

**Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова**

Эффективность лечения репродуктивно значимых сексуально- трансмиссивных инфекций

**д.м.н. профессор Рищук Сергей Владимирович
д.м.н. профессор Мирский Владимир Ефимович**

Основные репродуктивно значимые патогены

- *Chlamydia trachomatis*
- *Trichomonas vaginalis*
- *Ureaplasma urealyticum*
 - *Ureaplasma parvum*
- *Mycoplasma hominis*
- *Mycoplasma genitalium*
- *Neisseria gonorrhoeae*

Формы инфекций в зависимости от выраженности клинических проявлений

Манифестная форма
(патоген + очаг + жалобы)

Субклиническая (инаппарантная) форма
(патоген + очаг)

Латентная (скрытая) форма
/при облигатном внутриклеточном паразитизме/
(патоген)

Носительство
/в случае факультативного внутриклеточного паразитизма/
(патоген)

Репродуктивно значимые сексуально-трансмиссивные инфекции

Хламидийная инфекция

(возбудитель - *Chlamydia trachomatis*, 15 сероваров от А до К) в виде:

□ урогенитального хламидиоза, как заболевания

➤ в латентной форме → возбудитель

➤ в субклинической форме → возбудитель + характерный очаг

➤ в манифестной форме → возбудитель + характерный очаг + жалобы

Репродуктивно значимые сексуально-трансмиссивные инфекции

Микоплазменная инфекция (возбудители - *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*) в виде:

- урогенитального микоплазмоза (уреаплазмоза) как заболевания в
 - субклинической форме → **возбудитель + характерный очаг**
 - манифестной форме → **возбудитель + характерный очаг + жалобы**
- носительства микоплазм (в т.ч. уреаплазм) → **возбудитель**

Репродуктивно значимые сексуально-трансмиссивные инфекции

Трихомонадная инфекция (возбудитель - *Trichomonas vaginalis*) в виде:

□ урогенитального трихомониаза как заболевания в

➤ субклинической форме → **возбудитель + характерный очаг**

➤ манифестной форме → **возбудитель + характерный очаг + жалобы**

□ носительства трихомонад → **возбудитель**

Репродуктивно значимые сексуально-трансмиссивные инфекции

Нейссерияльная инфекция (возбудитель - *Neisseria gonorrhoeae*) в виде:

□ гонорееи как заболевания в

➤ субклинической форме → **возбудитель + характерный очаг**

➤ манифестной форме → **возбудитель + характерный очаг + жалобы**

□ носительства нейссерий → **возбудитель**

Репродуктивно значимые сексуально-трансмиссивные инфекции

Женское бесплодие чаще осложняет хламидийную и нейссерийную инфекции.

Мужское бесплодие – все выше перечисленные инфекции (посредством формирования патоспермии)

Осложнения у мужчин

■ Нарушение фертильности:

- Тестикулярные нарушения за счёт орхита (секреторное и иммунологическое бесплодие)
- Посттестикулярные нарушения за счёт воспалительного процесса в других органах репродуктивной системы (эксреторное и иммунологическое бесплодие)

■ Реактивный артрит

■ Поражение гениталий и ЖКТ

■ Синдром Fitz-Hugh-Curtis

■ Эректильная и эякуляторная дисфункция

Осложнения у женщин

■ Нарушение фертильности:

- Трубно-перитонеальное бесплодие – органические или функциональные нарушения проходимости маточных труб за счёт воспалительного процесса
- Эндокринное бесплодие – овуляторные нарушения и нарушение жёлтого тела при воспалительном процессе в яичниках
- Маточное бесплодие – нарушение созревания эндометрия при воспалительных процессах

Осложнения у женщин

- ВЗОМТ без формирования бесплодия
- Эктопическая беременность
- Осложнения при маточной беременности:
 - Привычное невынашивание плода (13-25%)
 - Преждевременный разрыв плодного пузыря
 - Преждевременные роды
 - Послеродовый эндометрит
 - Хориоамнионит, плацентит
 - Внутриутробное инфицирование плода (8-12%) и внутриутробная гибель плода
- Хронические абдоминальные боли
- Синдром Fitz-Hugh-Curtis
- Реактивный артрит
- Бактериальный вагиноз
- Неудачи в попытках ЭКО

**Лечение репродуктивно значимых инфекций достаточно сложно и часто не приводит к желаемым результатам по следующим причинам
(Мирский В.Е., Рищук С.В., 2008, 2012)**

- 1. Частое сочетание хламидий и микоплазм с трихомонадами, что предполагает формирование «феномена резервации» т.е. пребывания бактериальных патогенов внутри трихомонад и их недоступность (или малодоступность) для многих антибиотиков.**

Трихомонадная инфекция как моноинфекция:

- ❖ мужчины (n=513) – 46 (9%)**
- ❖ женщины (n=300) – 8 (3%)**

**Трихомонадно-бактериальная (хламидийная и микоплазменная)
микст-инфекция:**

- ❖ мужчины (n=513) – 98 (19%)**
- ❖ женщины (n=300) – 36 (12%)**

Различные сочетания трихомонад

Инфекции	Мужчины (n=513)		Женщины (n=300)	
	Абс	%	Абс	%
Трихомонадная моноинфекция	46	8,97%	8	2,67%
Трихомонадная инфекция+хламидийная инфекция	42	8,19%	12	4,00%
Трихомонадная инфекция+микоплазменная инфекция	7	1,36%	0	0,00%
Трихомонадная инфекция+уреаплазменная инфекция	19	3,70%	9	3,00%
Трихомонадная инфекция+хламидийная инфекция+микоплазменная инфекция	8	1,56%	3	1,00%
Трихомонадная инфекция+хламидийная инфекция+уреаплазменная инфекция	13	2,53%	6	2,00%
Трихомонадная инфекция+микоплазменная инфекция+уреаплазменная инфекция	7	1,36%	3	1,00%
Трихомонадная инфекция+хламидийная инфекция+микоплазменная инфекция+уреаплазменная инфекция	2	0,39%	3	1,00%

**Лечение репродуктивно значимых инфекций достаточно сложно и часто не приводит к желаемым результатам по следующим причинам
(Мирский В.Е., Рищук С.В., 2008, 2012)**

2. В последнее десятилетие отмечается снижение чувствительности трихомонад к метронидазолу и его аналогам (Молчанов О.А. и др., 2009)

Препарат или сочетание препаратов	Устойчивость (%)
Тиберал	10,1
Наксоджин	7,2
Клион	33,3
Делагил	17,4
Макмирор	5,7
Атрикан	33,3
Метронидазол	42,1
Секнидазол	7,2
Тиберал + наксоджин	5,7
Тиберал + макмирор	7,2
Наксоджин + макмирор	5,7

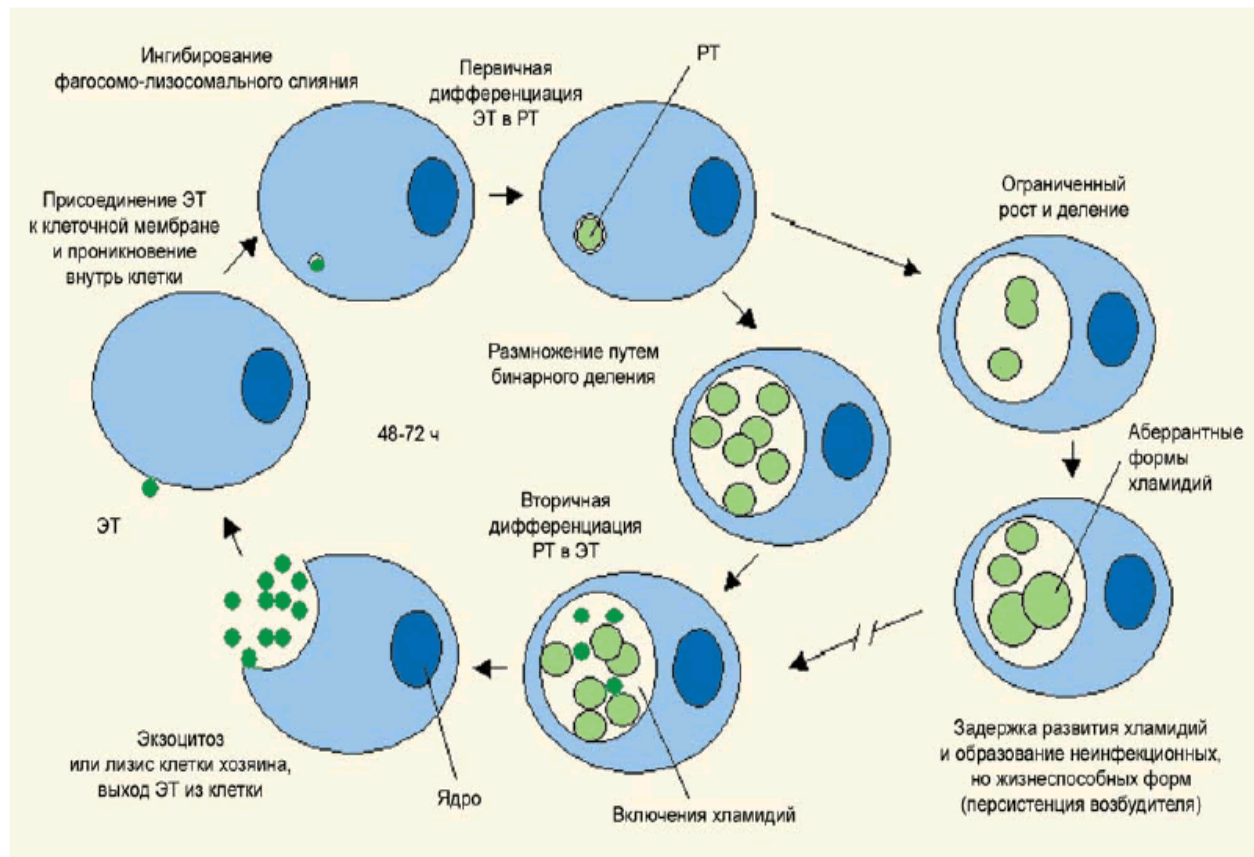
**Лечение репродуктивно значимых инфекций достаточно сложно и часто не приводит к желаемым результатам по следующим причинам
(Мирский В.Е., Рищук С.В., 2008, 2012)**

