

**Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И.И. Мечникова
Г.Санкт-Петербург**



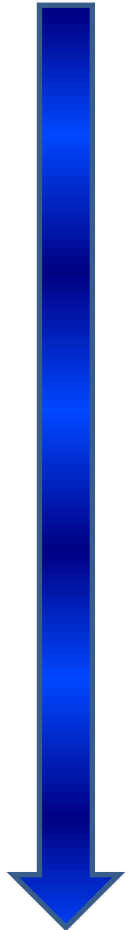
**«Клинико-лабораторные
критерии излеченности
половых пар от репродуктивно
значимых инфекций»**

**д.м.н. профессор
Рищук Сергей Владимирович**

Репродуктивно значимая половая инфекция



Экзогенная половая инфекция (распределение по условной патогенности – по убыванию)



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

Эндогенная микрофлора, микробиота, или эндогенный микробиоценоз

1. Постоянная (автохтонная, резидентная)

**а) облигатная = обязательная,
основная, индигенная (90-80%)**

**б) факультативная = необязательная,
дополнительная – условные патогены
(10-20%)**

2. Транзиторная (аллохтонная, случайная) - <1%

Эндогенная постоянная облигатная микробиота вагины

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)	Условная патогенность
<u>Факультативные анаэробы</u>		
<i>Lactobacillus spp.</i>	50-90/71-100	--
<u>Облигатные анаэробы</u>		
<i>Lactobacillus spp.</i>	29-60/5-30	--
<i>Bifidobacterium spp.</i>	5-15/12	--

Эндогенная постоянная факультативная микробиота вагины

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)	Условная патогенность
<u>Факультативные анаэробы</u>		
<i>Staphylococcus spp.</i>	0-65/62	+
<i>Corynebacterium spp.</i>	0-60/30-40	+
<i>Atopobium spp.</i>	?	+
<i>Streptococcus spp.</i>	10-59/30-40	+
<i>Enterococcus spp.</i>	0-27	+
<i>G. vaginalis</i>	17-43/6-60	+
<i>Enterobacteriaceae</i>	6-15/5-30	+
<i>Ureaplasma spp.</i>	0-54/6-7	+
<i>Mycoplasma hominis</i>	2-15	+

Эндогенная постоянная факультативная микробиота вагины

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)	Условная патогенность
<u>Облигатные анаэробы</u>		
<i>Peptostreptococcus spp</i>	14-28/80-88	+
<i>Eubacterium spp.</i>	0-36	+
<i>Bacteroides spp.</i>	4-80/9-13	+
<i>Fusobacterium spp.</i>	0-23/14-40	+/--
<i>Veillonella spp.</i>	9-29/11-14	+/--
<i>Propionibacterium spp.</i>	0-14/25	+
<i>Clostridium spp.</i>	5-18/10-25	+

Эндогенная постоянная факультативная микробиота вагины

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)	Условная патогенность
<u>Облигатные анаэробы (продолжение)</u>		
<i>Prevotella spp.</i>	60	+
<i>Porphyromonas spp.</i>	31	+
<i>Mobiluncus spp.</i>	30-90	+
<u>Грибы</u>	13-16/15-20	+

Эндогенная постоянная факультативная микробиота урогенитального тракта у здоровых мужчин

Эякулят здоровых мужчин	%
Micrococcus spp.	59,3
Streptococcus spp. (Streptococcus agalactiae, Streptococcus sanguis)	31,7
Corynebacterium spp.	74,0
Enterococcus spp. (Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis)	8,9
Staphylococcus spp. (коагулазоотрицательные): Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus capitis, Staphylococcus haemolyticus.	97,0
Enterobacteriaceae (Enterobacter coli, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae)	4,7
Анаэробные и микроаэрофильные бактерии (Fusobacterium nucleatum, Bacteroides dictasonis, Eggerthella lenta)	16,0
Candida spp.	8

Organism	Number of cases (%)		Mean bacterial count log ₁₀ cfu/mL, Mean (±SE)	
	Healthy men	CPS	Healthy men	CPS
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0 (0)	16 (26.67)	–	3.8 (0.3)
<i>S. haemolyticus</i>	12 (25)	13 (21.67)	3.3 (0.3)	3.5 (0.7)
<i>S. saprophyticus</i>	0 (0)	11 (18.3)	–	3.5 (0.3)
<i>S. capitis</i>	12 (25)	0 (0)	3.3 (0.3)	–
<i>S. hominis</i>	24 (50)	14 (23.3)	3.5 (0.4)	3.5 (0.3)
<i>S. aureus</i>	0 (0)	4 (6.67)	–	3.5 (0.7)
<i>Corynebacterium genitalium</i>	40 (83.3)	9 (15)	4.4 (0.3)	3.3 (0.5)
<i>C. pseudogenitalium</i>	8 (16.7)	1 (1.67)	3.5 (0.5)	3.3
<i>C. equi</i>	0 (0)	7 (11.67)	–	3.8 (0.8)
<i>C. seminale</i>	0 (0)	5 (8.33)	–	3.8 (1.2)
<i>C. xerosis</i>	0 (0)	4 (6.67)	–	3.5 (0.5)
<i>Lactobacillus</i> spp.	28 (58.3)	20 (33.3)	3.5 (0.5)	3.1 (0.2)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0 (0)	24 (40)	–	3.8 (0.9)
<i>Streptococcus</i> spp.	16 (33.3)	20 (33.3)	3.5 (0.5)	3.6 (0.5)
<i>Micrococcus</i> spp.	32 (66.7)	14 (23.3)	3.3 (0.2)	3.5 (1.2)
<i>Escherichia coli</i>	0 (0)	18 (30)	–	4.4 (0.9)
<i>Enterobacter</i> spp.	0 (0)	4 (6.67)	–	4.8 (0.3)

Bacterial isolates from seminal fluid of healthy men (n=48) and patients with chronic prostatitis syndrome (CPS) (n=60)

[Ivanov IB](#), [Kuzmin MD](#),
[Gritsenko VA](#).

