

ВЕСТНИК ПОСЛЕДИПЛОМНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ научно-практический и информационный журнал



Главный редактор:

Э. А. Баткаев

Зам. главного редактора:

Д. В. Рюмин

Члены редакционного совета:

Р. М. Абдрахманов

Ю. С. Бутов

В. Я. Кицак

Е. В. Липова

В. Н. Шеварова

С. В. Батыршина

Ю. П. Евлашко

К. Н. Суворова

Ю. А. Галлямова

Учредитель:

**Организация Содействия
развитию последипломного
медицинского образования,
медицинской науки и практики**

**Журнал зарегистрирован
в Комитете РФ по печати.**

**Свидетельство о регистрации
№ 017 034 от 31.12.97 г.**

**Подписной индекс по каталогу
Роспечати: 80239**

Адрес редакции:

107 076, Москва, ул. Короленко, д. 3,
стр. 2, корп. 2, тел./факс 964-11-52

Допечатная подготовка —

ЗАО Издательство «Пульс»

Верстка — О. К. Макаренко.

Содержание

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

- Э. А. Баткаев Эпидемиология инфекций, передаваемых половым путем 3
- А. Д. Юцковский, Я. А. Юцковская,
Л. Г. Сингур Эпидемиологические аспекты ИППП
в приморском регионе. 6
- М. А. Мозжерова Внедрение ГОСТ-15189 — новый этап
медицинского законодательства по обеспечению качества
лабораторной практики 8
- А.Х. Умаханов, М. Н. Гаджимурадов, Т. А. Темиров Управление
дерматовенерологической службой Дагестана. 10
- Г. Н. Тарасенко Организационные аспекты применения
телемедицины в дерматологии на современном этапе. 11
- М. А. Иванова Л. Ф. Молчанова, Р. М. Загратдинова,
В. А. Мерзляков Механизмы рациональной организации
медицинской помощи больным ИППП, прогноз заболеваемости
и пути повышения репродуктивного здоровья 12
- М. Р. Рахматулина, М. Ю. Васильева О результатах
работы сайта для детей и подростков www.ippp.ru
в период 2005—2008 годы 14
- Е. В. Липова, Ю. Г. Витвицкая Особенности клинического
течения урогенитальных инфекций у женщин
на современном этапе 15
- Н. М. Герасимова, Н. П. Евстигнеева,
Ю. Н. Кузнецова Урогенитальные инфекции как
междисциплинарная проблема. современные подходы
к диагностике и лечению. 16
- Г. А. Дмитриев, И. И. Глазко, В. В. Савенков Ошибки
в лабораторной диагностике ИППП. 19
- Е. В. Липова, Ю. Г. Витвицкая Возможные причины
диагностических ошибок при обследовании женщин
на урогенитальные инфекции. 22
- О. Ф. Серова, Н. В. Зароченцева, Н. С. Меньшикова
Иммунотропная терапия урогенитальных инфекций
у беременных. 23
- Т. Г. Храмова, И. О. Малова Клинико-иммунологическая
характеристика хламидийной инфекции урогенитального
тракта у девочек до 12 лет 27
- Ю. С. Бутов, В. Ю. Васенова, Ф. К. Новик Терапия свежего
и осложненного хламидиоза 29
- Е. В. Липова Инфекция, вызванная микоплазмой,
неуточненная. 29
- И. О. Малова, Т. Г. Храмова, Р. Даирэнчин Клинические
особенности уреамикоплазменной (*Ur. urealyticum*, *M. hominis*)
инфекции урогенитального тракта у женщин репродуктивного
возраста 31

© ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, 2009.

Подписано в печать 10.03.2009 г.

Формат 60×88 1/8. Объем 11 п. л.

Печать офсетная. Бумага офсетная № 1.

Отпечатано в типографии Лига-принт. Тел.: (495) 465 5886.

Заказ

Тираж 2000 экз.

О. Е. Литвин	Изучение роли <i>Mycoplasma Genitalium</i> в развитии патологии урогенитального тракта.	32
М. Р. Рахматулина, И. С. Касаткина	Роль генитальных микоплазм в воспалительных процессах урогенитального тракта у детей	33
В. Е. Колупаев, Е. И. Гиммельфарб, Е. В. Липова	Взаимосвязь концентрации уреа- и микоплазмы и распространения инфекционно-воспалительного процесса урогенитального тракта у женщин	34
В. Е. Колупаев, Е. И. Гиммельфарб, Е. В. Липова	Анализ эффективности количественных и качественных лабораторных методов выявления уреа- и микоплазм	37
В. Е. Колупаев, Е. И. Гиммельфарб, Е. В. Липова	Моделирование зависимости многоочагового инфекционно-воспалительного процесса урогенитального тракта у женщин от выявленных ассоциаций облигатных и условно-патогенных микроорганизмов.	41
И. С. Касаткина	Современные подходы к терапии урогенитальных инфекционных заболеваний, ассоциированных с <i>Ureaplasma Urealyticum</i> и <i>Mycoplasma Hominis</i> , на основании изучения чувствительности к антибиотикам.	45
В. Е. Колупаев, Е. И. Гиммельфарб, Е. В. Липова	Сравнительный анализ эффективности лечения уреа- и микоплазменной инфекции, назначенного на основании определения антибиотикочувствительности микроорганизмов <i>in vitro</i> и эмпирической терапии	45
Е. В. Липова, М. Н. Болдырева, Ю. Г. Витвицкая	Новый способ выявления дисбаланса биоты урогенитального тракта	47
Е. С. Ворошилина, А. А. Кротова, Е. Э. Плотко, Л. В. Хаяутин	Характеристика урогенитального биоценоза у женщин в первом триместре беременности с помощью ПЦР в реальном времени.	48
Г. А. Бажутова	Сравнительная характеристика методов фиксации и окрашивания биологического материала с шейки матки	49
С. И. Роговская, В. Н. Прилепская, Т. Н. Бебнева, Е. А. Межевитинова, Р. А. Иванов, А. В. Солодахин	Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени, ассоциированных с вирусом папилломы человека, препаратом «Генферон»	52
В. Н. Корсунский, А. Б. Брускин, Л. А. Денисов, Р. А. Иванов	Сравнительное изучение фармакокинетики различных лекарственных форм Интерферона-альфа-2b.	53
Е. В. Липова	Урогенитальный кандидоз женщин: диагностика и терапия.	57
В. В. Андрейчев, В. А. Гриценко	Хронический урогенитальный трихомоноз у мужчин как микст-инфекция: лабораторная диагностика и клинико-микробиологические особенности.	62
А. В. Резайкин	Роль комплексного ультразвукового исследования в практике дерматовенеролога.	63
А. А. Камалов, Е. А. Ефремов, С. Д. Дорофеев, Д. А. Охоботов, Я. И. Мельник, Д. А. Бедретдинова	Клинико-иммунологические аспекты хронического бактериального простатита на фоне проведения иммуномодулирующей терапии	65
В. Ф. Коколина, Е. И. Рубец	Эффективность и безопасность применения препарата Генферон-лайт при урогенитальных инфекциях у детей и подростков	66
А. А. Халдин	Эффективность и профиль безопасности Панавира при профилактике рецидивов простого герпеса	67
А. А. Халдин, О. Н. Комратова, Т. Б. Гетия	Возможности индивидуального назначения индукторов интерферона при вторичной профилактике рецидивов простого герпеса (клинико-иммунологическое исследование)	68
Ю. К. Скрипкин, Е. В. Матушевская, Б. И. Негматов	Профилактика развития постгерпетической невралгии у больных опоясывающим герпесом.	71
Л. М. Алимбарова, А. А. Лазаренко, И. Ф. Баринский, Н. Д. Львов	Варианты использования культурального метода в диагностике герпесвирусных инфекций.	72
Л. А. Новикова, Т. М. Бахметьева, О. В. Солопова, А. А. Бахметьев	Показатели заболеваемости венерическими болезнями и ИППП в г. Воронеж за период 1999—2007 гг.	75
З. Г. Фараджев, Л. А. Сулейманова	Клинические особенности генитального герпеса среди женщин г. Баку	77
З. Г. Фараджев, И. А. Гасимова	Комплексное лечение бактериального вагиноза с применением препарата Орнидазол (тиберал) у женщин репродуктивного возраста	80
В. Я. Кицак	«ВПЧ-негативный» и ВПЧ-негативный рак шейки матки: триггерная роль ВПЧ высокого канцерогенного риска и альтернативных этиологических факторов	82
Т. О. Селиванов	Прогноз эффективности лечения варикоцеле в зависимости от уровня ингибина В	84

