Новые Европейские рекомендации по ведению больных с хламидийной инфекцией: основные положения

Д.м.н., проф. М.А. ГОМБЕРГ

New European guidelines for the management of patients with Chlamydia infection: main points

M.A. GOMBERG

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. Ю.Н. Перламутров) Московского государственного медико-стоматологического университета

В статье изложены основные положения рекомендаций по ведению пациенток с урогенитальной хламидийной инфекцией (УГХИ), разработанных группой экспертов Европейского отделения Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем. Основным рекомендованным методом диагностики этой инфекции является метод амплификации нуклеиновых кислот. Обязательным является участие лабораторий, в которых производится диагностика, в программах внешнего контроля качества. Для лечения больных с неосложненной УГХИ, как моноинфекцией, рекомендуются азитромицин, джозамицин и другие макролиды, а также доксициклин. У беременных целесообразно использование азитромицина, джозамицина, амоксициллина. Препаратом выбора при хламидийном проктите остается доксициклин.

Ключевые слова: хламидийная инфекция, новые рекомендации Европейского отделения Международного союза, метод амплификации нуклеиновых кислот, азитромицин, джозамицин, доксициклин, амоксициллин.

The paper describes the main points of the guidelines for the management of female patients with urogenital Chlamydia infection (UGCI), developed by the expert group of the European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infections. Nucleic acid amplification is the main recommended technique for the diagnosis of this infection. It is mandatory that diagnostic laboratories participate in external quality control programs. Azithromycin, josamycin, and other macrolides, as well as doxycycline are recommended for the treatment of patients with uncomplicated UGCI as monoinfection. It is advisable to use azithromycin, josamycin, or amoxicillin in pregnant women. Doxycycline remains the drug of choice for chlamydial prostatitis.

Key words: chlamydia bacterial vaginosis, new guidelines of the European Branch of the International Union, nucleic acid amplification technique, azithromycin, josamycin, doxycycline, amoxicillin.

Урогенитальная хламидийная инфекция (УГХИ) — заболевание, вызываемое *Chlamydia trachomatis* (серотипы D—K), является самой распространенной бактериальной инфекцией, передаваемой половым путем (ИППП). По оценкам Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), в 2009 г. в стране зарегистрировано 1 244 180 новых случаев УГХИ [13]. Однако эти значения не отражают реальную ситуацию. Поскольку более чем в 50% случаев у мужчин и до 90% случаев у женщин УГХИ протекает бессимптомно, большинство пациентов не обращаются за медицинской помощью до развития осложнений [6]. В итоге, по оценкам североамериканских экспертов, заболеваемость УГХИ на территории США превышает 2,8 млн случаев в год [14]. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется до 90 млн новых случаев инфицирования.

Разрабатывая программы профилактики ИППП, следует четко представлять целевые группы, на которые будут направлены максимальные усилия системы здравоохранения. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что наиболее высокая заболеваемость отмечается у лиц молодого возраста. Частота выявления инфекции *C. trachomatis* среди лиц в возрасте от 14 до 24 лет примерно в 3 раза превышает аналогичный показатель у лиц в возрасте 25—39 лет. Заметим, что в популяции сексуально-активных девушек в возрасте 14—19 лет УГХИ выявляется наиболее часто (в среднем в 6,8% случаев среди прошедших скрининг) (National Health and Nutrition Examination Survey 1999—2008 [NHANES], неопубликованные данные, 2011).

Основная проблема, с которой приходится сталкиваться врачам, — восходящая хламидийная инфекция (ХИ), сопровождающаяся развитием воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Показано, что нелеченная или неадекватно пролеченная УГХИ вызывает ВЗОМТ, тубоовариальное бесплодие и осложнения, ведущие к формированию эктопической беременности с частотой до 10—15% [9, 12].