Microflora of the seminal fluid of healthy men and men suffering from chronic prostatitis syndrome.

[Int J Androl](#). 2009 Oct;
32(5):462-7.

Взаимодействие экзо- и эндогенной инфекций

Экзогенная инфекция

- *Chlamydia trachomatis*
- *Trichomonas vaginalis*
- *Mycoplasma genitalium*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Herpes simplex 1*
и 2 типа
- *Mycoplasma hominis*
- *Ureaplasma species*

Эндогенная
постоянная
(резидентная)
микробиота

Облигатная

Факультативная



Результат взаимодействия возбудителей половой экзоинфекции с эндогенной микробиотой

- ❑ **Формирование дисбиоза в биотопах репродуктивной системы**
- ❑ **Формирование характерных воспалительных очагов, которое зависит от:**
 - ❖ **вида экзогенного патогена и его тропности к эпителию**
 - ❖ **участия представителей «модифицированной» факультативной микробиоты (вариант смешанной инфекции)**
- ❑ **Формирование осложнений**

Дисбиоз

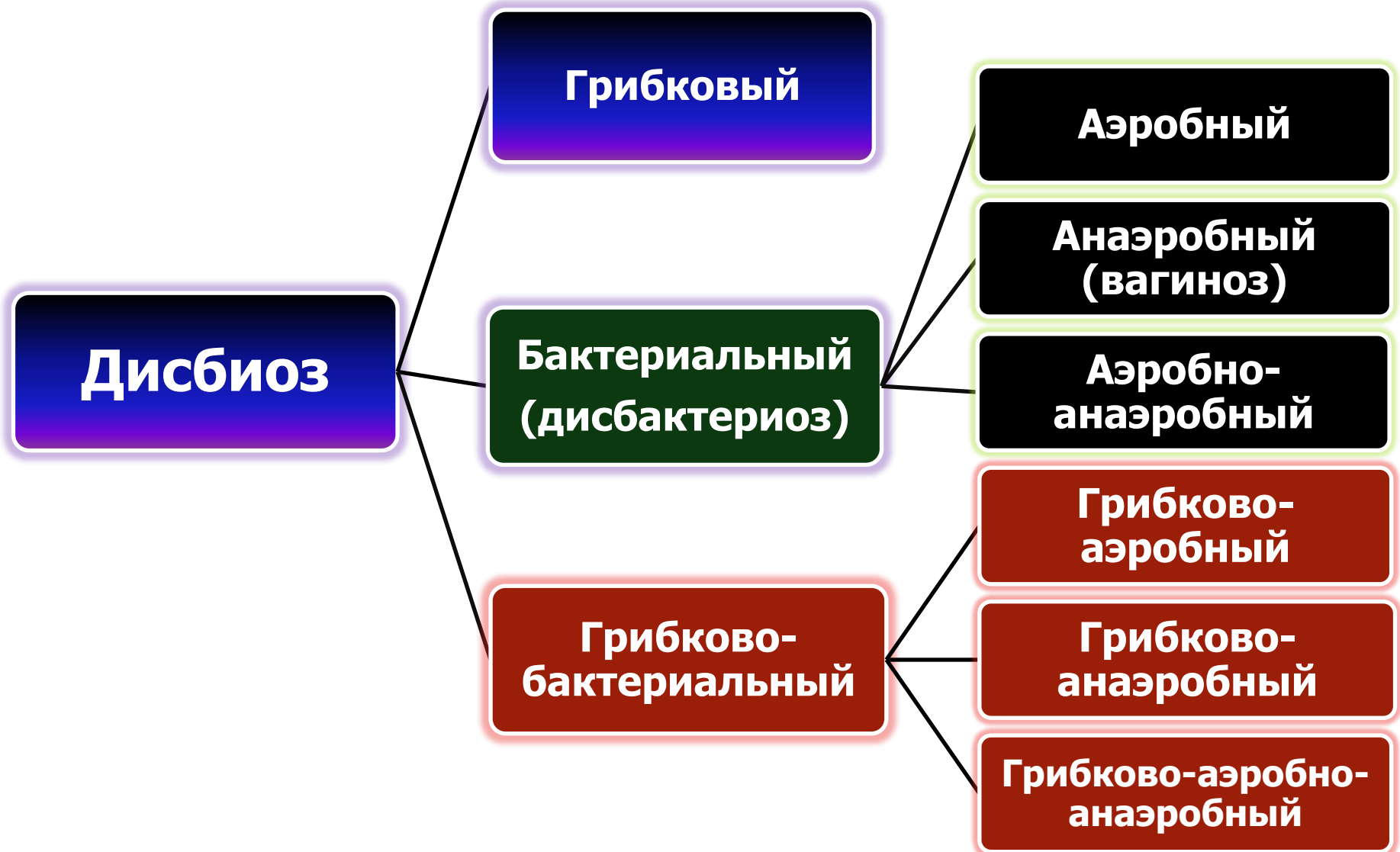
Бактериальный
(дисбактериоз)

Грибковый



- ❑ Понятие **«дисбиоза»** намного шире, чем **«дисбактериоза»**.
- ❑ **Дисбактериоз** характеризует нарушение качественного и количественного состава бактериальной микрофлоры.
- ❑ **Дисбиоз** включает нарушения, касающиеся не только бактериальной микрофлоры, но и других представителей микробиоценоза (грибов, вирусов, простейших).