ИНФОРМАЦИЯ

Кафедра дерматовенерологии и клинической микологии с курсом лабораторной диагностики и лабораторной микологии	Учебно-производственный план на 2009 г.	85
Курс лабораторной диагностики и лабораторной микологии при кафедре дерматовенерологии и клинической микологии	Учебно-производственный план на 2009 год.	86
Правила для авторов.		87

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Э. А. Баткаев,

Кафедра дерматовенерологии и клинической микологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Эпидемиологическая обстановка по инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП) в Российской Федерации усугубившаяся в 90-х годах прошлого века продолжает оставаться чрезвычайно напряженной. Это было обусловлено социально-экономическими преобразованиями, приведшими к остановке ведущих отраслей экономики, безработице, обнищанию населения, падению моральных норм, распространению проституции, наркомании, алкоголизма, что, в свою очередь, вызвало значительное увеличение распространения возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта среди человеческой популяции.

В последнее десятилетие на фоне стабилизации социально-экономической ситуации в стране отмечается существенное снижение регистрируемой заболеваемости ИППП.

В соответствии с международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем МКБ-X (1995 г.), к ИППП отнесены: сифилис, гонорея, хламидиоз, шанкرويد, паховая гранулема, трихомониаз, аногенитальная герпетическая вирусная инфекция, аногенитальные (венерические) бородавки и другие уточненные заболевания (микоплазмоз, бактериальный вагиноз, урогенитальный кандидоз).

В РФ в соответствии с приказом МЗ РФ № 286 от 1993 г. статистический учет включает сифилис, гонорею, трихомониаз, хламидиоз мочеполовой, герпес генитальный и бородавки аногенитальные.

Большое количество осложнений с тяжелыми последствиями такими, как нарушение репродуктив-

ной функции населения и врожденные заболевания у детей, инфицирование плода, а также поражение внутренних органов у больных с частой инвалидизацией определяют ИППП социально-значимыми.

Динамика уровня заболеваемости всеми ИППП в РФ характеризуется значительным его ростом: с 650 случаев на 100 тыс. населения в 1993 г. до 884,6—801,4 случаев в 1996—1998 гг., с последующим снижением до 430,1 случаев в 2007 г., являющимся ниже исходных данных в 1993 г. на 1,5 раза (рис. 1). Однако в структуре заболеваемости ИППП по отдельным нозологиям стали наблюдаться существенные различия, имея порой разнонаправленную динамику (рис. 2). Так, заболеваемость сифилисом с 1993 по 1998 гг. увеличилась в 8,2 раза (33,3 и 276,1 случаев на 100 тыс. населения) с последующим снижением в 4,4 раза в 2007 г. (до 63,0, на 100 тыс. населения), оставаясь еще почти в 2 раза больше, чем в 1993 г.

По сравнению с динамикой роста заболеваемости сифилисом, регистрация гонококковой инфекции имела тенденцию резкого снижения с 230,9 до 60,8 на 100 тыс. населения (1993 и 2007 г. соответственно). Это можно объяснить неполным учетом этой инфекции по стране в целом. Напротив, в этот же срок уровень регистрации мочеполового хламидиоза из года в год нарастал и увеличился за данный период в 2,5 раза (37,1 и 91,1 на 100 тыс. населения в 1993 и 2007 гг. соответственно).