Поскольку обеспечение репродуктивного здоровья нации является одной из ключевых задач государства, це-

© М.А. Гомберг, 2011

e-mail: pr@msmsu.ru

лесообразна разработка определенных алгоритмов, представленных в форме соглашений, принимаемых специалистами различных направлений. Мировая практика демонстрирует продуктивность и пользу подобных соглашений и рекомендаций. Примером, в частности, являются Северо-Американские, Европейские, а также принятые экспертами ВОЗ рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ИППП [5, 11, 15, 17, 18], призванные не только оптимизировать тактику лечения, но и ограничить распространение инфекции.

Наиболее актуальные рекомендации по ведению больных с инфекцией, вызванной *Chlamydia trachomatis*, разработанные группой экспертов Европейского отделения Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (International Uninion against Sexually Transmitted Infections — IUSTI), были опубликованы совсем недавно в рамках Европейского руководства [11]. На данный момент они являются наиболее полным и современным документом в мировой практике, где подробно описаны и обоснованы все положения, касающиеся диагностики, лечения и профилактики УГХИ.

В настоящем обзоре приведены те ключевые моменты, на которые следует обратить внимание специалистам в области УГХИ.

Пути передачи *Chlamydia trachomatis*

Прямой контакт слизистых оболочек двух индивидов при половом акте или при родах — основной путь передачи *C. trachomatis*. В редких случаях, предположительно при хламидийном проктите, вызванном LGV-биоваром (возбудитель венерической лимфогранулемы, ВЛГ), возможен контактно-бытовой путь передачи инфекции (через предметы обихода, наконечники клизм, приспособления для занятия сексом).

Вероятность заражения *C. trachomatis* от полового партнера высока и достигает 75%. Именно поэтому, а также учитывая бессимптомность/малосимптомность течения заболевания, крайне важны своевременное информирование и последующее лечение полового партнера.

Клинические проявления

Известно, что УГХИ часто протекает малосимптомно, причем как у женщин, так и у мужчин. Частота бессимптомного течения в последние годы заметно выросла и достигает 90% у женщин и 50% у мужчин. Одной из причин резкого роста числа бессимптомных случаев инфекции является существенный прогресс в области молекулярной диагностики.

Диагностика

Важные достижения в области разработки и совершенствования методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), наблюдаемые в последние годы, способствовали тому, что отныне именно МАНК названы основными методами идентификации *C. trachomatis*. Особое значение данный скрининговый метод имеет при бессимптомной форме заболевания.

1. Для диагностики инфекций, вызванных *C. trachomatis*, должны использоваться только те МАНК, которые определяют все известные генотипы и варианты. При этом важную роль при выборе конкретной методики МАНК играют и другие показатели, такие как стоимость, время выполнения анализа, сочетанное определение других возбудителей, степень автоматизации и некоторые другие.

2. Анализ на *C. trachomatis* путем выявления антихламидийных антител рекомендуется только для диагностики инвазивных заболеваний, связанных с этой инфекцией, таких как ВЛГ или пневмония новорожденных, когда использование МАНК невозможно или недостоверно.

3. Положительные на *C. trachomatis* образцы, взятые из прямой кишки у мужчин, вступающих в половой контакт с мужчинами, должны также быть исследованы на наличие ВЛГ.

Наряду с молекулярно-биологическими в руководстве описаны и другие методы диагностики. В частности, к ним относятся культуральное исследование, иммуноферментный анализ (ИФА) и прямая иммунофлюоресценция (ПИФ). Следует учитывать, что данные методы имеют гораздо меньшую, чем МАНК, чувствительность, а в ряде случаев и специфичность. В результате эксперты не рекомендуют названные методы для применения в повседневной клинической практике, тем более при расширяющейся возможности проведения МАНК.

Чувствительность валидированных МАНК настолько превышает аналогичный показатель всех остальных методов, что положительный или отрицательный результат исследования в группе лиц с низким риском ИППП можно подтверждать только с помощью других валидированных амплификационных тестов, но никак не с помощью культурального метода, ИФА или ПИФ.