3. Пребывание и размножение хламидий в фагосомах предполагает использование антибиотиков, проникающих внутри клеток и воздействующих на делящиеся его формы.

Однако уникальный цикл развития возбудителя с возможностью формирования персистентных форм предполагает полное отсутствие чувствительности и к данной группе антибактериальных препаратов.

Персистентные формы –

результат изменения нормального жизненного цикла хламидий и их переход в «покоящиеся» формы, когда микроорганизмы продолжают свой рост без соответствующего деления



Жизненный цикл хламидий

Эндогенные факторы персистенции *C. trachomatis*

Медиатор	Эффект
Низкие концентрации γ -интерферона	Резкое снижение количества эндогенного триптофана (активация фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, расщепляющего триптофан до N-формилкинуренина)
ФНО- α	Опосредованный, путем активации β -ИФ (блокирует репродукцию внутриклеточных микроорганизмов, путем усиления экспрессии мембранных белков клеток)
Дефицит эндогенного триптофана	Необходим для построения MOMP
Дефицит цГМФ и высокое количество цАМФ	Отсутствие активации ферментов необходимых для дифференциации РТ в ЭТ

Эндогенные факторы персистенции *C. trachomatis* (продолжение)

Медиатор	Эффект
Дефицит и/или действие антагонистов Ca^{2+}	Нарушение агрегации эндосомальных вакуолей
L-изолейцин	Эффект возможно обусловлен включением продукта метаболизма α -метилбутарил-КоА в синтез жирных кислот <i>C. trachomatis</i> с последующим встраиванием "чужих" триглицеридов в клеточную мембрану, приводя к ее дестабилизации
Дефицит цистеина	Незаменима аминокислота, контролирующая дифференциацию РТ в ЭТ (включается в 3 важнейших для дифференциации белка), уменьшение числа дисульфидных мостиков - факторов прочности клеточной стенки.

**Лечение репродуктивно значимых инфекций достаточно сложно и часто не приводит к желаемым результатам по следующим причинам
(Мирский В.Е., Рищук С.В., 2008, 2012)**

4. Ухудшает результативность лечения предшествующая неадекватная антипротозойная и антибактериальная терапия т.к. последняя часто формирует персистентные формы хламидий и устойчивые формы других патогенов.

Экзогенные факторы персистенции *C. trachomatis*

- ❖ **Применение малых доз антибиотиков (in vivo, in vitro)**
- ❖ **Применение неадекватных доз иммуномодуляторов (in vivo, in vitro)**
- ❖ **Выращивание хламидий в дефицитной культуральной среде (in vitro)**

**Лечение репродуктивно значимых инфекций достаточно сложно и часто не приводит к желаемым результатам по следующим причинам
(Мирский В.Е., Рищук С.В., 2008, 2012)**

5. Хронизация инфекции и серия повторных заражений на протяжении длительного периода времени приводит к целому ряду иммунопатологических реакций, связанных с изменениями клеточного и гуморального иммунитета, - к иммуносупрессии и появлению вторичных инфекций, запуску аутоиммунных реакций, онкотрансформации, усиленному формированию спаечного процесса.

При этом не обязательно воздействие жизнеспособных форм бактерий (микоплазм и хламидий), достаточно влияние одних их антигенов (как результата антигенемии).

(Прозоровский С.В. и др., 1985; Раковская И.В., 2005; Балабанов Д.Н., 2009)

Эффекты урогенитальных патогенов и их антигенов

Иммунопатологические эффекты

Хромосомные аберрации

Антиапоптозный эффект



Аутоиммунные реакции

Присоединение вторичной инфекции

Опухолевая трансформация

(Прозоровский С.В. и др., 1985; Раковская И.В., 2005; Балабанов Д.Н., 2009)

Значение персистентных форм в патогенезе хламидийной инфекции

Способность хламидий ингибировать слияние фагосом с лизосомами.



- Непродуктивность фагоцитоза.
- Приостановление роста хламидий в моноцитах и макрофагах в промежуточном состоянии *на стадии между ЭТ и РТ.*



Образование «аберрантных» РТ, продуцирующих минимальное количество структурных антигенов (LPS, MOMP и др.), но усиленно экспрессирующие белок теплового шока хламидий - heat shock protein (hsp-60).



Вследствие почти **50% гомологии** с таким же белком человека, в организме может усиливаться образование **аутоантител** (из-за реактивации других реакций ГЗТ в пораженных тканях)

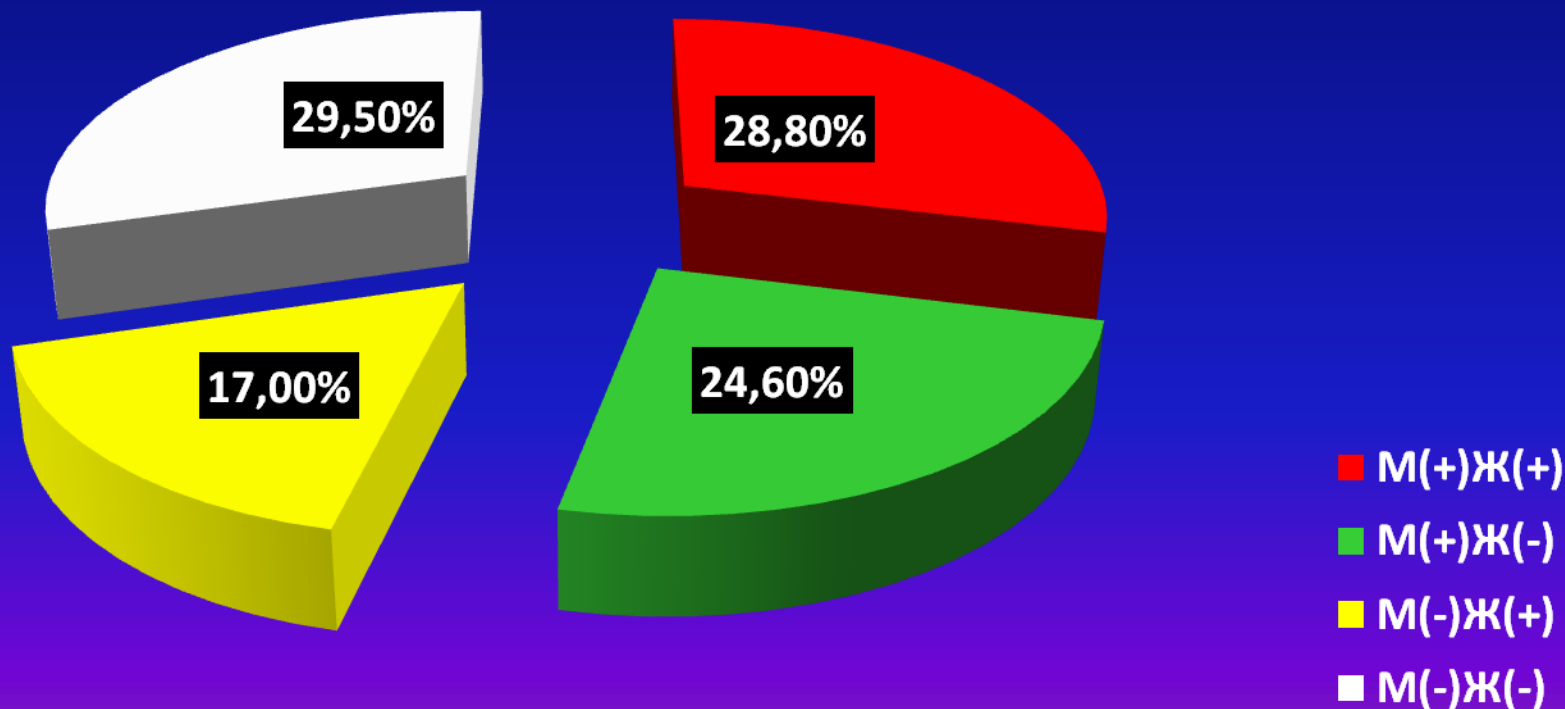
/Beatty W.L. et al., 1994/.