Удельный вес трихомониаза в структуре ИППП продолжает оставаться высоким и равен 41%, несмотря на существенное снижение уровня заболеваемости на 1,8 раза с 327,9 до 186,2 на 100 тыс. населения

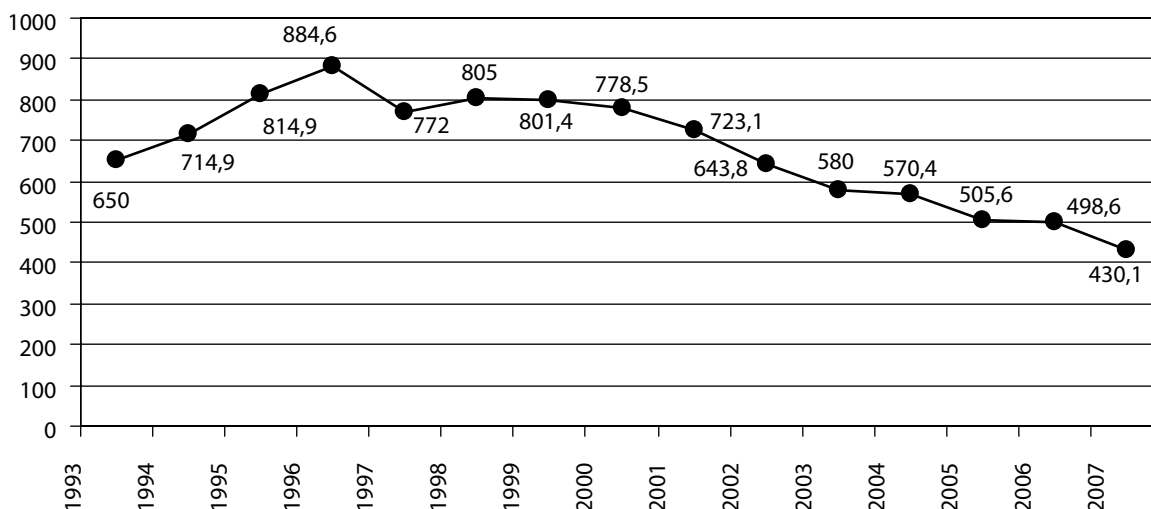


Рис. 1. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем в РФ в 1993—2007 гг. (на 100 тыс. населения)

(в 1993 и 2007 гг. соответственно).

Показатель уровня регистрации заболеваемости вирусными ИППП (генитальным герпесом, аногенитальными бородавками) является крайне низким по сравнению с таковыми данными в странах Европы и США. Так как, в 2007 г. заболеваемость генитальным герпесом составила 22,1 на 100 тыс. населения,

а аногенитальными бородавками — 33,9 на 100 тыс. населения.

Обращает на себя внимание неравномерный уровень заболеваемости ИППП по регионам страны, СНГ и на Европейском континенте в целом. Так, по данным 2000—2001 гг. заболеваемость на 100 тыс. населения сифилисом в РФ была равна 136,0 и колебалась

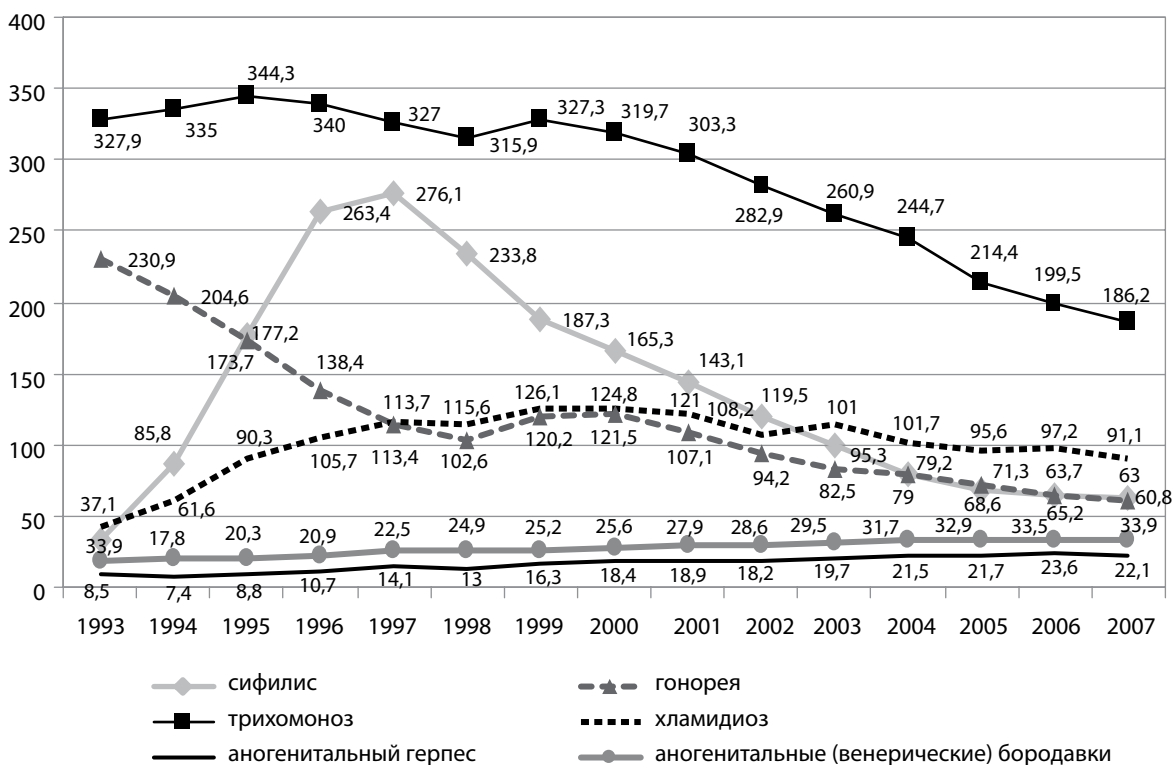


Рис. 2. Уровень регистрируемой заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в России в 1993—2007 годах