Подтверждающий анализ

По мнению экспертов, анализ, подтверждающий наличие положительных на *C. trachomatis* образцов, не требуется, если для диагностики использовали МАНК.

Проблемы, выявленные при диагностике УГХИ. При использовании ряда разновидностей коммерческих МАНК, идентифицирующих единственную, локализованную на плазмидах мишень, выявлена достаточно серьезная проблема. В случае мутации мишени или при появлении новых вариантов микроорганизма с отсутствующей плазмидой возможны диагностические ошибки. В качестве примера приводится шведский вариант *C. trachomatis*.

Следует заметить, что почти все производимые в РФ наборы для полимеразной цепной реакции (ПЦР) демонстрируют высокую степень соответствия «эталонным» зарубежным тестам, выявляющим шведский вариант [7, 16]. Насколько шведский вариант *C. trachomatis* представляет проблему в России, неясно, пока был выявлен всего один случай подобной инфекции.

Рассматривая вопросы организации лабораторной службы, эксперты подчеркнули, что главным условием работы, способствующим достоверности получаемых результатов, является не только разновидность МАНК, но и обязательное участие лабораторий в программах внешнего контроля качества. Немаловажным для отслеживания эпидемиологической ситуации и своевременного обмена информацией о новых вариантах *C. trachomatis* является включение лабораторий в экспертные сети.

Материал для исследования

Следствием крайне высокой чувствительности современных амплификационных тестов явились существенные изменения в выборе материала для исследования. Если диагностика проводится с помощью валидированного МАНК у мужчин, то предпочтительно исследовать первую порцию свободно выпущенной мочи вместо со-

скоба из уретры. В случае обследования женщин предлагается использовать мазки из влагалища, в том числе полученные методом самозабора в домашних условиях.

На выявление *C. trachomatis* с помощью МАНК у женщин влияет фаза менструального цикла, поскольку на возможность обнаружения хламидий с помощью МАНК влияет уровень гормонов. Содержание бактерий в половых путях после очередной менструации постепенно увеличивается, в то же время концентрация ингибиторов амплификации в моче достигает максимума через 3 нед после менструации. Именно поэтому для исследования предпочтительно, если позволяет ситуация, использовать мазки из влагалища, взятые на 4-й неделе после последней менструации. Это особенно актуально при необходимости скринингового исследования, в частности в программе прегравидарной подготовки. В случае же явной инфекции взятие материала возможно в любые сроки при обращении пациентки. Амплификационный метод (МАНК) также рекомендован для выявления *C. trachomatis* в материале, полученном из зева, с конъюнктивы и из прямой кишки.

Важно! Определение наличия хламидий в сперме, как и объединение образцов мочи разных пациентов (пулирование) с целью уменьшения стоимости исследования, не рекомендованы.

Естественное развитие хламидийной инфекции

Считается, что со временем УГХИ может спонтанно разрешаться. В то же время существует риск ее трансформации в хроническую персистирующую форму. Поскольку последствия хронической хламидийной инфекции бывают весьма тяжелыми и социально значимыми, рекомендуется всегда проводить лечение больных с хламидийной инфекцией только при ее подтверждении МАНК или, учитывая высокую специфичность, культуральным методом.

Лечение

А. Неосложненная урогенитальная хламидийная инфекция

Предлагая в качестве средства терапии тот или иной препарат, определяющую роль эксперты отводят сравнительным рандомизированным исследованиям и метаанализам. Очевидно, что при выборе оптимального средства антибактериальной терапии не всегда следует склоняться в пользу комплаентности в ущерб эффективности, тем более при инфекциях, неэффективное лечение которых приводит к нарушению репродуктивного здоровья.

Для лечения неосложненной УГХИ в случае моноинфекции рекомендуются азитромицин, джозамицин и другие макролиды, а также доксициклин. Каких-либо преимуществ отдельно взятых препаратов эксперты не выделяют.