Варианты дисбиоза влагалища



**Доказано частое сочетание
репродуктивно значимых
инфекций (хламидийной,
микоплазменной, трихомонадной)
и анаэробного дисбактериоза
вагины (бактериального
вагиноза)**

[Van der Meijden W.I. et al., 1988; Martius J. et al., 1988; Krohn M.A. et al., 1989; Henry-Suchet J., 1993; Arroyo R., Alderete J.F., 1995; Mardh P.A. et al., 1997; Купа Е.Ф., 2001; Назарова Е.К., 2003; Рищук С.В., Костючек Д.Ф., 2005; Рищук С.В., 2006]

Бактериальный дисбиоз (дисбактериоз) урогенитального тракта у мужчин

□ Уменьшение количества бактерий:

➤ *Micrococcus spp.*

➤ *Staphylococcus spp.*

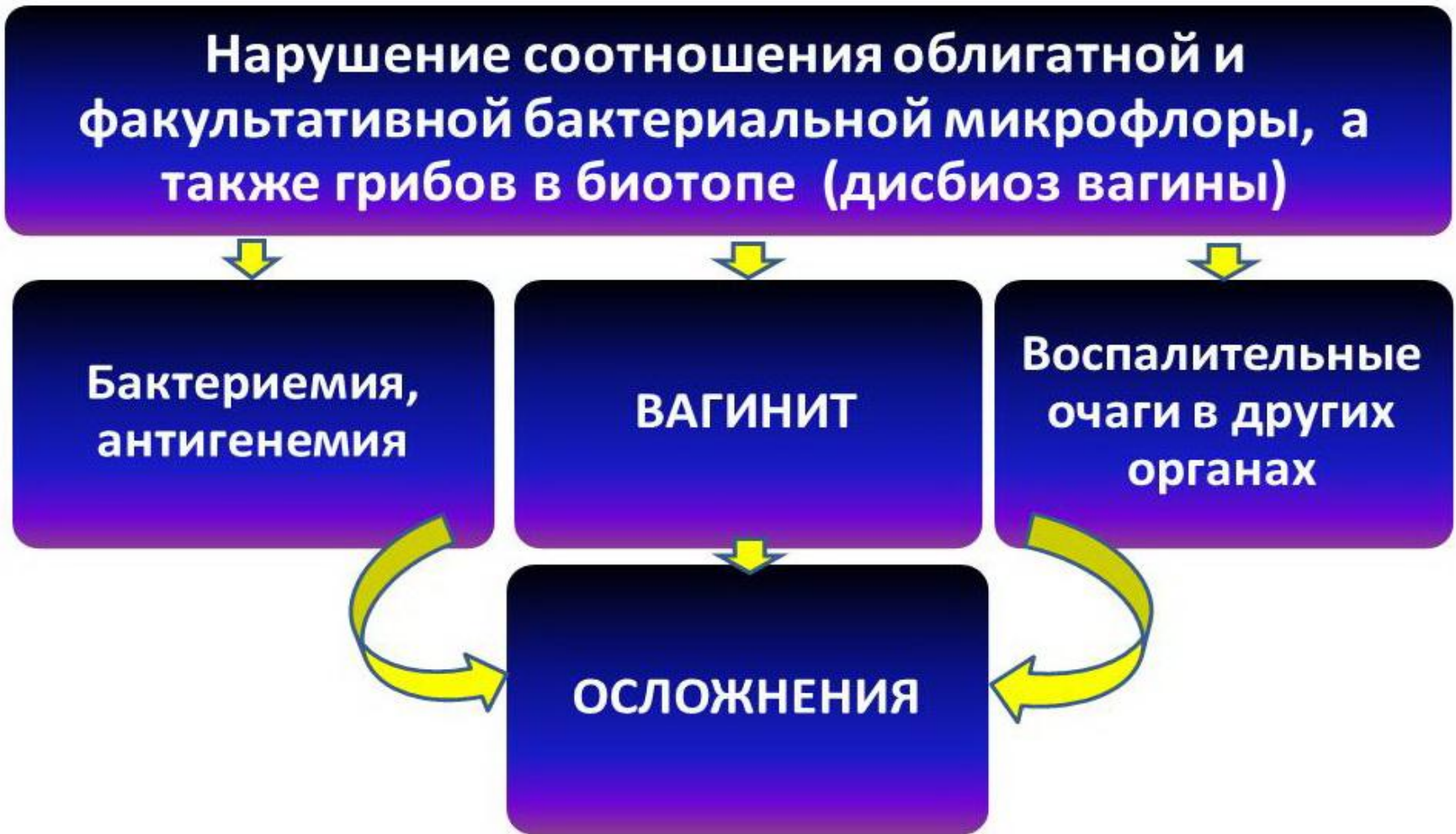
(коагулазоотрицательных)

➤ *Corynebacterium spp.*

□ Увеличение количества других факультативных представителей эндогенной микробиоты