**Лечение репродуктивно значимых инфекций достаточно сложно и часто не приводит к желаемым результатам по следующим причинам
(Мирский В.Е., Рищук С.В., 2008, 2012)**

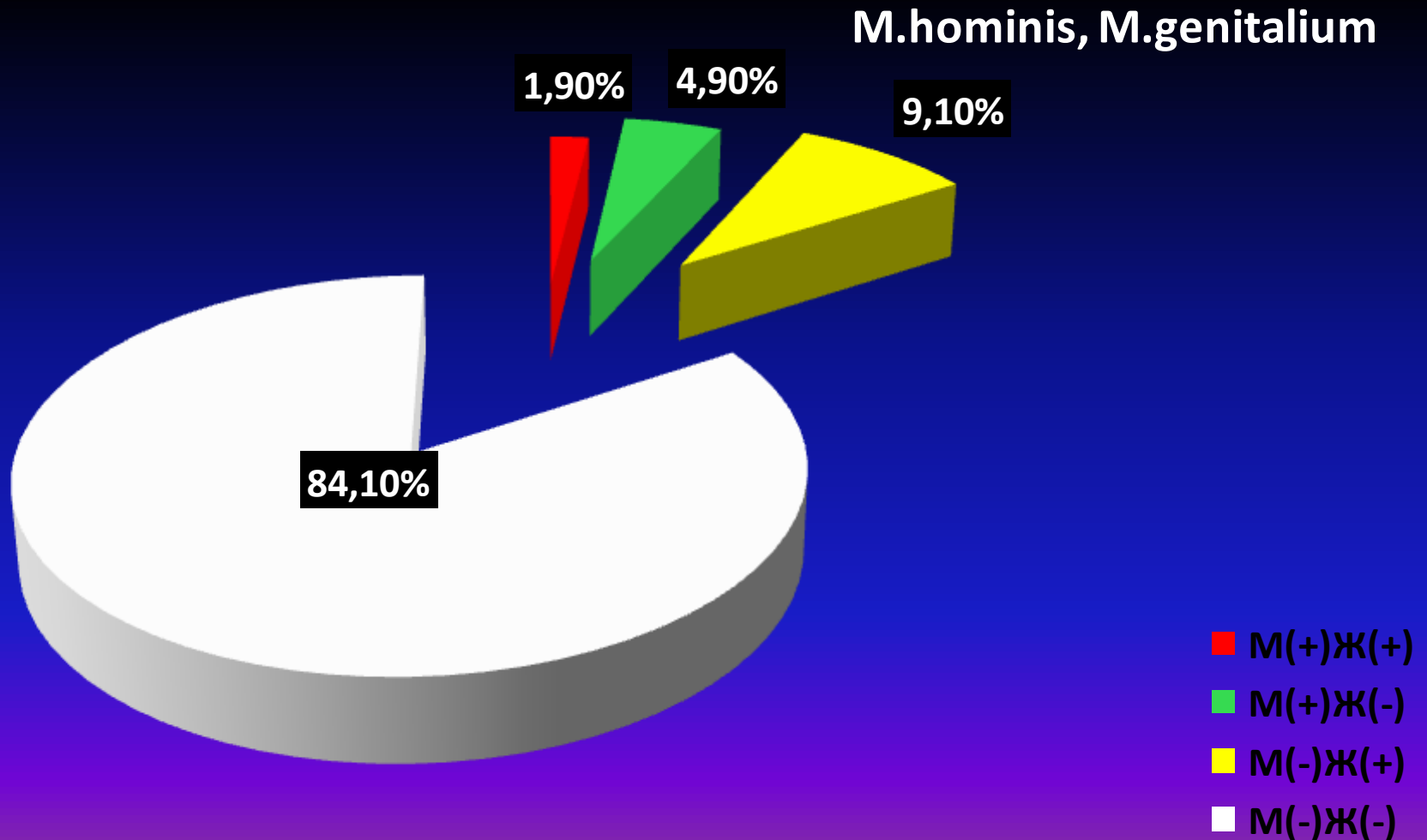
6. Сложность лабораторной диагностики репродуктивно значимых инфекций у половых партнёров – при инфицировании пары нередко инфекция определяется только у одного её представителя; однако результативность лечения пары зависит от эффективности лечения каждого из половых партнёров (*Рищук С.В. и др., 2006*).

Различные сочетания хламидийной инфекции в парах (n=264)

Ch.trachomatis

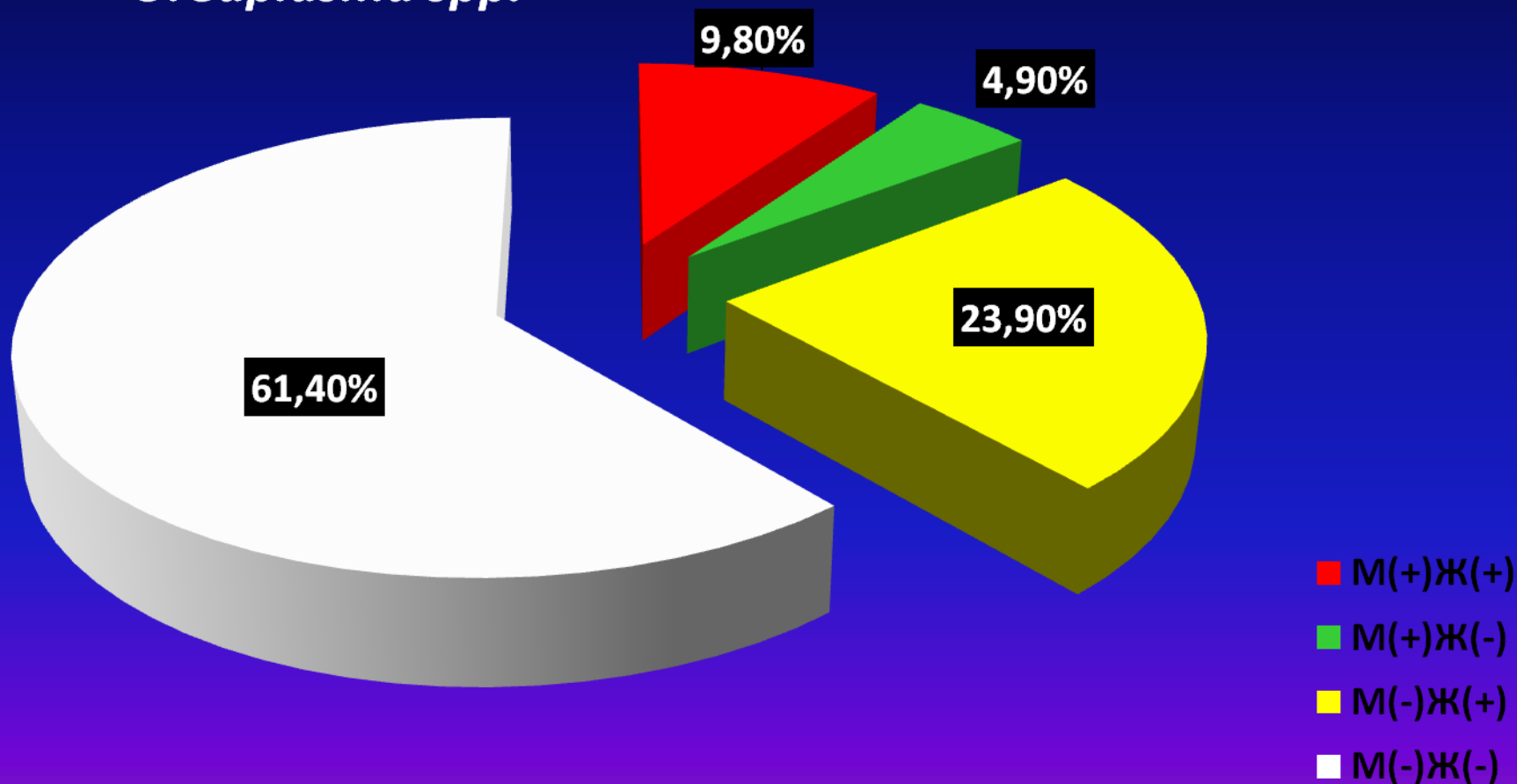


Различные сочетания микоплазменной инфекции в парах (n=264)