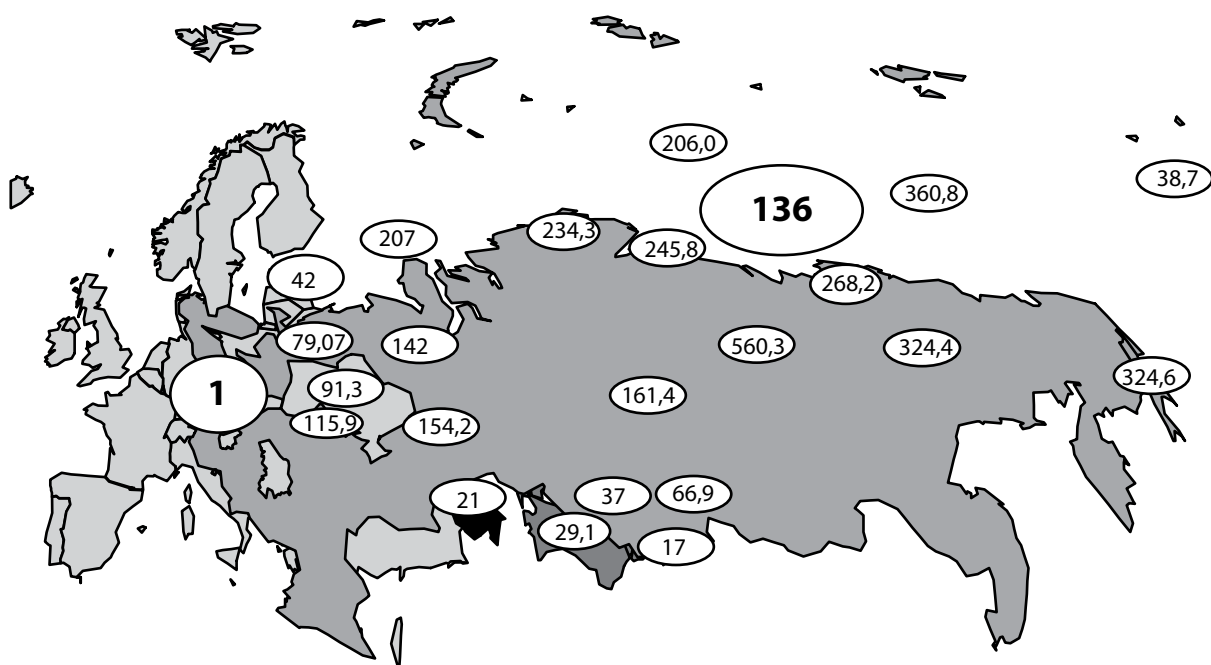


Рис. 3. Incidence of syphilis in the WHO EURO Region 2000/2001, Rate per 100,000 population

от 38,7 — в Магаданской области до 245,0 — в Сибирском федеральном округе, в то время как в западно-европейских странах эта заболеваемость была равна 1,5 случая на 100 тыс. населения (рис. 3). приведенные данные свидетельствуют о чрезвычайной важности мониторинга заболеваемости ИППП во всех регионах страны для разработки профилактических мероприятий.

Частота выявления врожденного сифилиса в стране фактически повторяла динамику заболеваемости сифилисом в России в целом, но была более выраженной и увеличилась с 1993 по 1998 гг. в 18,2 раза (46 случаев и 837 соответственно), затем снизилась в 2007 г. до 375 случаев, оставаясь в 7 раз выше исходных данных 1993 г. (рис. 4).

Проводимый в стране комплекс противоэпидемических мероприятий позволил добиться стабильного снижения уровня заболеваемости ИППП.

Среди важнейших противоэпидемических мер на первом месте стоит повышение активности выявления больных ИППП всеми службами ЛПУ страны. Так, на примере показателя динамики выявления сифилиса при всех видах профосмотров видно, что на фоне снижения его удельного веса с 80,7% в 1986 г. до 61,9% в 1995 г (всего на 18,8%), отмечался рост заболеваемости сифилисом в 67,3 раза (с 4,1 случаев на 100 тыс. населения в 1989 г до 276,1 в 1998 г.). А в последующем с увеличением активной выявляемости лишь на 13% в 2003 г. (75,7) заболеваемость сифилисом снизилась на 4,4 раза в 2007 г. (63,0 случаев

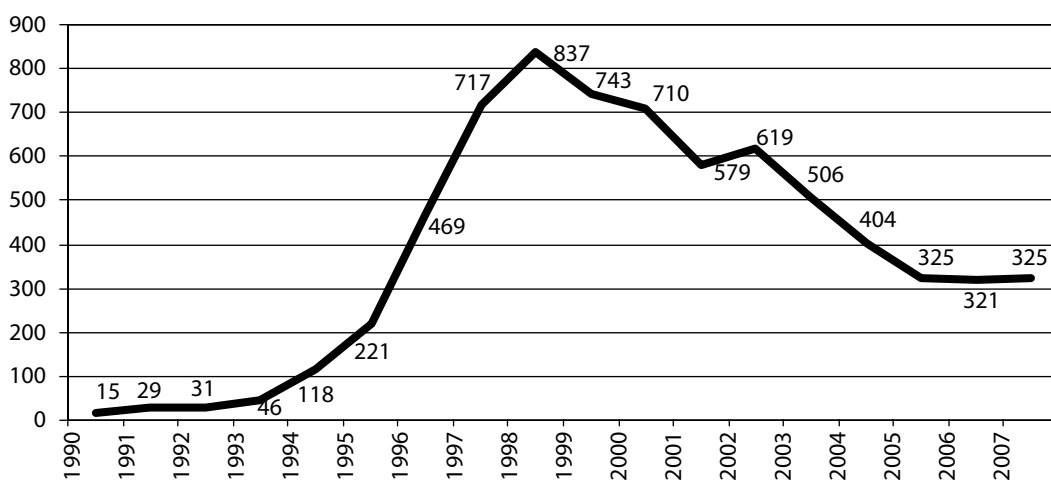


Рис. 4. Абсолютное число случаев врожденного сифилиса в РФ за период с 1990 по 2007 г.

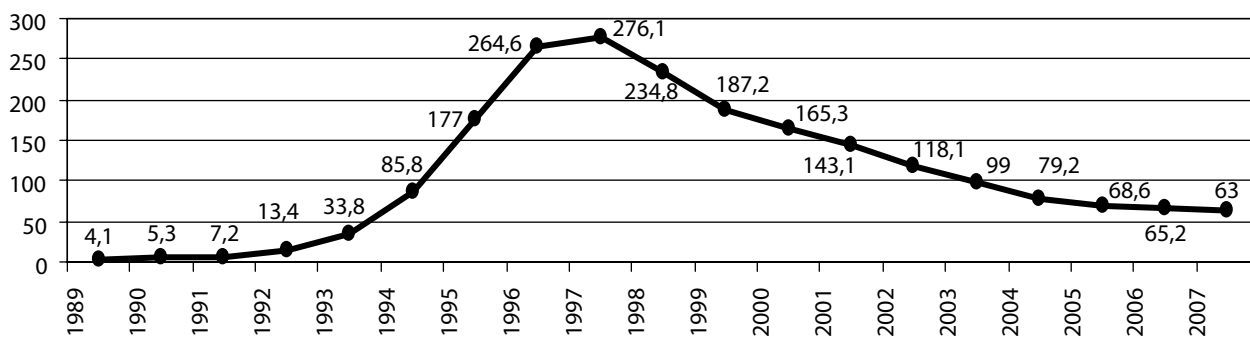


Рис. 5. Динамика заболеваемости сифилисом в РФ в 1989—2006 гг. (на 100 000 населения)