Отрадно заметить, что эксперты в ходе дискуссий учли, в том числе накопленный российскими исследователями и практиками опыт лечения ИППП и осложнений, связанных с ними. В результате впервые в Европейских рекомендациях не только для беременных женщин, как это было в первой редакции рекомендаций (2001), но и для общей популяции в перечень рекомендуемых препаратов вошел джозамицин. Европейские эксперты официально подтвердили высокую эффективность и безопасность этого 16-членного макролида, рекомендуя его применение в странах, где этот препарат зарегистрирован.

Таким образом, программа антибактериальной терапии УГХИ, принятая для европейского континента, выглядит следующим образом (без указания приоритета): азитромицин 1,0 г однократно; доксициклин 100 мг внутрь 2 раза (200 мг/сут) в сутки в течение 7 сут и джозамицин в дозе от 500 до 1000 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 сут.

В контексте рассмотрения эффективности азитромицина следует напомнить, что качественные, с точки зрения практики клинических исследований, работы, подтвердившие эффективность коротких курсов терапии, проводились, как правило, с использованием оригинальной формы препарата. Поэтому полученные результаты не всегда могут быть перенесены на воспроизведенные формы, биологическая и терапевтическая эквивалентность которых не подтверждалась в хорошо спланированных исследованиях.

Отметим, что другие антибактериальные препараты, кроме макролидов и доксициклина, не рекомендованы для лечения УГХИ. Особенно важным представляется исключение целой группы антибиотиков, которые традиционно входили в число рекомендованных при УГХИ. В данном случае речь идет о фторхинолонах. Кроме того, из рекомендаций исчезло упоминание об эритромицине, целесообразность назначения которого при наличии более безопасных и удобных для применения препаратов сомнительна.

Б. Антибактериальная терапия при беременности

УГХИ у беременных может приводить к преждевременным родам, рождению недоношенных детей, конъюнктивиту и пневмонии новорожденных. Поэтому при выявлении у беременных инфицирования *C. trachomatis* лечение является обязательным.

При выборе антибактериального препарата крайне важно учитывать его возможное нежелательное действие на плод.

Согласно мнению экспертов, основанному на строгом анализе клинических и лабораторных, в том числе токсикологических, тератологических и эмбриотоксических исследований, в данной клинической ситуации рекомендовано использование ограниченного перечня препаратов (без указания приоритета): азитромицина (1 г внутрь однократно), или джозамицина (500 мг 3 раза в сутки, длительность терапии 7 сут), или амоксициллина (500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 сут). Еще раз хотелось бы обратить внимание, что в последних Европейских рекомендациях из препаратов, рекомендованных для лечения УГХИ даже у беременных, исключен эритромицин.

Оценивая роль отдельных препаратов в лечении больных с УГХИ, следует заметить, что джозамицин соответствует критериям, принятым Всемирной организацией здравоохранения для препаратов выбора при ИППП, т.е. обеспечивает эффективность не менее 95% [9]. Высокая активность препарата отмечается в самой проблемной в плане эрадикации возбудителя группе пациентов — у беременных женщин [1, 18]. И хотя наибольшее количество актуальных работ было выполнено в России, положительная оценка качества и результатов современных исследований позволила экспертам рекомендовать джозамицин в качестве надежного средства антибактериальной терапии урогенитальной хламидийной инфекции. Как было сказано выше, данная рекомендация распространяется не

только на группу беременных женщин, но и на всю популяцию лиц, инфицированных *C. trachomatis*.