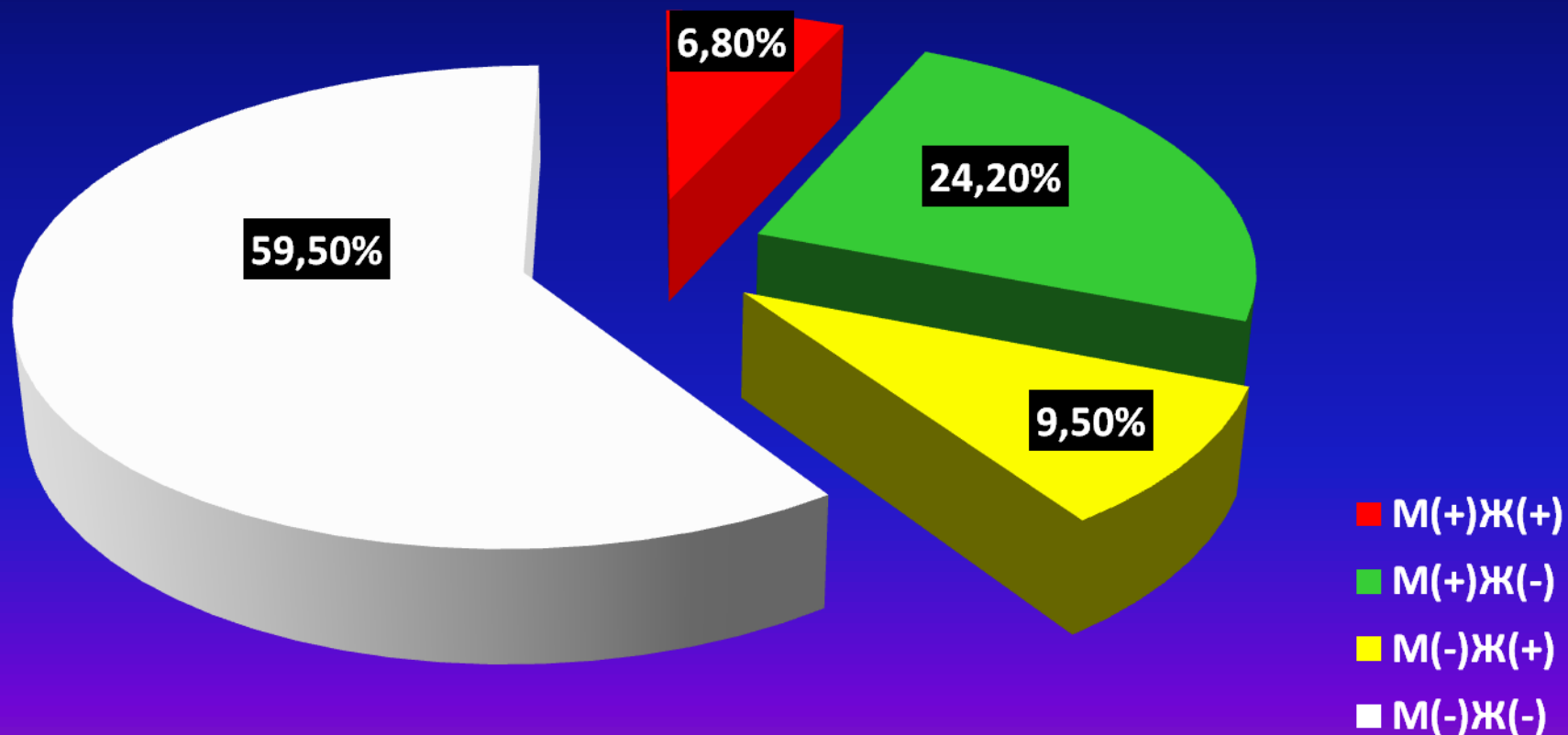
Различные сочетания уреоплазменной инфекции в парах (n=264)

Ureaplasma spp.



Различные сочетания трихомонадной инфекции в парах (n=264)

Trichomonas vaginalis



**Лечение репродуктивно значимых инфекций достаточно сложно и часто не приводит к желаемым результатам по следующим причинам
(Мирский В.Е., Рищук С.В., 2008, 2012)**

- 7. Некорректно и непрофессионально составленные регламентирующие документы по диагностике и лечению репродуктивно значимых инфекций (особенно хламидиоза) приводят к извращённой их диагностике и к их неадекватному лечению.**

Анализ случаев с неудачными попытками ЭКО на примере 52 семейных пар, предварительно обследованных (до проведения ЭКО) по утверждённым диагностическим стандартам

Патология у пар после неудачных попыток ЭКО, выявленная в результате применения оптимизированных диагностических подходов		Показатели
Выявление репродуктивно значимой инфекционной патологии в различных сочетаниях		у 36 - 69,2% пар
из них:	хламидийная инфекция	у 41,9%
	трихомонадная инфекция	у 25,6%
	микоуреаплазменная инфекция	у 32,6%
Эндокринная патология: аутоиммунный тиреоидит, скрытый аденогенитальный синдром и гиперпролактинемия в различных сочетаниях		у 5 (9,6%) пар
Сочетанная инфекционно-эндокринная патология		у 7 (13,5%) пар
Причину неудач ЭКО выявить не удалось (возможно, имели место генетические дефекты, отвечающие за эмбриогенез)		у 4 (7,7%) пар



Российское общество
дерматовенерологов
и косметологов

**ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯМИ,
ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ,
И УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва
2012

ВВЕДЕНИЕ

Клинические рекомендации по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями разработаны Экспертным советом Российского общества дерматовенерологов и косметологов, в состав которого вошли ведущие специалисты: дерматовенерологи, акушеры-гинекологи, урологи, представляющие федеральные специализированные медицинские учреждения, кафедры кожных и венерических болезней медицинских вузов и территориальные специализированные медицинские учреждения Российской Федерации.

Рекомендации обсуждены на рабочей сессии Экспертного совета в марте 2012 года.

Состав Экспертного совета Российского общества дерматовенерологов и косметологов

Председатель:

Кубанова Анна Алексеевна, Президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов, директор Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАМН, профессор.

Члены:

Бакулев А.Л. — д.м.н., профессор, Саратовский государственный медицинский университет

Глузмин М.И. — к.м.н., главный врач Краснодарского краевого кожно-венерологического диспансера

Евстигнеева Н.П. — д.м.н., профессор, Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии (Екатеринбург)

Заславский Д.В. — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Иванов А.М. — д.м.н., профессор, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург)

Кубанов А.А. — д.м.н., профессор, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии (Москва)

Кузнецова Ю.Н. — к.м.н., Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии (Екатеринбург)

Кунгуров Н.В. — д.м.н., профессор, Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии (Екатеринбург)

Малова И.О. — д.м.н., профессор, Иркутский государственный медицинский университет

Минуллин И.К. — главный врач Республиканского клинического кожно-венерологического диспансера Республики Татарстан

Охлопков В.А. — д.м.н., профессор, Омская государственная медицинская академия

Перламутров Ю.Н. — д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет

Рахматулина М.Р. — д.м.н., доцент, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии (Москва)

Ротанов С.В. — д.м.н., доцент, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии (Москва)

Савичева А.М. — д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург)

Соколовский Е.В. — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

Фриго Н.В. — д.м.н., Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии (Москва)

Чеботарев В.В. — д.м.н., профессор, Ставропольская государственная медицинская академия

В работе Экспертного совета РОДВК принимали участие ведущие эксперты в области гинекологии:

Адамян Л.В. — главный специалист по акушерству и гинекологии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАМН, профессор, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва).

Аполихина И.А. — д.м.н., профессор, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва).

В работе Экспертного совета РОДВК принимали участие ведущие эксперты в области урологии:

Пушкарь Д.Ю. — главный уролог Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет

Зайцев А.В. — д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет

Общие принципы обследования и лечения пациентов с ИППП и урогенитальными инфекциями

ПОЛУЧЕНИЕ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

При сборе анамнеза выясняют:

- предполагаемый источник инфицирования пациента;
- предполагаемый регион инфицирования (для гонококковой инфекции);
- время, прошедшее с момента сексуального контакта с предполагаемым источником инфицирования до появления субъективных симптомов;
- количество половых партнеров и результаты их обследования;
- формы практикуемых сексуальных контактов;
- результаты обследования половых партнеров;
- данные акушерско-гинекологического, урологического и полового анамнеза;
- наличие ИППП в анамнезе и в настоящее время;
- особенности алергоанаамнеза;
- наличие соматических заболеваний (гинекологических заболеваний, эндокринопатий, заболеваний желудочно-кишечного тракта и других);
- данные о приеме лекарственных препаратов (антибактериальных, цитостатиков, кортикостероидов, противовирусных и антимикотических) в течение последних 3 месяцев;
- соблюдение правил личной и половой гигиены;
- применение и методы контрацепции.