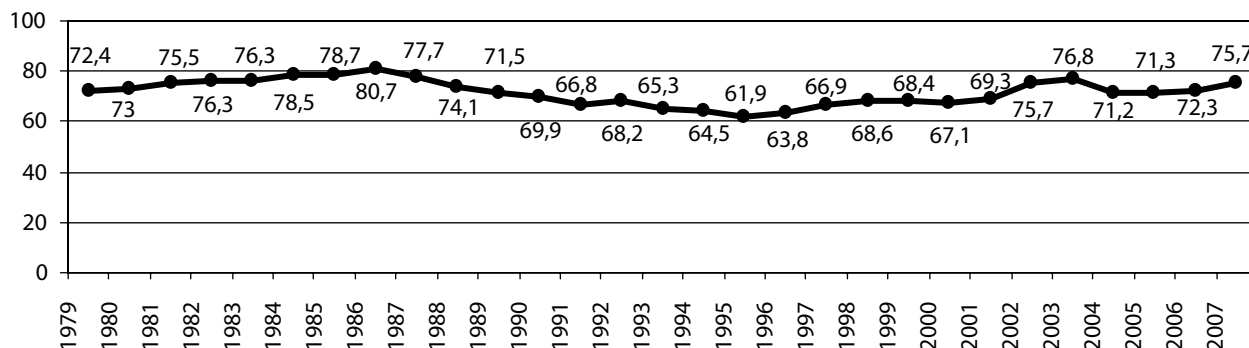


Рис. 6. Численность больных сифилисом, выявленных при всех видах профосмотров (в % к общему числу больных)

на 100 тыс. населения) по сравнению с пиком заболеваемости в 1998 г. (рис. 5—6).

Заключение

1. Динамика уровня заболеваемости ИППП в РФ характеризуется нарастанием с 1993 по 1996—1998 гг. и последующим снижением в 1,5 раза к 2007 г. по сравнению с уровнем 1993 г. Наибольший рост заболеваемости в структуре ИППП был отмечен сифилисом более, чем 8 раз с последующим снижением. Несмотря на это заболеваемость сифилисом в 2007 г. остается выше почти в 2 раза, чем была в 1993 г.
2. Причиной роста заболеваемости ИППП в РФ послужили негативные последствия социально-экономических реформ.
3. Предрасполагающим фоном для роста заболеваемости ИППП явились факторы, затрудняющие выявляемость инфекций.
4. Устойчивый низкий уровень заболеваемости ИППП может быть достигнут высокой активной выявляемостью ИППП всеми ЛПУ, созданием мотивации у населения раннего обращения за медицинской помощью, повышением качества диагностики и лечения, повышением квалификации специалистов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИППП В ПРИМОРСКОМ РЕГИОНЕ

*А. Д. Юцковский, Я. А. Юцковская, Л. Г. Сингур,
ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава, г. Владивосток*

Эпидемиологическая ситуация в России по инфекциям, преимущественно передаваемым половым путем (ИППП), вследствие комплекса причин по-прежнему остается неблагоприятной. Повсеместно действующий высокий уровень заболеваемости ИППП является одной из актуальных проблем не только дерматовенерологии, но и в целом клинической медицины, привлекая к себе все большее внимание специалистов во всем мире. Бесспорно, ухудшению ситуации в этом аспекте в качестве дополнительных факторов может служить низкая эффективность терапевтических методов в связи с несовершенством знания механизмов иммунных, особенно локальных нарушений при хронически протекающих урогенитальных ИППП. Немаловажную роль в этом играет и часто практикуемая неадекватная антибиотикотерапия, а именно: подбор препаратов без учета чувствительности возбудителей, недостаточные дозы или сроки лечения, а также несоблюдение правил контроля излеченности. Следует отметить и нарастающую с каждым годом резистентность возбудителей к антимикробным препаратам [1].

Не вызывает сомнения, что особенностью современной клиники ИППП является асимптомное или малосимптомное торпидное течение наиболее часто встречаемого заболевания урогенитального тракта — уретрита. Поэтому нередко у инфицированных лиц отсутствует мотивация посещения врача, в результате чего, с одной стороны, инфекция распространяется в популяции, с другой — приобретает осложненный характер течения. Именно терапия хронических уретритов, особенно на стадии осложнений, является одним из основных направлений развития современной дерматовенерологии и часто представляет значительные трудности. В этой связи понятна актуальность, своевременность и важность диагностики наиболее распространенных

возбудителей. В первую очередь это касается таких возбудителей, как *Chl. trachomatis* и *Ur. urealyticum*, которые, по некоторым оценкам исследователей, составляют почти 50% среди других урогенитальных инфекций.

Важным компонентом эффективной и рациональной антибактериальной терапии является микробиологический мониторинг резистентности возбудителей к антимикробным препаратам. По данным исследователей, в России существуют значительные территориальные особенности резистентности к антибиотикам, что необходимо при назначении этиотропного лечения. Так, в Москве к эритромицину устойчиво 14% из всех выделенных штаммов *N. gonorrhoeae*, а в Хабаровске — 71%. В мониторинге резистентности к антимикробным препаратам исследователи выделяют несколько уровней, среди которых огромное практическое значение имеет территориальный и локальный. Именно на их данных строится система формуляров, стандартов лечения наиболее приближенных непосредственно к ЛПУ [2].

В практике здравоохранения уже сформировалась необходимость получения объективных данных о чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам на основании программы мониторинга, что позволяет получать оперативные данные о формировании и циркуляции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов на территории региона. Однако обеспеченность лабораторной службы КВД на местах не способствует качественному проведению мониторинга. В этой связи мы сочли целесообразным изучить региональные особенности формирования антибиотикорезистентности отдельных возбудителей ИППП у жителей г. Владивостока и Приморского края.

Цель: провести мониторинг резистентности возбудителей ИППП за 2 года.