Сохранение амоксициллина в перечне препаратов, рекомендованных для лечения УГХИ, обязано исключительно его безопасности применения у беременных, но не выраженному эрадикационному потенциалу. Дело в том, что воздействие амоксициллина на хламидии обусловлено с «блокированием» перехода ретикулярного тельца в элементарное. Процесс как бы останавливается в промежуточной фазе, когда бактерия не приобрела инфектогенность элементарного тельца, но и не способна к дальнейшему внутриклеточному размножению за счет блокирования генов, ответственных за деление клетки [2, 3, 8]. Снижение концентрации антибактериального препарата по окончании курса терапии в ряде случаев может приводить к реактивации инфекции, протекающей, как известно, чаще бессимптомно. В итоге применение бета-лактомного антибиотика, каковым является амоксициллин, может способствовать развитию субклинического персистирования инфекции [2].

Поскольку в состоянии персистенции хламидия не способна расти на клеточных средах и не идентифицируется с использованием метода ПИФ, ее выявление обычными способами в клинических условиях может быть безуспешным. Методы выявления подобных метаболически неактивных, некультивируемых форм достаточно сложны, но их появление можно предположить на основании детекции активного синтеза хламидиями белка теплового шока молекулярной массой 60 кД.

В. Ректальная хламидийная инфекция, вызванная LGV- и не-LGV-биоварами *C. trachomatis*

Стандартное одномоментное лечение азитромицином при хламидийном проктите часто оказывается безуспешным. Поэтому препаратом выбора при ректальной ХИ, вызванной LGV-биоварами *C. trachomatis*, остается доксициклин, принимаемый по 100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 21 сут. При хламидийных инфекциях прямой кишки, не относящихся к ВЛГ, рекомендовано применение доксициклина 100 мг 2 раза в сутки, длительность терапии 7 сут.

Г. Тактика ведения пациентов при неэффективности антибактериальной терапии

Эксперты констатируют отсутствие убедительных данных о предпочтительной тактике лечения в случае неэффективности стандартной терапии. Среди предложений — проведение повторного либо назначение более длительного (до 10—14 сут) курса лечения доксициклином или одним из макролидов. Еще раз отметим, что эти предложения пока не подкреплены конкретными данными.

Причины неэффективности антибактериальной терапии не всегда объяснимы. Считается, что лекарственная устойчивость у хламидии встречается редко, а неэффективность терапии может быть связана с персистенцией. Основной же причиной неэффективности является повторное заражение от полового партнера.

Сочетание хламидийной инфекции с другими ИППП

Больным мужчинам и женщинам, у которых обнаружена *C. trachomatis*, следует предложить обследование на другие ИППП. Поскольку наличие ХИ повышает риск заражения ВИЧ-инфекцией и другими ИППП, а также увеличивает риск их передачи партнеру, пациентам следует предлагать обследование как минимум на гепатит В, гонорею, сифилис и ВИЧ. Кроме того, поскольку уже доказано, что *Mycoplasma genitalium* также передается половым путем и вызывает клинические проявления, схожие с теми, которые сопутствуют инфекции *C. trachomatis*, включая ВЗОМТ, пациентам с УГХИ целесообразно предложить обследование на *M. genitalium,* что особенно важно в случае персистирующего и рецидивирующего течения заболевания.

Экспертами в области урогенитальных инфекций, ассоциированных с *M. genitalium,* подтверждена возможность селекции устойчивых мутантов, а также формирования мутаций при воздействии субоптимальных доз азитромицина (1,0 г однократно) [10].

Осложнения

ВЗОМТ — серьезное последствие нелеченных или некачественно леченных ИППП. Тяжесть этих осложнений и затраты на их лечение служат обоснованием для внедрения программ скрининга на ИППП. Раннее начало адекватной антимикробной терапии позволяет существенно снизить частоту ВЗОМТ и осложнений, влияющих на репродуктивное здоровье. Эмпирическая терапия ВЗОМТ должна обеспечивать активность в отношении основных возбудителей: *N. gonorrhoeae, C. trachomatis, M. genitalium* и анаэробных бактерий, если роль данных микроорганизмов не исключена.