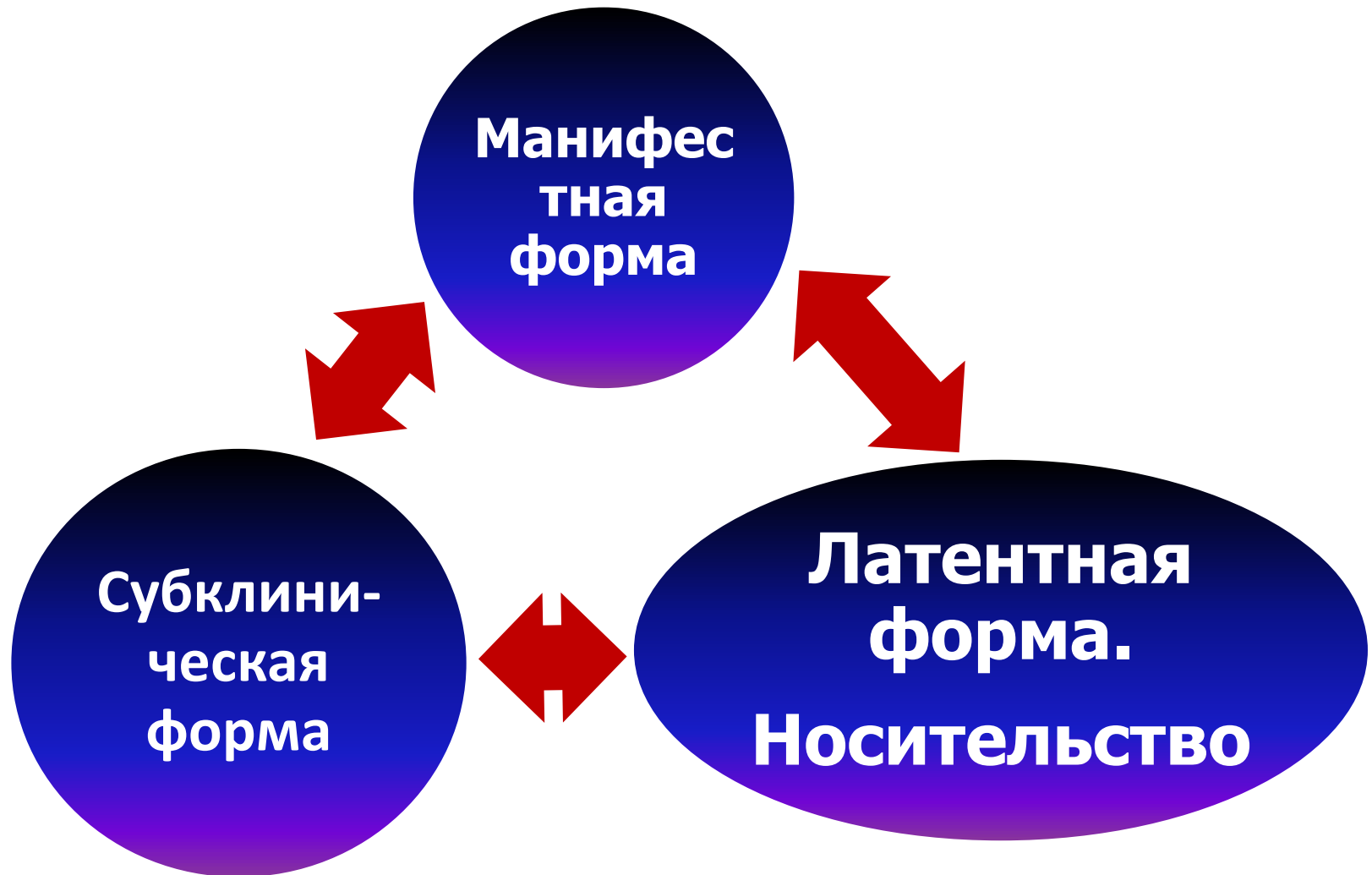
(в т.ч. *anaerococcus*)

Этапность формирования эндогенной бактериальной инфекции у женщин



- ❖ местная негенерализованная эндогенная инфекция
- ❖ генерализованная эндогенная инфекция

Клинические формы персистентной экзогенной инфекции



**Излеченность
или
выздоровление**

Выздоровление

- Клиническое
- Этиологическое

Клиническое выздоровление

Включает:

- **Коррекцию дисбиоза**
- **Ликвидацию воспалительных очагов в органах мочеполовой системы**
- **Ликвидацию воспалительных очагов в органах других систем**
- **Ликвидацию осложнений**

Клиническое выздоровление:

❖ Полное

все нарушенные в результате заболевания функции организма восстанавливаются - чаще при наступлении санации организма от патогена или его эрадикации

❖ Неполное

сохраняются остаточные (резидуальные) явления - чаще при отсутствии санации или эрадикации патогена

N	Выявляемый показатель
1	общая бактериальная масса
2	нормофлора – <i>Lactobacillus</i> spp.* /ВК
3	<i>Enterobacteriaceae</i>
4	<i>Streptococcus</i> spp.
5	<i>Staphylococcus</i> spp..
6	<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.
7	<i>Eubacterium</i> spp.
8	<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.
9	<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.
10	<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.
11	<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp.
12	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
13	<i>Atopobium vaginae</i>
14	<i>Mycoplasma (hominis +genitalium)</i>
15	<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>
16	<i>Candida</i> spp./контроль взятия материала

Оценка дисбиоза влагалища (Фемофлор 16)

Оценка воспалительных очагов

Комплекс, включающий:

**лабораторные тесты
(микроскопия)**

инструментальные методы

Характерные воспалительные очаги в органах репродуктивной системы у половых партнёров

Патоген	Женщины	Мужчины
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Уретрит, цистит, цервицит, эндометрит, сальпингит, проктит, периаппендицит, бартолинит, перигепатит, конъюнктивит, венерическая лимфогранулёма.	Уретрит, цистит, везикулит, эпидидимит, орхит, простатит, проктит, конъюнктивит, венерическая лимфогранулёма
<i>Mycoplasma hominis</i>	Уретрит, цервицит, вагинит, сальпингоофорит, эндометрит, пиелонефрит (острый), цистит.	Уретрит (?), простатит (?), пиелонефрит (острый), орхит, эпидидимит, цистит

Характерные воспалительные очаги в органах репродуктивной системы у половых партнёров

Патоген	Женщины	Мужчины
<i>Ureaplasma species</i>	Уретрит, цистит, вагинит, сальпингоофорит, МКБ, эндометрит (?), цервицит.	Уретрит, простатит, цистит, орхит, эпидидимит, МКБ
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Уретрит, цервицит, эндометрит, сальпингит.	Уретрит, эпидидимит

Характерные воспалительные очаги в органах репродуктивной системы у половых партнёров

Патоген	Женщины	Мужчины
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Уретрит, вагинит, вульвит, вестибулит, эндоцервицит, эндометрит, бартолинит.	Уретрит, простатит, везикулит, эпидидимит, орхит
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Уретрит, вагинит, вульвит, вестибулит, эндометрит, бартолинит, сальпингоофорит, цервицит, проктит	Уретрит, простатит, везикулит, эпидидимит, орхит, деферентит, фуникулит, проктит

