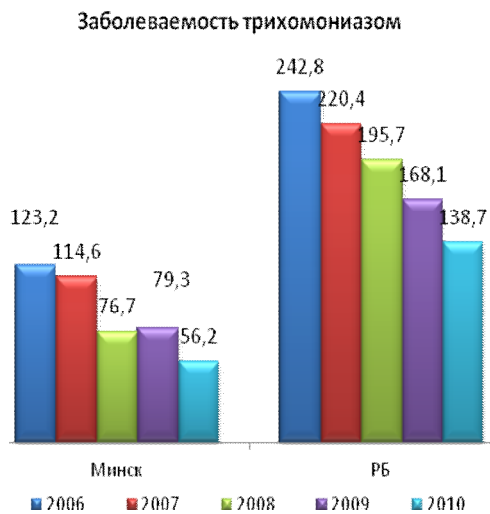
**Заболееваемость ИППП в Минской области за 2010 г.**



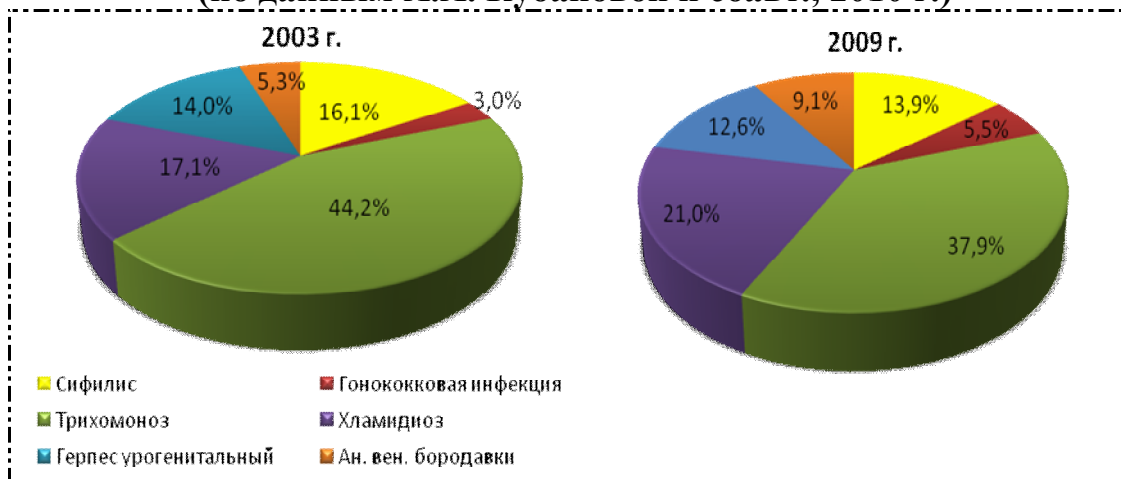
**Структура ИППП в Минской области за 2010 г.**



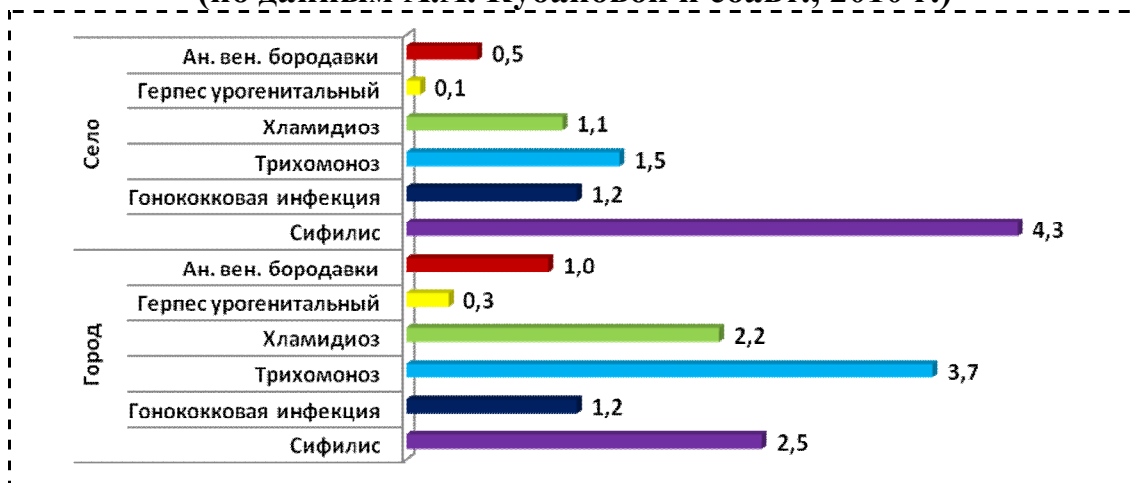
## Заболѐваемость основными ИППП в г. Минске за 2006-2010 гг. (на 100 000 населения)