Материалы и методы

Исследовали антибиотикорезистентность штаммов *N. gonorrhoeae*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*, *Chl. trachomatis*, выделенных из клинического материала 650 больных мужчин, жителей Приморского края. Среди них: с неосложненной гонококковой инфекцией нижнего отдела мочеполового тракта — 109 человек, уреаплазмозом — 205, микоплазмозом — 234, хламидиозом — 102. Исследование клинического материала от больных проводилось согласно нормативным документам в централизованной лаборатории КККВД г. Владивостока. Для выделения гонококков использовали селективную среду «Gonoline Duo» (bio Merieux, Франция), культивирование проводили в присутствии 10% CO₂, для идентификации использовали «Нейссерия-тест» (Pliva-Lachema, 4 P). Чувствительность *N. gonorrhoeae* изучали диско-диффузионным методом на среде Мюллер-Хинтона (Hispankob, Испания). Выделение микоплазм из клинического материала осуществляли на «ППЛО бульоне» и «Mycoplasma IST» (Санофи Пастер, Франция). Диагностику хламидиоза проводили методом ПЦР, ПИФ, ИФА.

При характеристике чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам использовали показатели — с определением чувствительности (S), резистентности (R) штаммов.

В связи с невозможностью определения чувствительности *Chl. trachomatis* к антибиотикам лабораторно, мы сочли целесообразным провести клиническое испытание рекомендованных схем терапии. Известно, что Российский национальный формуляр допускал применение препаратов из групп: макролиды, тетрациклины, азалиды, как альтернативные препараты — офлоксацин, левофлоксацин. Нами проведен сравнительный анализ клинической эффективности при лечении неосложненного хламидиоза такими антибиотиками: Азитромицин (Сумамед), Левофлоксацин (Элефлоркс, Лефокцин), Офлоксацин

(Заноцин), Джозамицин (Вильпрафен), Доксциклин (Юнидокс Солютаб).

Результаты и обсуждение

В группе больных с урогенитальным хламидиозом при применении доксициклина (Юнидокса) клиническая эффективность наблюдалась у 63—67% больных; при применении азитромицина (Сумамед) — у 93—95% случаев, джозамицина (Вильпрафена) — в 90—92%. Между тем, использование альтернативных схем показало хорошие результаты: офлоксацин (Заноцин) — 96%, левофлоксацин (Элефлоркс, Лефокцин) — 98%. По результату клинического исследования для лечения хламидийной инфекции у жителей Приморского края рекомендованы следующие препараты: Азитромицин (Сумамед), Джозамицин (Вильпрафен), Офлоксацин (Заноцин), Левофлоксацин (Элефлоркс, Лефокцин), Доксциклин (Юнидокс Солютаб).

Результаты оценки чувствительности *N. gonorrhoeae*, *U. urealyticum*, *M. genitalium* к антибиотикам представлены в таблице 1.

Итак, проведенные исследования позволили определить наиболее чувствительные антибиотики, которые рекомендуются к использованию для лечения урогенитальной инфекции, обусловленной *N. gonorrhoeae*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*. Следует обратить внимание, что наибольшее число антибиотиков, к которым выявлена резистентность, определено у *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*.

Не вызывает сомнения, что регулярное проведение мониторинга чувствительности возбудителей ИППП к антибиотикам, которые представляют как базисные, с применением однотипных, современных методов лабораторного исследования позволяет значительно улучшить эффективность терапии инфекций и проводить соответствующий контроль заболеваемости в Приморском крае.

Таблица 1. Чувствительность *N. gonorrhoeae*, *U. urealyticum*, *M. genitalium* к антибиотикам различных групп

Антибиотик	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		<i>Ureaplasma urealyticum</i>		<i>Mycoplasma genitalium</i>	
	S	R	S	R	S	R
Пенициллин	22%	78%	—	—	—	—
Доксициклин (Юнидокс Солютаб)	32%	68%	93%	7%	75%	25%
Ципрофлоксацин	76%	24%	—	—	—	—
Офлоксацин (Заноцин)	97%	3%	98%	2%	93%	7%
Эритромицин	87%	13%	—	—	—	—
Спирамицин (Ровамицин)	—	—	84%	16%	83%	17%
Мидекамицин (Макропен)	—	—	92%	8%	62%	38%
Цефтриаксон	100%	—	—	—	—	—
Спектиномицин	98%	2%	-	-	—	—
Джозамицин (Вильпрафен)	—	—	96%	4%	92%	8%
Линдацин	96%	4%	—	—	—	—
Азитромицин (Сумамед)	—	—	97%	3%	92%	8%
Левофлоксацин (Элефлоркс, Лефокцин)	—	—	96%	4%	90%	10%

ВНЕДРЕНИЕ ГОСТ-15189 — НОВЫЙ ЭТАП МЕДИЦИНСКОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

М. А. Мозжерова,

Курс лабораторной диагностики и лабораторной микологии при кафедре дерматовенерологии и клинической микологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

В 2006 году началась реализация Национальной программы «Здоровье». Здравоохранение объявлено национальным приоритетом, из федерального бюджета выделены значительные средства на увеличение зарплаты участковым врачам и медсестрам, переоснащение поликлиник, строительство медицинских центров и проч. Это, безусловно, имеет важное значение. Отрасль остро нуждается в дополнительных вложениях. Но проблемы нашего здравоохранения заключаются не только в недостатке ресурсов и низкой материально-технической оснащенности.

Прошедшие с начала реализации программы 2 года показали, что удовлетворенность населения РФ доступностью и качеством медицинской помощи остаются низкими.

По данным Федерального фонда обязательного медицинского страхования, ежегодно на качество медицинской помощи поступает более миллиона жалоб, на врачей — около 1,3 млн. жалоб. Суды рассматривают в среднем 800 судебных исков к учреждениям системы обязательного медицинского страхования, из них заканчиваются судебными решениями 380, пациенты выигрывают две трети.

В ходе социологических опросов ВЦИОМа и компании «ROMIR-мониторинг» почти половина российских пациентов недовольна качеством получаемой в государственных лечебных учреждениях медицинской помощи. Примерно столько же считает, что хоть раз в жизни становилась жертвой врачебной ошибки.

Росздравнадзор провел социологические опросы, которые выявили, что 33% респондентов не удовлетворены качеством медицинского обслуживания, 48% — не готовы оплачивать медицинские услуги.

Рост платного сегмента отечественного здравоохранения, далеко не всегда сопровождающийся соответствием качества предлагаемого спектра услуг заявленным ценам, вызывает серьезную озабоченность и общества, и государства.

По данным компании «Фонд «Общественное мнение» (ФОМ), за период с июля 2006 г. по июнь 2007 г. за медицинские услуги пришлось платить 42% жителей России (в т.ч. 31% — через кассу, 11% — неофициально). Официальные платежи за медицинские услуги чаще прочих осуществляли люди с высшим образованием (43%), относительно высокими доходами (41%) и жители мегаполисов (44%).