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

Эктопическая беременность

Осложнения у женщин

- ❑ 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
- ❑ Неудачи в попытках ЭКО (отсутствие имплантации оплодотворённой яйцеклетки)

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

Этиологическое выздоровление

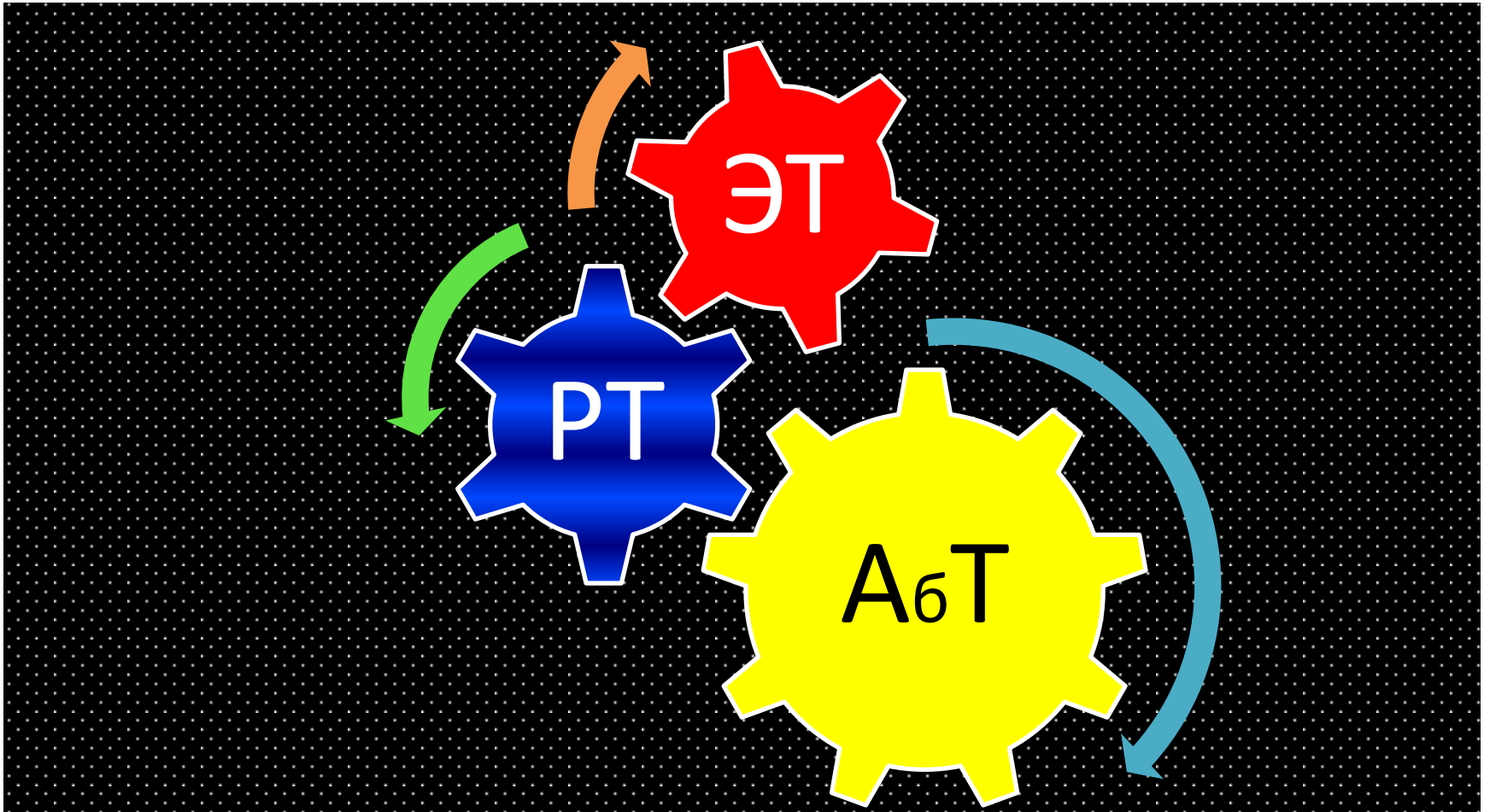
Определяется лабораторными тестами с учётом различных вариантов нахождения возбудителя в женской и мужской репродуктивной системе.

При этом обязательна:

- ❖ санация макроорганизма от возбудителя или эрадикация патогена;**
- ❖ как правило сопровождается полным клиническим выздоровлением (с отсутствием жалоб, дисбиоза и воспалительных очагов)**

**Установление
этиологической
излеченности или
выздоровления от
экзогенных половых
патогенов**

Хламидийная инфекция



При хламидийной инфекции возможно полное клиническое выздоровление, но без санации т.е. без этиологического выздоровления (из-за облигатного внутриклеточного паразитизма патогена в виде аберрантных форм).