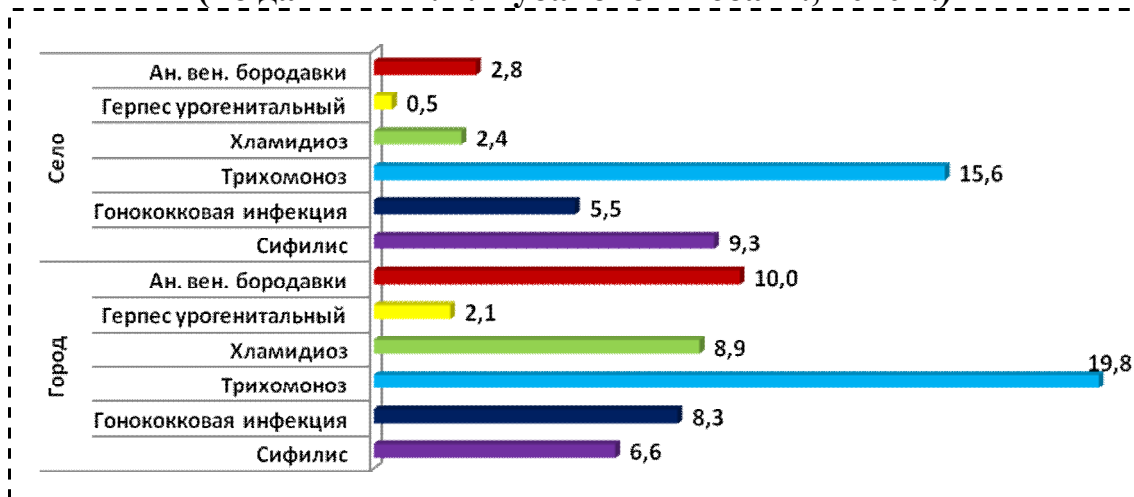
**Заболееваемость и структура ИППП в Российской Федерации  
(по данным А.А. Кубановой и соавт., 2010 г.)**



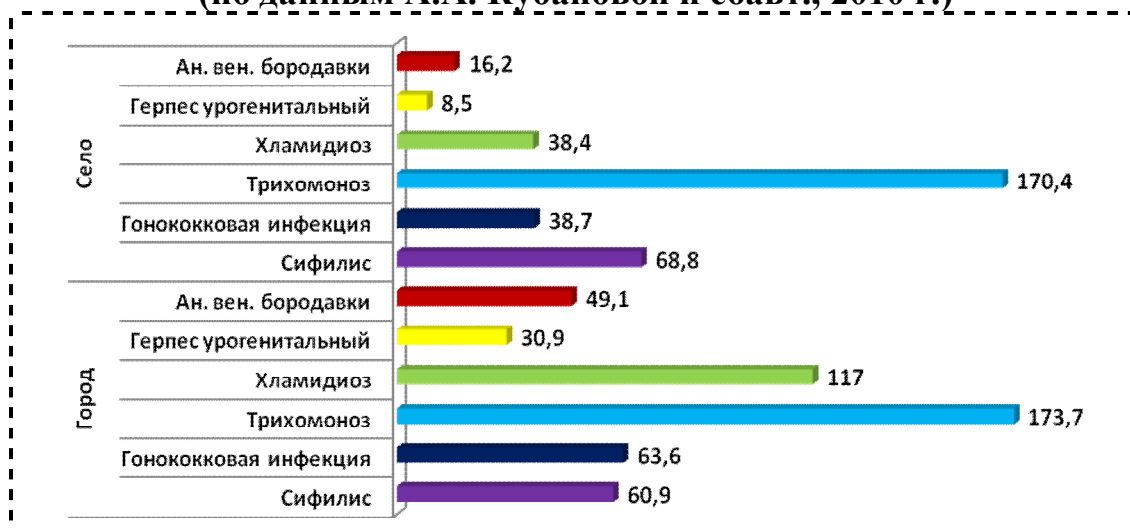
**Заболееваемость ИППП городских и сельских жителей в возрасте  
0-14 лет за 2009 г. в РФ (на 100 000 населения)  
(по данным А.А. Кубановой и соавт., 2010 г.)**



**Заболееваемость ИППП городских и сельских жителей в возрасте  
15-17 лет за 2009 г. в РФ (на 100 000 населения)  
(по данным А.А. Кубановой и соавт., 2010 г.)**



**Заболееваемость ИППП городских и сельских жителей в возрасте  
18 лет и старше за 2009 г. в РФ (на 100 000 населения)  
(по данным А.А. Кубановой и соавт., 2010 г.)**



**Динамика заболеваемости ИППП за 2003-2009 гг.  
(на 100 000 населения)  
(по данным А.А. Кубановой и соавт., 2010 г.)**

Год	Динамика заболеваемости			
	Хламидиоз	Уrogenитальный герпес	Генитальные бородавки	Трихомоноз
2003	100,3	19,5	31,4	259,1
2004	102,0	21,6	32,9	245,4
2005	96,1	21,8	32,1	215,5
2006	97,2	23,6	33,5	199,5
2007	91,1	22,1	33,9	186,3
2008	89,6	23,0	34,4	167,5
2009	80,3	20,8	34,7	144,7

*Для заметок*

Научное издание

**Хворик Дмитрий Федорович**

**ХЛАМИДИЙНО-АССОЦИИРОВАННЫЕ  
ИНФЕКЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Монография

Ответственный за выпуск В.В.Зинчук

Компьютерная верстка А.В.Яроцкая  
Корректор Л.С.Засельская

Подписано в печать 07.12.2011. Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Таймс. Ризография.  
Усл. печ. л. 19,1. Уч.-изд. л. 11,4. Тираж 120 экз. Заказ 237.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский университет».  
ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.