Дальнейшее наблюдение после лечения хламидийной инфекции

Анализы МАНК, основанные на детекции ДНК, не различают «мертвые» и «живые» микроорганизмы. До 4—6 нед после лечения результат МАНК может быть положительным из-за присутствия остатков ДНК микроорганизмов. Поэтому контроль лечения больных, за исключением беременных женщин, не рекомендуется. В то же время, поскольку уже однажды приобретенная инфекция *C. trachomatis* является фактором риска развития последующих ИППП, можно рекомендовать контрольный визит и обследование через 3 мес.

Таким образом, приведены основные положения новых Европейских рекомендаций по ведению больных с ХИ. В полном тексте этих рекомендаций подробно объясняются все представленные соображения с их обоснованиями, а также приведены уровень доказательности для каждого положения и полный список использованной авторами литературы. С оригиналом рекомендаций на английском языке можно ознакомиться на официальном сайте IUSTI www.iusti.org, а русский перевод рекомендаций можно будет увидеть на сайте www.iusti.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. *Савичева А.М., Шипицына Е.В., Селимян Н.К. и др.* Вильпрафен (джозамицин) в терапии урогенитальной хламидийной инфекции. Вестн дерматол и венерол 2004;2:62—65.

2. *Beatty W.L., Byrne G.I., Morrison R.P.* Repeated and persistent infection with Chlamydia and the development of chronic

inflammation and disease. Trends in microbiology 1994;2:3:94—98.

3. *Byrne G.I., Ouellette S.P., Wang Z. et al.* Chlamydia pneumoniae expresses genes required for DNA replication but not cytokinesis during persistent infection of HEp-2 cells. Infect Iimmun 2001;69:9:5423—5429.
4. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections. Edition (Updated Jan 2010). Ottawa, ON: Public Health Agency of Canada. Available at: http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/pdf/sti-its-eng.pdf.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatmet Guidelines, 2010. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2010;59 (RR-12):1—114.
6. *Chesson H.W., Blandford J.M., Gift T.L. et al.* The estimated direct medical cost of sexually transmitted diseases among American youth. Perspect Sex Reprod Health 2004;36:1:11—19.
7. *Domeika M., Savicheva A., Sokolovskiy E. et al.* Guidelines for the laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections in East European countries. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:12:1353—1363.
8. *Gieffers J., Rupp J., Gebert A. et al.* First-choice antibiotics at subinhibitory concentrations induce persistence of Chlamydia pneumoniae. Antimicrobial agents and chemotherapy 2004;48:4: 1402—1405.
9. *Haggerty C.L., Gottlieb S.L., Taylor B.D. et al.* Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. J Infect Dis 2010;201:Suppl 2:134—155.
10. *Jensen J.S., Bradshaw C.S., Tabrizi S.N. et al.* Azithromycin treatment failure in Mycoplasma genitalium-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. Clin Infect Dis 2008;47:12:1546—1553.
11. *Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stary A., Boag F.* European guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections. Available at: http://www.iusti.org/regions/Europe/Euro_Guideline_Chlamydia_2010.pdf
12. *Oakeshott P., Kerry S., Aghaizu A. et al.* Randomised controlled trial of screening for Chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial. BMJ 2010;340:1642.
13. Sexually transmitted disease surveillance. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC 2010; Available at http://www.cdc.gov/std/statsO9/default.htm.
14. Screening for chlamydial infection: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2007;147:2: 128—134.
15. *Shahmanesh M., Moi H., Lassau F., Janier M.* European guideline on the management of male non-gonococcal urethritis. Int J of STD AIDS 2009;20:7:458—464.
16. *Shipitsyna E., Zolotoverkhaya E., Agne-Stadling I. et al.* First evaluation of six nucleic acid amplification tests widely used in the diagnosis of Chlamydia trachomatis in Russia. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;3:268—276.
17. *Walker C.K., Wiesenfeld H.C.* Antibiotic therapy for acute pelvic inflammatory disease: the 2006 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. Clin Infect Dis 2007;44:Suppl 3:111—122.
18. WHO. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization 2003;640.