ПОКАЗАНИЯ К ОБСЛЕДОВАНИЮ НА ИППП

- клинические и/или лабораторные признаки воспалительного процесса органов урогенитального тракта;
- предгравидарное обследование половых партнеров;
- обследование женщин во время беременности;
- предстоящие оперативные (инвазивные) манипуляции на органах малого таза;
- перинатальные потери и бесплодие в анамнезе;
- половой контакт с партнером больным ИППП;
- сексуальное насилие.

При неустановленном источнике инфицирования рекомендуется провести повторное серологическое обследование: на сифилис через 3 месяца, на ВИЧ, гепатиты В и С — через 3–6–9 месяцев.

Мужчины**Субъективные симптомы:**

- эпидидимит: болезненность в области придатка яичка и паховой области, чаще односторонняя, дизурия, слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала, диспареуния;
- эпидидимоорхит: слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала, дизурия, боль в промежности с иррадиацией в область прямой кишки, в нижней части живота, в области мошонки; боль может распространяться на семенной канатик, паховый канал, область поясницы, крестца;
- простатит, сопутствующий уретриту: боль в промежности и в нижней части живота с иррадиацией в область прямой кишки, дизурия.

Объективные симптомы:

- эпидидимоорхит: при пальпации определяется увеличенный, плотный и болезненный придаток яичка;
- простатит, сопутствующий уретриту: при пальпации определяется болезненная, уплотненная предстательная железа.

У лиц обоего пола — хламидийное поражение парауретральных желез

Субъективные симптомы:

- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- болезненность в области выводных протоков парауретральных желез.

Объективные симптомы:

- наличие плотных болезненных образований величиной с просыпанное зерно в области выводных протоков парауретральных желез.

Хламидийные инфекции, передаваемые половым путем, другой локализации (А 56.8)

Реактивный артрит — асептическое воспаление синовиальной оболочки сустава, связок и фасций. Заболевание может протекать в виде уретроокуло-синовиального синдрома, который классически проявляется в виде триады: уретрит, конъюнктивит, артрит. Синдром может протекать с поражением кожи и слизистых (кератодермия, цирцинарный баланопостит, изъязвления полости рта), а также с симптомами поражения сердечно-сосудистой, нервной системы и патологии почек. При реактивном артрите в порядке убывания страдают следующие суставы: коленный, голеностопный, плюснефаланговый, пальцев стоп, тазобедренный, плечевой, локтевой и другие. Заболевание чаще протекает в виде моноартрита. Средняя продолжительность первого эпизода 4–6 месяцев. Реактивный артрит протекает волнообразно: в 50% случаев через различные интервалы времени происходят рецидивы заболевания. У 20% больных наблюдаются различные энтезопатии:

наиболее часто страдает ахиллово сухожилие и плантарная фасция, вызывая нарушения ходьбы.

При диссеминированной хламидийной инфекции у пациентов обоего пола могут развиваться пневмония, перигепатит, перитонит.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Верификация диагноза гонококковой инфекции базируется на результатах лабораторных исследований с помощью одного из методов:

- молекулярно-биологических, направленных на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *C. trachomatis*, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации. Чувствительность методов составляет 98–100%, специфичность — 100%. На чувствительность исследования могут влиять различные ингибирующие факторы, вследствие которых возможны ложноотрицательные результаты. Ввиду высокой чувствительности методы предъявляют высокие требования к организации и режиму работы лаборатории для исключения контаминации клинического материала;
- выделения *C. trachomatis* в культуре клеток. Метод не рекомендуется применять в рутинных исследованиях и для установления этиологии бесплодия.

Другие методы лабораторных исследований, в том числе прямая иммунофлюоресценция (ПИФ), иммуноферментный анализ (ИФА) для обнаружения антител к *C. trachomatis*, микроскопический и морфологический методы недопустимо использовать для диагностики хламидийной инфекции.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Симптомы хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта — уретрит и цервицит — не являются специфичными, что диктует необходимость проведения лабораторных исследований для исключения других урогенитальных заболеваний, обусловленных патогенными (*N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*) и условно-патогенными микроорганизмами (грибами рода *Candida*, генитальными микоплазмами и микроорганизмами, ассоциированными с бактериальным вагинозом) и вирусами (вирусом простого герпеса).

Дифференциальный диагноз хламидийного эпидидимоорхита проводят с водянкой, туберкулезным или сифилитическим эпидидимоорхитом, опухолью органов мошонки, с перекрутом ножки яичка и др.

Дифференциальный диагноз хламидийной инфекции верхних отделов половой системы женщин проводят с внематочной беременностью, эндометриозом, осложненной кистой яичника, заболеваниями органов брюшной полости (панкреатитом, холециститом и др.).

Результаты наших многолетних исследований (СПБГМА им. Мечникова, СЗГМУ им. Мечникова, Северо-западный институт андрологии)

Обследовано 802 пациента, из них 509 мужского пола и 293 женского пола, обратившихся за медицинской помощью в связи с проблемами репродуктивной системы.

Методы:

❑ ДНК *Chlamydia trachomatis* определяли в эякуляте и образцах из уретры у мужчин и в вагинальных образцах и образцах из цервикального канала у женщин методом ПЦР на тест-системах ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва).

❑ Исследование иммунного ответа проводилось с помощью иммуноферментных тест-систем ИммуноКомб, производства Orgenics Ltd., Франция-Израиль:

- Выявление видоспецифичных IgA антител к *C.trachomatis* проводилось с помощью ImmunoComb *Chlamydia trachomatis* Monovalent IgA.
- Дифференцированное выявление видоспецифичных IgG антител к *C. trachomatis* и *C. pneumoniae* проводилось с помощью ImmunoComb *Chlamydia* Bivalent IgG.
- Секреторные IgA антитела к *C.trachomatis* в эякуляте у мужчин определяли на ИФА тест-системах ImmunoComb *Chlamydia trachomatis* Monovalent IgA.

Эти тест-системы позволяют проводить определение видоспецифичных антител к хламидиям с использованием фосфатазно-щелочного конъюгата.

Сопоставление полученных лабораторных тестов с клиническими проблемами

Мужчины	Женщины
Бесплодие в паре (первичное и вторичное).	Бесплодие в паре (первичное и вторичное).
Различные варианты патоспермии (олиго-, астено-, тератоспермия в различных сочетаниях, гиоспермия, гемоспермия).	Неудачи при проведении ЭКО (отсутствие приживления оплодотворённой яйцеклетки, аборт на раннем сроке беременности).
Хронические воспалительные процессы в органах мочеполовой системы (простатит, уретрит, везикулит, орхит, эпидидимит).	Наличие отягощённого акушерского анамнеза – ОАА (самопроизвольные выкидыши и несостоявшиеся выкидыши).
Эректильно-эякуляторная дисфункция.	Наличие отягощённого гинекологического анамнеза – ОГА (внематочная беременность и резекция яичников).
Неудачи при проведении ЭКО (отсутствие приживления оплодотворённой яйцеклетки, аборт на раннем сроке беременности).	НМЦ (альгодисменорея, метроррагии, менорагии, аменорея, олигоменорея).
Неудачи при проведении ЭКО (отсутствие приживления оплодотворённой яйцеклетки, аборт на раннем сроке беременности).	Хронические воспалительные процессы в малом тазу в сочетании или без спаечного процесса.
	Бактериальный вагиноз.
	Хронические воспалительные заболевания мочевыделительной системы (циститы, МКБ, пиелонефриты, периодически возникающие дизурии невыясненной этиологии).

Сравнение результатов серологических тестов по хламидиозу на т/с Orgenics и Вектор Бест у мужчин (n=121)

Тест-системы	т/с Orgenics-Биоград		
т/с Вектор Бест		+	--
	+	3	0
	--	54 (95%)	64

Сравнение результатов серологических тестов по хламидиозу на т/с Orgenics и Вектор Бест у женщин (n=67)

Тест-системы	т/с Orgenics-Биоград		
т/с Вектор Бест		+	--
	+	3	0
	--	30 (91%)	34

Корреляции лабораторных тестов с клиническими проблемами у женщин

- 1.** При хронизации хламидийной инфекции обнаружение возбудителя в ПЦР имеет место в редких случаях и не коррелирует ни с одной клинической ситуацией.
- 2.** Определение специфических противохламидийных иммуноглобулинов в сыворотке крови на т/с Вектор-Бест (Россия) с использованием конъюгата с пероксидазой хрена не коррелирует ни с одной клинической ситуацией.
- 3.** Определение специфических противохламидийных иммуноглобулинов в биоматериалах в т/с с использованием фосфатазно-щелочного конъюгата (Европейские системы):
 - Сочетание IgG к *C.trachomatis* и IgA к *C.trachomatis* у женщин наиболее часто встречается при **хронических воспалительных и спаечных процессах в малом тазу, при бактериальном вагинозе, а также при хронических воспалительных процессах в органах мочевыделительной системы.**