При этом возможны:

- **рецидивы в ближайшем будущем из-за активации старых и/или появления новых воспалительных очагов (манифестная или субклиническая форма инфекции)**
- **очаги могут отсутствовать – как проявление латентной формы инфекции**

Оценка этиологической излеченности при хламидийной инфекции весьма невозможна и затруднительна из-за:

- **недоступности хламидий у женщин и мужчин для применения прямых методов;**
- **слабой иммуногенности;**
- **отсутствия специфических антител в сыворотке крови, а если они и определяются, то их негативация нередко растянута во времени и, как правило, не свидетельствует об элиминации возбудителя.**

Варианты обсеменённости хламидиями различных биотопов репродуктивной системы у женщин

Биотопы	Шейка матки	Полость матки	Придатки	Острота процесса
Вариант 1				Чаще острый процесс
Вариант 2				Острый и хронический
Вариант 3				Чаще хронический
Вариант 4				Чаще хронический
Вариант 5				Чаще хронический

Варианты обсеменённости хламидиями различных биотопов репродуктивной системы у мужчин

Биотопы	Уретра	Предстательная железа	Семенные пузырьки	Придатки яичек и яички	Острота процесса
Вариант 1	■				Чаще острый процесс
Вариант 2	■	■			Чаще хронический
Вариант 3		■			Чаще хронический
Вариант 4	■	■	■		Чаще хронический
Вариант 5	■	■	■	■	Чаще хронический
Вариант 6		■	■	■	Чаще хронический
Вариант 7			■	■	Чаще хронический
Вариант 8				■	Чаще хронический

Динамика специфических IgA к хламидиям после лечения

	До лечения	После лечения		
		Через 3 месца	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев
Вариант 1	++	+	--	--
Вариант 2	+	++	+++	+++
Вариант 3	+	++	+	+
Вариант 4	--	+	--	--

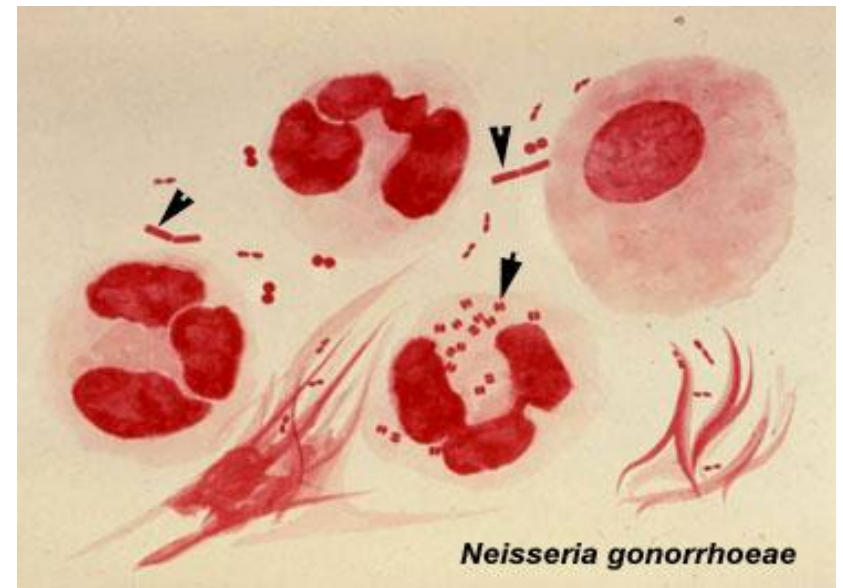
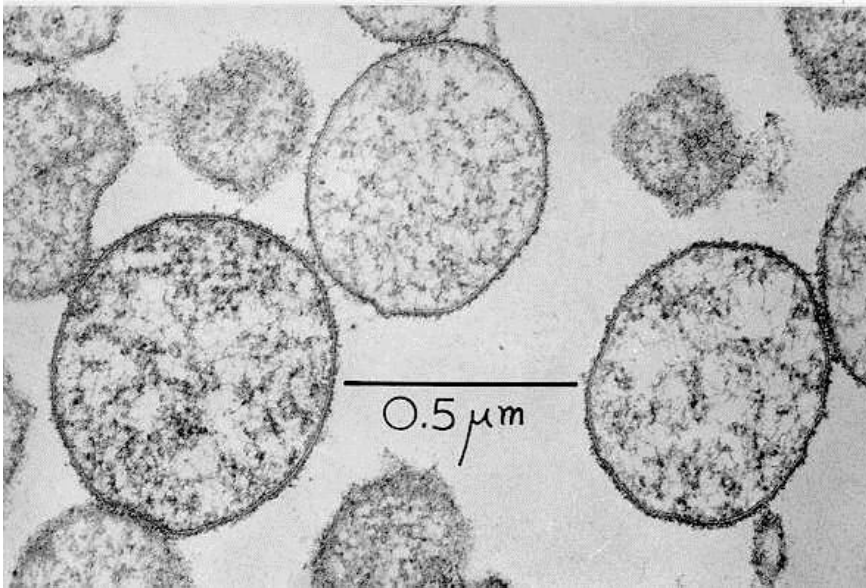
Определение aberrantных форм

- ❑ Сочетание положительной ПЦР (real-time ПЦР) с отрицательной ОТ-ПЦР (и-РНК) и/или NASBA (pРНК)

Однако:

**Результативность этих тестов
зависит от доступности хламидий в
первичных биотопах**

Этиологическая излеченность при микоплазменной и нейссерииальной инфекциях



Варианты обсеменённости микоплазмами и нейссериями различных биотопов репродуктивной системы у женщин

Биотопы	Вагина	Шейка матки	Полость матки	Придатки	Острота процесса
Вариант 1	■	□	□	□	Острый и хронический
Вариант 2	■	■	□	□	Острый и хронический
Вариант 3	■	■	■	□	Чаще хронический
Вариант 4	■	■	■	■	Чаще хронический

Варианты обсеменённости микоплазмами и нейссериями различных биотопов репродуктивной системы у мужчин

Биотопы	Уретра	Предстательная железа	Семенные пузырьки	Придатки яичек и яички	Острота процесса
Вариант 1	■				Чаще острый процесс
Вариант 2	■	■			Чаще хронический
Вариант 3		■			Чаще хронический
Вариант 4	■	■	■		Чаще хронический
Вариант 5	■	■	■	■	Чаще хронический
Вариант 6		■	■	■	Чаще хронический
Вариант 7			■	■	Чаще хронический
Вариант 8				■	Чаще хронический

К чему мы должны стремиться?