В октябре 2008 г. проведено исследование рынка платных медицинских услуг в России. Диапазон оценок объема рынка весьма широк. Эксперты рынка

считают, что данный показатель колеблется в диапазоне от 320—390 млрд. рублей до 460 млрд. рублей. Данные оценки включают в себя три составляющие, на которые условно делят рынок платных медицинских услуг в России: кассовые платежи медицинским учреждениям, рынок добровольного медицинского страхования и теневой сектор.

По оценке экспертов, крупнейшим сегментом рынка частной медицины в России является стоматология. Доля рынка этого направления оценивается экспертами в 60%. На втором месте находится гинекология — 20%, на третьем — диагностика — 10%. На российском рынке платной медицины в последнее время активно развивается косметология, доля которой оценивается в 6%. Как было отмечено на заседании Коллегии Минздрава РФ в 2002 г., отсутствие нормативно-правового регулирования платных медицинских услуг и четкого определения видов и объемов медицинской помощи, обеспеченных государственным финансированием, выводит эти учреждения из правового поля, приводит к снижению доступности в получении бесплатной медицинской помощи, особенно среди малоимущих слоев населения и имеющих низкий социальный статус, деморализует общество и является фактором угрозы национальной безопасности России, связанной с состоянием здоровья ее граждан.

Эти факты говорят о несоответствии старой модели организации медицинской помощи реалиям современности и необходимости внедрения управления качеством медицинской помощи.

Исторически сложилось, что нормативная база здравоохранения нашей страны строилась как система приказов отраслевого министерства, которые строились по принципу «от частного к целому», то есть описывали совокупность действий в конкретной области здравоохранения вне связи с другими — так называемые «приказы по организации службы». Правовое поле являлось мозаичным: часть приказов перекрывали сферу применения друг друга (Приказы № 384 и № 292 в части скрининговых исследований Службы крови), часть — противоречили друг другу (Приказы № 220 и № 45 в части критериев правильности выполнения установочной серии ВЛК). Не была создана система документальной преемственности (например, приказы ссылаются на отмененный Приказ № 1163). Эта система регулирующих законодательных актов не учитывала потребностей пациентов в качестве предлагаемых медицинских услуг, так

как опиралась на существовавший патерналистский принцип взаимоотношений «врач — пациент», который определял пациента как пассивного, зависимого от врача участника процесса лечения. Таким образом, существовавшая система приказов обслуживала только процедуру контроля в рамках отдельных служб при отсутствии преемственности информационных потоков вне принципов управления качеством. Интересы наиболее заинтересованной в качестве медицинских услуг стороны — пациентов — оставались вне системы правового обеспечения. Вопросы улучшения качества медицинской помощи в России в настоящее время являются одними из наиболее актуальных и дискуссионных из-за отсутствия единого подхода к управлению качеством

Согласно мировой практике эволюционирующее понятие качества медицинской услуги включает в себя две характеристики: 1. качество исполнения и 2. качество соответствия. Первая — это характеристика, отражающая степень удовлетворения запросов, потребностей пациентов. Вторая — это характеристика, отражающая степень соответствия принятым стандартам, внутренним спецификациям и пр.

Безусловно, первая характеристика качества не всегда может быть обеспечена, потому что требования потребителя/пациента к качеству исполнения всегда завышены, а возможности исполнителя/врача всегда имеют ограниченную степень свободы (ограничение ресурсов обеспечения медицинских технологий, ограничение технического уровня самого исполнителя и пр).

Вторая характеристика качества может быть обеспечена в большинстве случаев, поскольку ее параметры определяются стандартами, которые вырабатываются внутри системы здравоохранения под существующие технологии.

Главным направлением совершенствования организации системы здравоохранения и обеспечения ее целостности было признано осуществление единых подходов к планированию, нормированию, стандартизации, лицензированию, сертификации и аккредитации. В целом такой подход декларируется международной системой управления качеством, известной как ИСО 9000.

Значимость стандартизации в здравоохранении отмечена Президентом Российской Федерации в Послании Федеральному Собранию страны 26.05.2004 года, где сказано: «...гарантии бесплатной медицинской помощи должны быть общеизвестны, понятны. И по каждому заболеванию должны быть выработаны и утверждены стандарты медицинских услуг с обязательным перечнем лечебно-диагностических процедур и лекарств, а также с минимальными требованиями к условиям оказания медпомощи. Причем такие стандарты должны действовать в каждом населенном пункте Российской Федерации».

Правительством РФ для решения задачи стандартизации здравоохранения в рамках выполнения Национальной программы было принято решение

разработать нормативное правовое обеспечение государственной системы обеспечения качества медицинской помощи, выработать механизмы общественного, профессионального контроля, подготовить и внедрить в деятельность медицинских организаций протоколы ведения больных и стандарты медицинской помощи по наиболее распространенным формам заболеваний, «Правила лабораторной практики» к 2007 г.

Методология управления качеством в здравоохранении базируется на обеспечении работника адекватными условиями, научно-обоснованными технологиями, в то же время подразумевает личную ответственность за результаты.

Обеспечение качества, как управленческий инструмент, предполагает последовательное выполнение следующих действий:

- установление критериев (стандартов) качества;
- оценка соответствия объекта контроля принятым требованиям и критериям;
- система действий в случае несоответствия принятым стандартам;
- планирование совершенствования требований стандартов.

Первые два этапа соответствуют в терминологии ИСО9000 процессу создания качества и фактически описывают факторы влияния (внешние, внутренние, переменные и постоянные). Третий этап — обеспечения и контроля — описывает рутинные процедуры и их документарную прослеживаемость, направленные на поддержание качества.

Именно подобный подход, выражающийся в создании системы непрерывного поддержания качества медицинской помощи, является наиболее перспективной моделью управления качеством (OQI Organizationwide quality improvement — сквозное (постоянное) улучшение качества).

Основой методологии управления качеством медицинской помощи являются четыре принципа:

Удовлетворение потребностей и ожиданий внешнего потребителя (пациента) и внутреннего (медицинского работника) — необходимо выяснить, что нужно потребителю, чего он хочет и чего ожидает от медицинской помощи. Именно ожидания и удовлетворенность потребителя заставляют изменить всю систему оказания медицинской помощи и построить ее в соответствии с этими ожиданиями, что позволяет правильно оценить направление в поиске улучшения качества медицинской помощи.