Корреляции лабораторных тестов с клиническими проблемами у мужчин

- 1.** При хронизации хламидийной инфекции обнаружение возбудителя в ПЦР имеет место в редких случаях и не коррелирует ни с одной клинической ситуацией.
- 2.** Определение специфических противохламидийных иммуноглобулинов в сыворотке крови на т/с Вектор-Бест (Россия) с использованием конъюгата с пероксидазой хрена не коррелирует ни с одной клинической ситуацией.
- 3.** Определение специфических противохламидийных иммуноглобулинов в биоматериалах в т/с с использованием фосфатазно-щелочного конъюгата (Европейские системы):
 - Установлена связь между неудачным ЭКО и наличием изолированных IgA к *C. trachomatis* в сыворотке без IgA в эякуляте у мужчин.
 - Отягощённый акушерский и гинекологический анамнез у женщин коррелирует с сочетанием IgA к *C. trachomatis* в сыворотке и IgA к *C. trachomatis* в эякуляте у мужчин – их половых партнёров (этот феномен можно объяснить особенностями патогена и иммунных реакций у партнёров на данный возбудитель, а также неблагоприятным сочетанием IgA к *C. trachomatis* в сыворотке и IgA к *C. trachomatis* в эякуляте у мужчин в плане возникновения данного вида осложнений у женщин – их половых партнёров)
 - Наиболее частым у мужчин при патоспермии является обнаружение IgA к *C. trachomatis* в сыворотке и IgA к *C. trachomatis* в эякуляте.

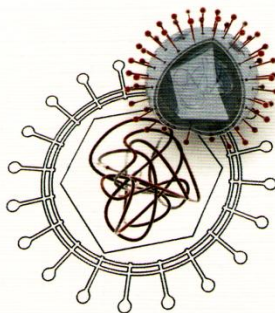
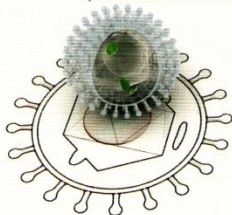
Практическое руководство для врачей, 2006 г.

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГУ НИИ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ ИМ. Д.ОТТА РАМН
ООО «МИКРОБИОМЕД»
ЗАО «БИОГРАД»



БЫСТРЫЕ ПРОСТЫЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ TORCH-КОМПЛЕКСА

(ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ)



Москва 2006

Практическое руководство для врачей, 2006 г.

УДК 615.243

ББК 54-132

ISBN 5-98285-009-8

Практическое руководство для врачей разработано коллективом авторов:

член-корреспондент РАМН, профессор, д.м.н. **Ткаченко С.Б.**, заведующий кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Российской медицинской академии последипломого образования (Москва);

профессор, д.м.н. **Савичева А. М.**, руководитель лаборатории микробиологии ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.Отта РАМН, директор ООО «Микробиомед» (Санкт-Петербург),

к.б.н. **Шипицына Е.В.**, старший научный сотрудник ГУ НИИАГ им. Д.Отта РАМН,

к.б.н. **Шалепо К.В.**, старший научный сотрудник ГУ НИИАГ им. Д.Отта РАМН,

к.х.н. **Дробченко С.Н.**, президент ЗАО «Биоград» (Санкт-Петербург).

Рецензенты:

член-корреспондент РАМН, профессор, д.м.н. **Жебрун А.Б.**, директор ФГУН НИИЭМ имени Пастера Роспотребнадзора;

профессор, д.м.н. **Башмакова М.А.**, ведущий научный сотрудник ГУ НИИАГ им. Д.Отта РАМН.

В основу настоящего руководства положена новая медицинская технология «Быстрые простые методы в диагностике заболеваний TORCH-комплекса», утвержденная Минздравсоцразвития. Технология предназначена для обнаружения специфических антител IgM, IgA, IgG к возбудителям внутриутробных инфекций (токсоплазмоз, краснуха, цитомегалия, хламидиоз, ВИЧ, гепатиты В и С), позволяет дифференцировать фазу и стадию заболевания, избежать перекрестных реакций при обнаружении антител к соответствующему возбудителю и осуществлять контроль за эффективностью проводимой медикаментозной терапии. Неинвазивная унифицированная технология анализа сыворотки, плазмы или цельной крови пациента на широкий спектр врожденных инфекций TORCH-комплекса основана на применении динамического иммуноферментного Быстрого Простого Теста ИммуноКомб, который содержит все необходимые для проведения анализа реагенты, не требует дополнительного оборудования, рассчитан на проведение от 1 до 36

анализов одновременно (время анализа 40 минут) с визуальным или автоматизированным учетом результатов.

В руководстве обобщены данные современной литературы и результаты исследований авторов, касающиеся проблемы диагностики TORCH-комплекса. Рассмотрены основные принципы, методические основы и схемы постановки диагноза.

Руководство предназначено: для врачей-лаборантов, бактериологов, вирусологов, инфекционистов, паразитологов, аллергологов-иммунологов, акушеров-гинекологов, неонатологов, урологов.


Масштаб использования: лечебно-профилактические учреждения стационарного и амбулаторно-поликлинического типа (первичное звено здравоохранения), выездные кабинеты.

Методические рекомендации МЗиСР РФ, 2006

<http://рищук.пф>; <http://rishchuk.ru>; <http://andrologin.spb.ru>

Представительство Министерства здравоохранения и социального развития РФ
и Координационный совет в Северо-Западном федеральном округе
Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального
образования Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова
Государственное учреждение здравоохранения
Санкт-Петербургский городской кожно-венерологический диспансер
ЗАО «Биоград»

«УТВЕРЖДАЮ»
Представитель министерства здравоохранения
и социального развития Российской Федерации
по Северо-Западному Федеральному округу
Академик РАМН
И.В. Щабров
«14» апреля 2006



ДИАГНОСТИКА И УСТАНОВЛЕНИЕ ИЗЛЕЧЕННОСТИ ПОЛОВЫХ ПАР ПО УРОГЕНИТАЛЬНОМУ ХЛАМИДИОЗУ И МИКОПЛАЗМОЗУ

Методические рекомендации

Составители:

Рищук Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, венеролог, эндокринолог, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.

Смирнова Татьяна Сергеевна — кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ, главный дерматовенеролог Санкт-Петербурга, главный врач городского кожно-венерологического диспансера.

Бойцов Алексей Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, главный бактериолог Северо-Западного Федерального округа.

Костючек Дина Фёдоровна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.

Дробченко Светлана Николаевна — кандидат химических наук, президент ЗАО «Биоград»

Рецензент:

Кубась Валентин Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии и микологии СПб МАПО.

Рищук С.В.

Диагностика и установление излеченности половых пар по урогенитальному хламидиозу и микоплазмозу: методические рекомендации // С.В. Рищук [и др.] / под ред. В.Г. Кубася. — СПб, 2006. — 20 с.

Методические рекомендации посвящены совершенствованию диагностических подходов по хламидийной и микоплазменной инфекциям у половых пар. Представлены также алгоритмы установления излеченности пар от указанных сексуально-трансмиссивных заболеваний.

Методические рекомендации предназначены для гинекологов, дерматовенерологов, урологов и микробиологов.

Корреляция бесплодия и других клинических проблем с антихламидийными антителами

A.Idahl, J. Boman, U. Kumlin and J.I. Olofsson^{1,3}. Demonstration of *Chlamydia trachomatis* IgG antibodies in the male partner of the infertile couple is correlated with a reduced likelihood of achieving pregnancy. *Hum. Reprod.* (2004) 19 (5): 1121-1126.

Baud D, Goy G, Jaton K, Osterheld M-C, Blumer S, Borel N, et al. Role of *Chlamydia trachomatis* in miscarriage. *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 17, No. 9, September 2011

Joyee AG, Thyagarajan SP, Vikram Reddy E, Rajendran P, Venkatesan C, Ganapathy M., Diagnostic utility of serologic markers for genital chlamydial infection in STD patients in Chennai, India. *J Assoc Physicians India.* 2007 Nov;55:777-80.