- ❑ К санации половых путей женщины и полового партнёра от *Neisseria gonorrhoeae* и *Mycoplasma genitalium*.
- ❑ К санации или «стабилизации» (уменьшение обсеменённости) других микоплазм - *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp. (urealyticum+parvum)*, находящихся в составе факультативной части микробиоты.

Какие тест-системы использовать для контроля излеченности?

**МАНК в изолированной постановке
или в системе «Фемофлор 16»**

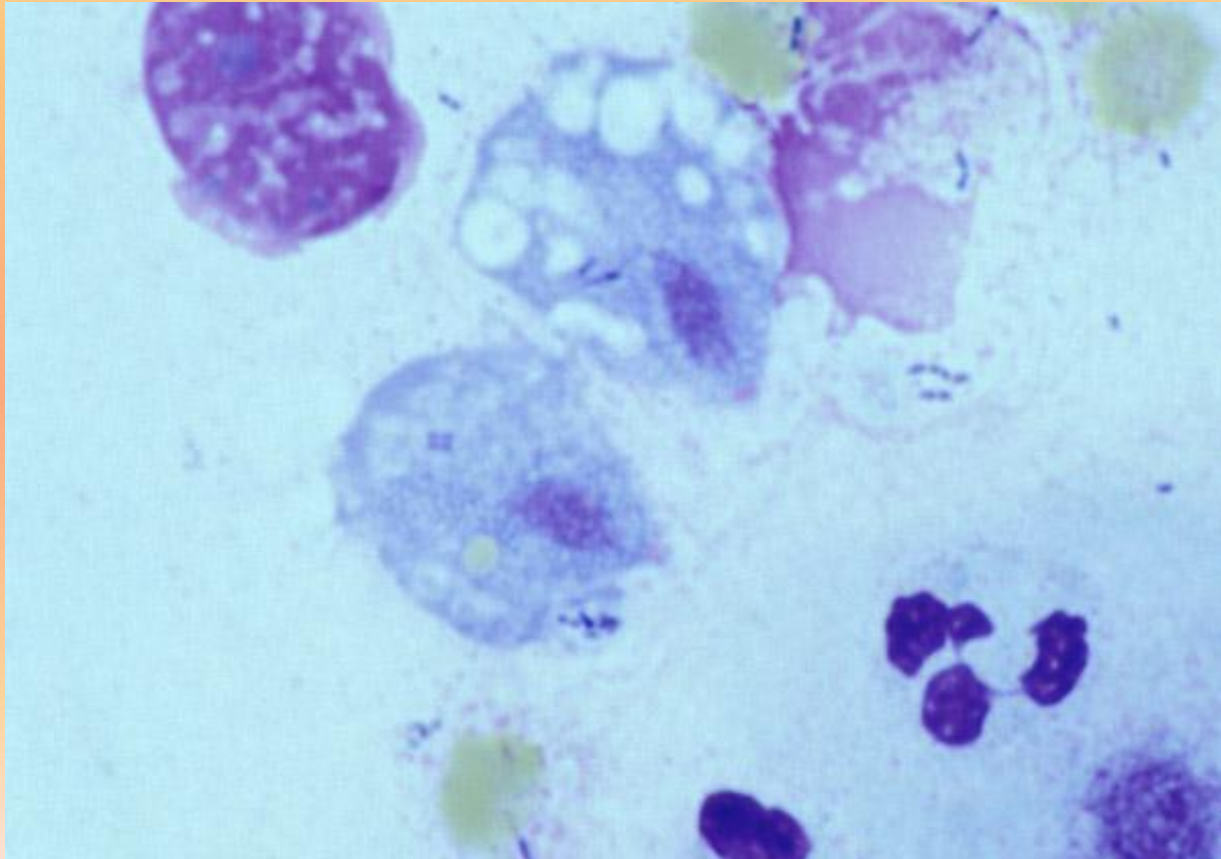
Сроки:

- ❖ **3-4 недели после окончания антибиотиков**
- ❖ **7-8 недель после окончания антибиотиков**

Материал: женщины – ц.к. и вагина

Мужчины: уретра, эякулят

Этиологическая излеченность от трихомонадной инфекции



Варианты обсеменённости трихомонадами различных биотопов репродуктивной системы у женщин

Биотопы	Вагина	Шейка матки	Полость матки	Острота процесса
Вариант 1				Острый и хронический
Вариант 2				Острый и хронический
Вариант 3				Чаще хронический

Варианты обсеменённости трихомонадами различных биотопов репродуктивной системы у мужчин

Биотопы	Уретра	Предстательная железа	Семенные пузырьки	Придатки яичек и яички	Острота процесса
Вариант 1	■				Чаще острый процесс
Вариант 2	■	■			Чаще хронический
Вариант 3		■			Чаще хронический
Вариант 4	■	■	■		Чаще хронический
Вариант 5	■	■	■	■	Чаще хронический
Вариант 6		■	■	■	Чаще хронический
Вариант 7			■	■	Чаще хронический
Вариант 8				■	Чаще хронический

Особенность трихомонад после лечения (формирование носительства)

- ❑ *Trichomonas vaginalis* после применения антибиотиков (особенно группы метронидазола) может приобретать нетипичные (малоподвижные или неподвижные) формы; это будет снижать информативность нативного мазка после смыва.**
- ❑ Кроме того, количество патогена может резко уменьшаться, создавая видимость элиминации возбудителя в применяемых микроскопических тестах.**

Какой материал и какая кратность исследования?