Принципы лечения репродуктивно значимых инфекций

Принципы лечения репродуктивно значимых инфекций (Мирский В.Е., Рищук С.В., 2012)

- ❑ Лечение должно проводиться в специализированных медицинских учреждениях подготовленным врачебным персоналом.**
- ❑ Обязательное лечение обоих половых партнёров при доказанной инфекции у обоих или только у одного из них при наличии хотя бы одного полового контакта пары (в анамнезе) без применения презерватива (Рищук С.В. и др., 2006).**
- ❑ Лечение инфекции проводится у обоих партнёров независимо от её разновидности (носительство или заболевание).**

Принципы лечения репродуктивно значимых инфекций (Мирский В.Е., Рищук С.В., 2012)

- ❑ Соотношение удельного веса общего и местного лечения будет зависеть от выраженности клинических проявлений, которая, в свою очередь, зависит от наличия характерных для той или иной инфекции органных воспалительных очагов.**
- ❑ Продолжительность антибактериальной терапии должна зависеть от разновидности возбудителя, характера микст-инфекции, давности заражения и соответственно от хронизации инфекционного процесса.**
- ❑ Лечение должно быть комплексным с применением антибиотиков непрерывным курсом в максимально допустимых дозах.**

Принципы лечения репродуктивно значимых инфекций (Мирский В.Е., Рищук С.В., 2012)

- Предшествующая антибиотикотерапии иммунотерапия обязательна при доказанной или предполагаемой персистентной хламидийной инфекции.**

Примеры предшествующей назначению антибиотиков иммунотерапии (Гомберг М.А.и др., 2006)

- 1) **полиоксидоний** по 6 мг внутримышечно 1 раз в сутки; первые 2 инъекции ежедневно, затем 3 инъекции через день, остальные 2 раза в неделю, всего на курс 10 инъекций. **После 4-й инъекции** начинают курс антибактериальной терапии;
- 2) **иммуномакс** по 200 МЕ (1 флакон) внутримышечно 1 раз в сутки, 3 инъекции ежедневно, затем перерыв 4 дня и еще 3 ежедневные инъекции, всего на курс 6 инъекций. **После 3-й инъекции** начинают курс антибактериальной терапии;
- 3) **виферон** (интерферон-альфа2b) в виде ректальных суппозиторий в два 5-дневными циклами с интервалом в 2 нед между ними в суммарной дозе 10 млн МЕ на курс;
- 4) **циклоферон** (низкомолекулярный индуктор интерферона) – аналог растительного алкалоида Citrus Grandis, обладающий пролонгированным иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием. Рекомендуется применение антибиотика, начиная **со второй инъекции циклоферона**;

Принципы лечения репродуктивно значимых инфекций (Мирский В.Е., Рищук С.В., 2012)

- При трихомонадно-бактериальных ассоциациях противобактериальному курсу обязательно должен предшествовать антипротозойный.**
- Однако даже при монотрихомонадной инфекции показано применение небольших доз и короткими курсами антибиотиков после противотрихомонадной терапии – для подавления неспецифической бактериальной микрофлоры (главным образом, с кокков и энтеробактерий), обладающей целым комплексом факторов вирулентности и персистенции. Это будет профилактировать вяло текущие воспалительные процессы в органах репродуктивной системы после монотерапии антипротозойными препаратами.**

(Андрейчев В.В., 2011)

**Определение
эффективности лечения
репродуктивно значимых
инфекций**

Эффективность лечения (выздоровление)

1. Клиническое выздоровление

Клиническое выздоровление (*реконвалесценция – от лат. re – снова; convalescentia – выздоровление*) - исчезновение клинических признаков заболевания и восстановление нарушенных функций органов и систем; как правило опережает патоморфологическое восстановление повреждённых органов за счёт значительных компенсаторно-приспособительных возможностей организма.

Клиническое выздоровление полное, при котором все нарушенные в результате заболевания функции организма восстанавливаются (чаще при наступлении санации организма от патогена или его эрадикации).

Клиническое выздоровление неполное, при котором сохраняются остаточные (резидуальные) явления; чаще при отсутствии эрадикации патогена

Эффективность лечения (выздоровление)

2. Этиологическое выздоровление –

санация макроорганизма от возбудителя или эрадикация патогена; как правило, сопровождается клиническим выздоровлением (с отсутствием жалоб)

Методы оценки выздоровления (излеченности)

Клиническое выздоровление определяется с помощью объективных методов (общего физикального обследования, объективной оценки органов и систем, лабораторных и инструментальных исследований); чаще имеет место оценка ликвидации характерных воспалительных очагов в органах репродуктивной системы; происходит исчезновение жалоб.

Этиологическое выздоровление определяется лабораторными тестами; при этом учитываются различные варианты нахождения возбудителя в женской репродуктивной системе.

Различные варианты нахождения возбудителя в женской репродуктивной системе

	Вагина	Шейка матки	Полость матки	Придатки	Примечания
Вариант 1					Чаще острый процесс
Вариант 2					Чаще острый процесс
Вариант 3					Чаще острый процесс
Вариант 4					Чаще хронический процесс
Вариант 5					Чаще хронический процесс
Вариант 6					Чаще хронический процесс
Вариант 7					Чаще хронический процесс

Красным цветом обозначена эковиша с патогеном

Различные варианты нахождения возбудителя в мужской репродуктивной системе

	Уретра	Предстательная железа	Семенные пузырьки	Придатки яичек и яички	Примечания
Вариант 1					Чаще острый процесс
Вариант 2					Чаще хронический процесс
Вариант 3					Чаще хронический процесс
Вариант 4					Чаще хронический процесс
Вариант 5					Чаще хронический процесс
Вариант 6					Чаще хронический процесс
Вариант 7					Чаще хронический процесс


Красным цветом обозначена экониша с патогеном

Лабораторные тесты, применение которых предпочтительно при установлении излеченности от репродуктивно значимых инфекций

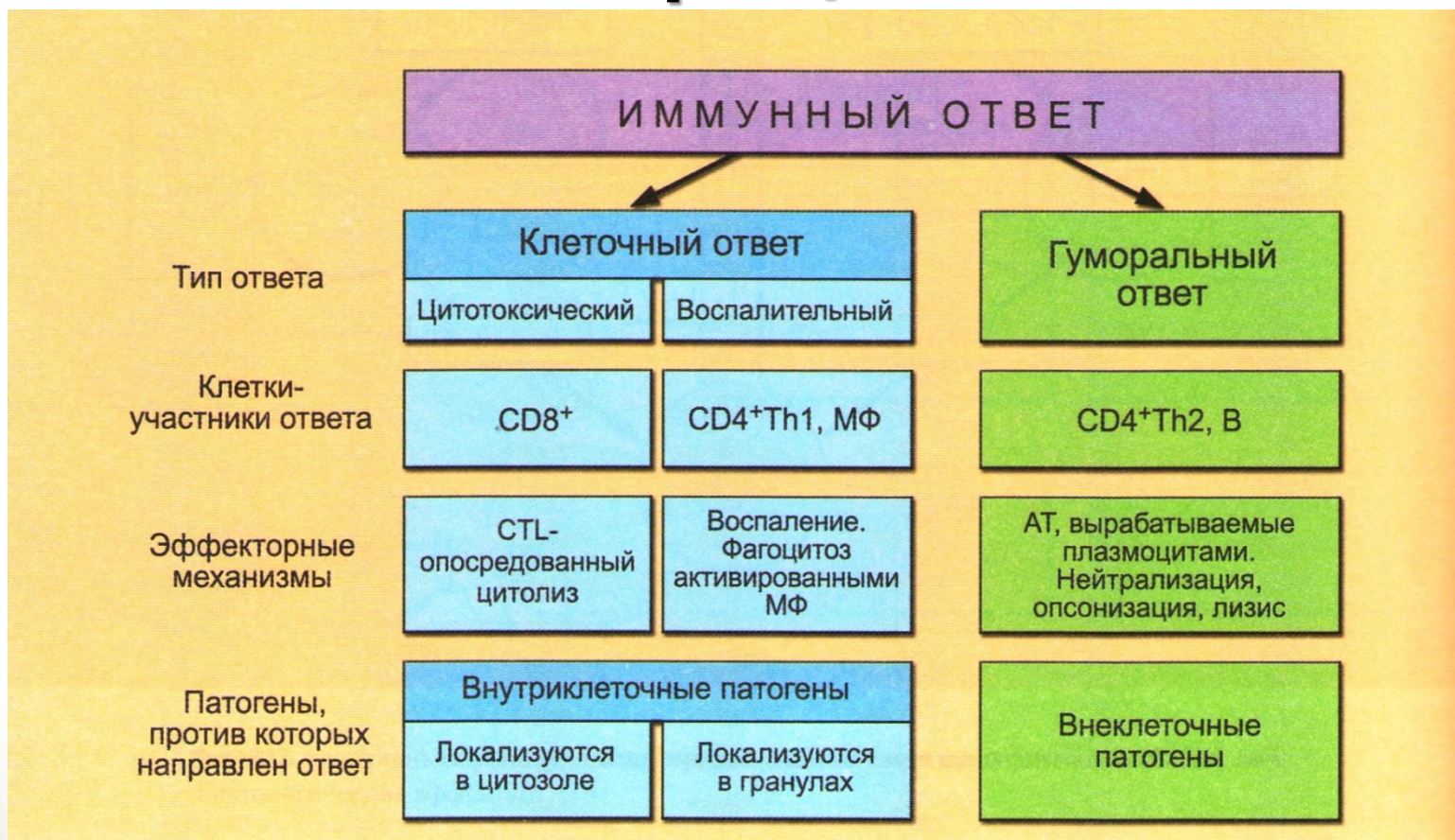
 Прямые (PCR, real-time PCR, культуральный):

предпочтительные при *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium**, *Neisseria gonorrhoeae*.

!!! Косвенные (серологические) тесты не эффективны из-за слабой иммуногенности патогенов или ложно (+) результатов.

 Косвенные (серологические): предпочтительны при восходящей хламидийной инфекции т.к. имеет место достаточная иммуногенность патогена.

Однако эффективность применения косвенных методов зависит от варианта иммунного ответа при хламидийной инфекции



Типы иммунного ответа и их назначение

Отрицательные стороны прямых и косвенных методов

Прямые методы

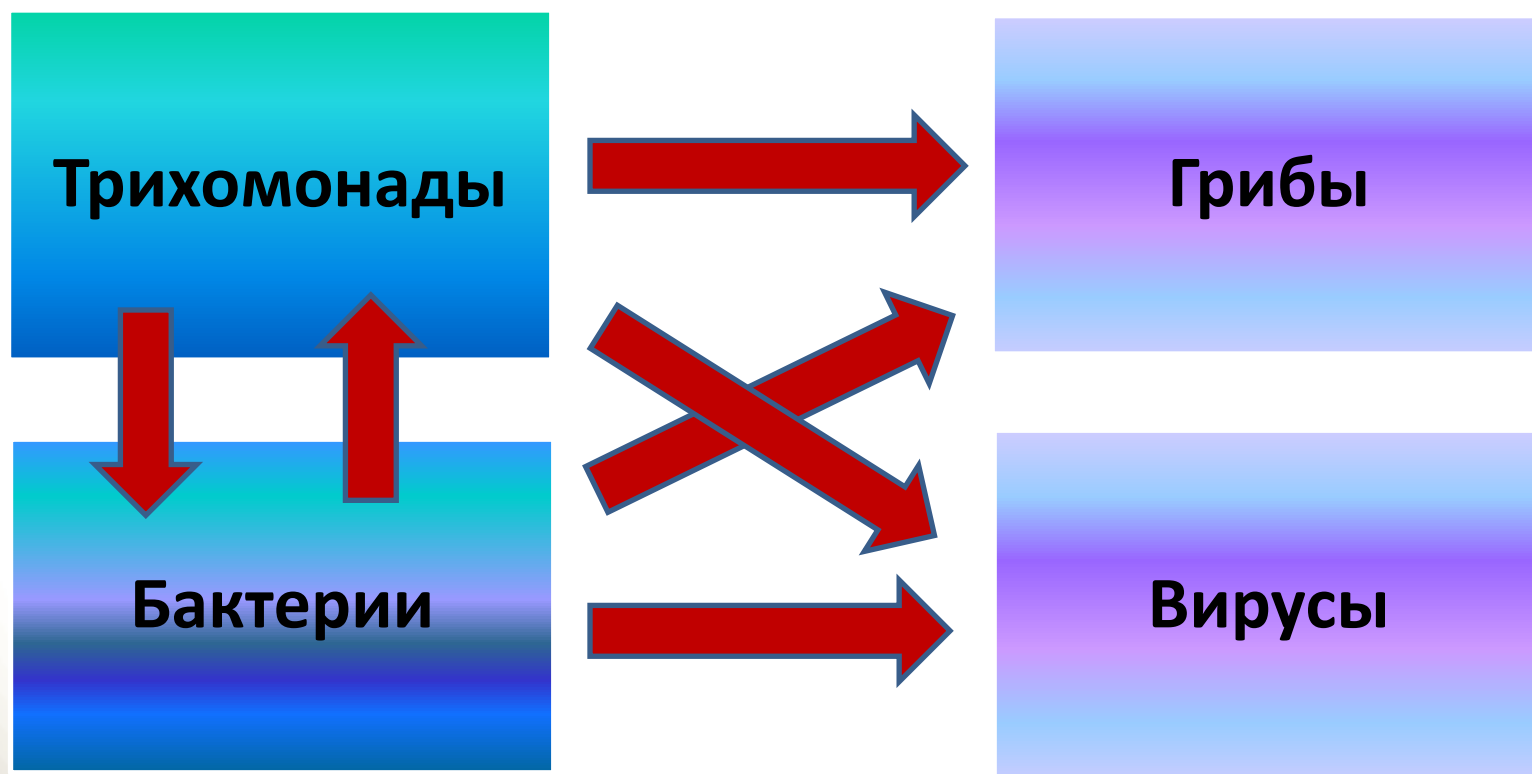
❖ Не всегда адекватно отражают истинную картину эрадикации патогенов из-за их недоступности для взятия на исследование (при восходящей инфекции).

Косвенные методы (серология)

❖ Негативация растянута во времени и не всегда может свидетельствовать об эрадикации (особенно IgA). Она может быть и при снижении обсеменённости половых путей патогеном (переход в латентную персистентную форму)

Варианты повышения вероятности обнаружения возбудителя после лечения

1. Провокации – воздействие любых факторов, снижающих иммунитет и способствующих накоплению патогена. **Неадекватное лечение** – лучшая провокация с учётом срока инкубации.



Но! Этот вариант провокации не работает при хламидийной инфекции!

❖ Любая неадекватная терапия может привести к появлению или увеличению персистентных форм хламидий.

❖ Тогда мы долгие годы можем не выявлять патогены - особенно прямыми методами (PCR), которые неоправданно так абсолютизированы в официальных регламентирующих пособиях.



Варианты повышения вероятности обнаружения возбудителя после лечения

2. Реинфекция у партнёра в результате повторного заражения после начала половой жизни пары без барьерных методов защиты.

В этом случае отслеживается инфекционный процесс в динамике после лечения (около 3-х месяцев и более).

В этом случае **прямые методы** (PCR и культуральный) – методы выбора при любой инфекции.

Рищук С.В. Диагностика и установление излеченности половых пар по урогенитальному хламидиозу и микоплазмозу / С.В. Рищук, Т.С. Смирнова, Д.Ф. Костючек, А.Г. Бойцов, С.Н. Дробченко // Методические рекомендации для врачей по Северо-Западному региону России. – СПб., 2006. – 25 с.

Таким образом

1. Ни один из регламентированных методов (в т.ч. PCR) не доказывает эрадикацию хламидий после лечения из-за:

- ❖ недоступности патогена для исследователя при восходящей инфекции;
- ❖ наличия ещё до лечения персистентных форм и/или их получения в результате неадекватного лечения.

! В практическом здравоохранении отсутствуют достоверные тесты, определяющие персистентные формы хламидий (тесты на БТШ и АТ к ним – неспецифичны)

Диагностика персистирующей хламидийной инфекции

- высокий титр сывороточных антител к хламидийному белку Chsp60;
- уменьшение количества МОР хламидий по данным прямой и непрямой иммунофлуоресценции;
- выявление мелковакуолярных цитоплазматических включений (МЦПВ) хламидий в культуре клеток;
- комплексная оценка транскрипции маркеров всех стадий дает ответ о переходе бактерии в персистирующее состояние:
 - отсутствие гена *eiu* - маркера стадии преобразования ЭТ в РТ;
 - генов *Ftsk*, сигма-факторов 28 и 66, *YgeD* - контролирующих деление клеток хламидий;
 - генов *60srp*, *15srp*, *crp*, *hstA*, *hstB* – отвечающих за появление зрелых инфекционных ЭТ.

Таким образом

2. Микоплазмы и трихомонады: после использования прямых методов с большой вероятностью можно говорить об эрадикации патогенов на сроках 3-4 недели и 7-8 недель после окончания антибиотиков.

Какие методы из прямых предпочтительны?

у мужчин

	PCR* (ур+эякулят)	Посев (ур+эякулят)
M.hominis	+	+
Ureaplasma spp.	+	+
M.genitalium	+	--
Neisseria gon.	+	+
Trichomonas vag	±	+

у женщин

	PCR (ц.к.+ваг)	Посев (ц.к.+ваг)
M.hominis	+	+
Ureaplasma spp.	+	+
M.genitalium	+	--
Neisseria gon.	+	+
Trichomonas vag	±	+

*** Проблема - затруднительное
выделение ДНК патогенов из
богатого липидами эякулята
(большие потери)**

Выводы:

- 1.Эффективность терапии репродуктивно значимых инфекций зависит от характера одного патогена или микст-инфекции, кратности и адекватности предшествующего лечения, хронизации инфекции, адекватности доз этиотропных препаратов и продолжительности терапии.**
- 2.Оценка клинической излеченности от инфекций может быть эффективной, но недостаточной для решения репродуктивных проблем**
- 3.Оценка этиологической излеченности (доказательство санации от возбудителя или эрадикации) весьма затруднительно из-за недоступности многих патогенов для применения прямых методов, слабой иммуногенности и отсутствия специфических антител в сыворотке крови, а если они присутствуют, то их негативация растянута во времени даже при удачном завершении терапии.**

Спасибо за внимание