- Через **3-4 недели** после антипротозойной терапии у мужчин в данном случае целесообразно применение метода посевов **эякулята**, включающего экскреты практически со всех желез мочеполовой системы, на жидкие питательные среды; у женщин – посев из **эндоцервикса и вагины**

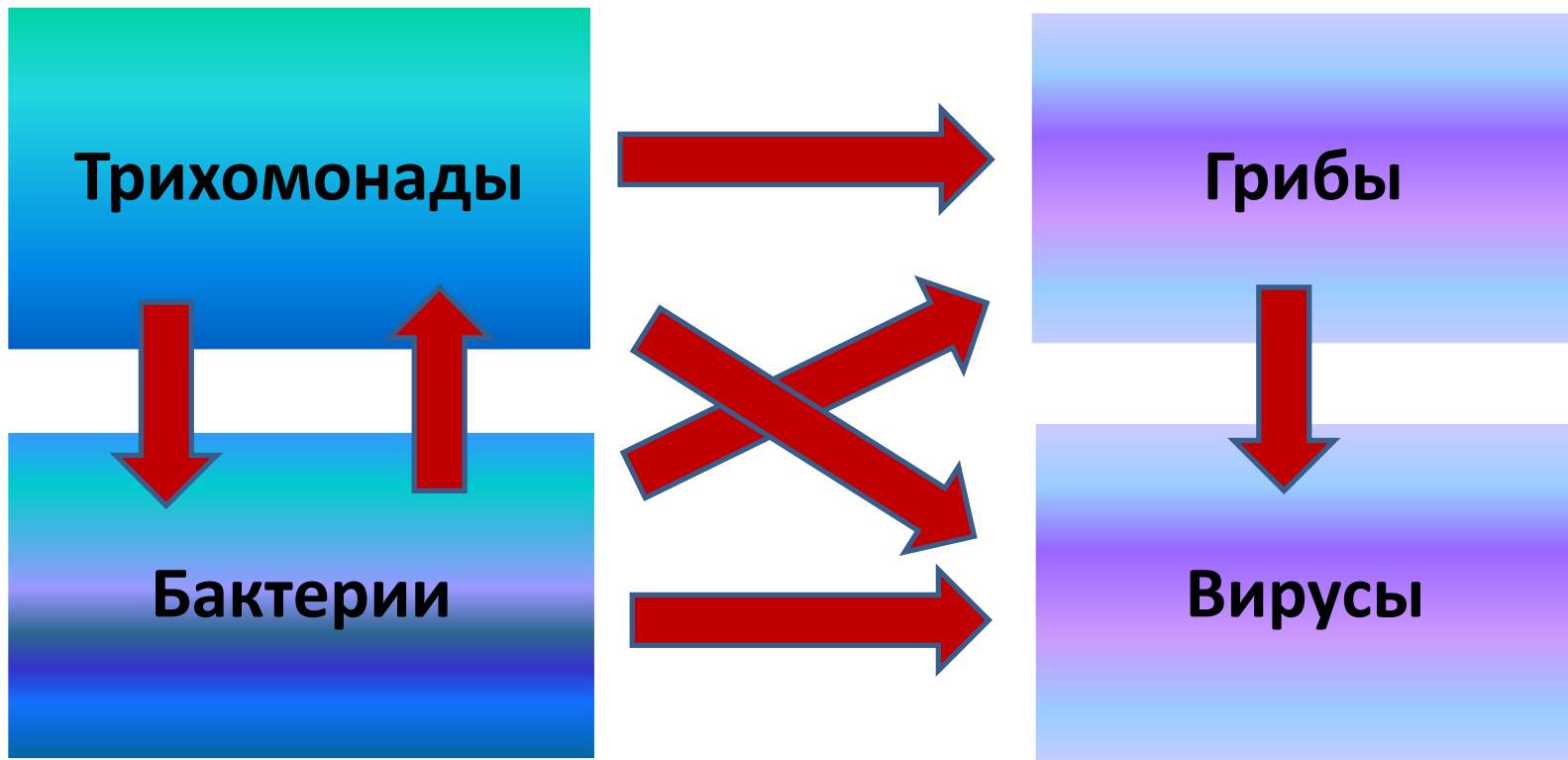
Какой материал и какая кратность исследования?

- ❑ Отсутствие роста на культуральных средах на 3-4 неделях еще не доказывает отсутствие возбудителя; поэтому целесообразно проводить повторный посев эякулята через **7-8 недель** после окончания антипротозойной терапии.

Это оправдано из-за возможности реверсии *Trichomonas vaginalis* из нетипичных в типичные форм, а также вероятности ее накопления в половых путях в течение 7-8 недель из-за выраженного иммуносупрессивного воздействия антипротозойных препаратов.

Повышение вероятности обнаружения возбудителя после лечения

Провокации – воздействие любых факторов, снижающих иммунитет и способствующих накоплению патогена.



Варианты повышения вероятности обнаружения возбудителя после лечения

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

**Информативно применение следующих тестов:
(материал у женщин: из эндоцервикса и вагины;
у мужчины: из уретры и эякулята)**

- ❖ на хламидии, микоплазмы и нейссерии – исследование в ПЦР**
- ❖ на трихомонады – метод посева на жидкую питательную среду**

Диагностика экзогенных половых инфекций

WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus / edited by Magnus Unemo, Ronald Ballard, Catherine Ison [et al]. Printed by the Document Production Services, Geneva, Switzerland. 2013. P. 228.

Рищук С.В. Оптимизация диагностики репродуктивно значимых инфекций у половых пар / С.В. Рищук, Т.А. Душенкова // TERRA MEDICA. 2013. №4. С.20-33.

Диагностика экзогенных половых инфекций

WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus / edited by Magnus Unemo, Ronald Ballard, Catherine Ison [et al]. Printed by the Document Production Services, Geneva, Switzerland. 2013. P. 228.

Рищук С.В. Оптимизация диагностики репродуктивно значимых инфекций у половых пар / С.В. Рищук, Т.А. Душенкова // TERRA MEDICA. 2013. №4. С.20-33.

Излеченность от хламидийной инфекции

Рищук С.В. Способ оценки эффективности лечения хронического урогенитального хламидиоза половых партнёров / С.В. Рищук, Д.Ф. Костючек // Патент на изобретение № 2229720 RU С2 МКИ G01 N33/35. – 2004.

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.