Системный подход. Работу системы здравоохранения можно представить как совокупность подсистем и происходящих в них процессов. Поэтому для получения лучших результатов медицинской помощи необходимо провести анализ системы, определить приоритетные проблемы и найти возможные решения по ее изменению.

Фундаментальное понятие, лежащее в основе современного понимания улучшения — это **изменение существующей системы. Результаты деятельности любой системы определяются ее построением**

и функционированием. Согласно этому понятию, если мы будем продолжать работать, как и работаем, то мы можем рассчитывать на получение только таких результатов, которые мы имеем сейчас. Для того, чтобы добиться других — лучших — результатов, мы должны изменить нашу систему.

По мнению признанного американского специалиста в области медицинского менеджмента и управления качеством Аветиса Донабедьяна, понятие качества медицинской можно свести к трем понятным всем критериям: структура, процесс, результат. Под обеспечением качества следует понимать медицинские мероприятия, направленные на достижение заданного уровня качества. Независимо от характера обеспечения качества, неперенным является реализация следующих моментов:

- определение проблем и приоритетов оказания медицинской помощи;
- формирование специфических для области анализа проблем критериев качества (установление стандартов) и определение цели;
- ретроспективный и текущий анализ ситуации, медицинских документов и сбор информации;
- анализ установленных проблем и подготовка рекомендаций для принятия решений;
- внедрение рекомендаций на практике;
- оценка достигнутых результатов.

Поэтому ни в коей мере нельзя отождествлять обеспечение качества с обучением врачей и персонала по вопросам методик и методов лечения, важно в этой связи обеспечить организационную перестройку практической деятельности врачей и персонала на всех уровнях оказания медицинской помощи. Признано аксиомой, что обеспечить высокий и стабильный уровень качества медицинской помощи путем организации контроля специально созданной для этого службой невозможно.

В соответствии с поставленными в Национальной программе сроками, 01.01.2008 г. был принят ГОСТ Р ИСО 15189-2006 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности»,

устанавливающий частные требования к качеству и компетентности медицинских лабораторий — первый в России законодательный акт, основанный на вышперечисленных принципах. Он идентичен международному стандарту ИСО 15189:2003. «Лаборатории медицинские. Специальные требования к качеству и компетентности». Стандарт предназначен для применения во всех общепризнанных в настоящее время дисциплинах лабораторной медицины и, кроме того, является основой деятельности для федеральных служб по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по осуществлению контроля за соблюдением стандартов качества медицинской помощи и служб лицензирования и аккредитации.

В отличие от принятых ранее нормативных документов, в ГОСТ Р ИСО 15189-20 описаны требования к правовому статусу, организации и менеджменту лаборатории, системы управления качеством, разграничения ответственности, прав и обязанностей персонала, управление документацией. Изложены принципы организации систем управления, организации лабораторного процесса, информационного обеспечения, систем контроля качества и безопасности лабораторной деятельности.

Таким образом, ГОСТ Р ИСО 15189-2006 логично сочетает в своей структуре компоненты внутреннего и внешнего аудита и стандартов работы лабораторной службы и позволяет ввести в деятельность лабораторной службы ЛПУ принцип сквозного (постоянного) улучшения качества. Одновременно с этим, достаточно гибкий инструмент ГОСТа позволяет организовать работу лабораторного звена лечебно-профилактических учреждений применительно к различным структурам и службам органов здравоохранения, а также учесть региональные факторы, структуру и особенности обслуживаемых ЛПУ контингентов населения, источники финансирования.

Внедрение ГОСТа в лабораторную практику позволяет создать динамическую систему работы лаборатории «от общего к частному».

УПРАВЛЕНИЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБОЙ ДАГЕСТАНА

А.Х. Умаханов, М. Н. Гаджимурадов, Т. А. Темиров,

Республиканский кожно-венерологический диспансер МЗ РД, Махачкала

Автоматизация всех этапов управления медицинским учреждением — требование современного времени. ЛПУ при этом функционирует в ином качественном режиме. Работу Республиканского кожно-венерологического диспансера Минздрава Республики Дагестан более 3 лет обеспечивают системы современных программных продуктов. Их создание требует скоординированных длительных усилий поставщиков задач (администрация, отдел статистики, поликлиника, отдел кадров) с од-

ной стороны и разработчиков программ с другой. Они являются продуктом работы всего коллектива клиники. Разработанные автоматизированные информационные системы должны постоянно совершенствоваться. Для компьютерной поддержки управленческой деятельности РКВД была приобретена соответствующая цифровая техника. В настоящее время в РКВД разработаны и функционируют несколько автоматизированных систем управления:

1. «Венера» — учет впервые зарегистрированных больных с ИППП;
2. «Мицелий» — учет впервые зарегистрированных больных с заразными кожными заболеваниями;
3. «Дерматат» — анализ дерматовенерологической службы ЦРБ/ЦГБ;
4. «Кожвен» — показатели кожной и венерической заболеваемости населения Дагестана;
5. «Кадры ДВС» — сведения о врачах—дерматовенерологах;
6. «ASUM—поликлиника» — база данных амбулаторных пациентов, на основании данных которой разработана программа «Анализатор ASUM» по извлечению необходимой информации по заболеваемости населения, анализ посещаемости и т. д.;

Оперативное и точное составление официальных отчетов о заболеваемости это лишь малая часть из того, что дает сегодня автоматизация ЛПУ. Автоматизация дает возможность проанализировать весь лечебно-диагностический процесс, проводимый в ЛПУ. Изменение требований и условий работы РКВД, которые анализируются поставщиками задач (администрацией и сотрудниками клиники) и разработчиком задач, приводят к ежегодному обновлению программных средств. Внедрение автоматизированных информационных технологий требуют на первых порах значительных финансовых затрат, создания новых структурных подразделений. Так в РКВД сформирован отдел автоматизированных систем управления. Применение в практической деятельности лечебного учреждения автоматизированных систем постепенно

закладывают основу перехода дерматовенерологической службы на качественно новый уровень, как с точки зрения пациента, так и самих медицинских работников. При практическом проведении работ по компьютеризации ЛПУ необходимо четко представлять, что успех зависит как минимум от взаимосвязанных факторов, таких как наличие соответствующей вычислительной техники, эффективных программных продуктов, кадров, умеющих и желающих работать на ЭВМ с имеющимися программными средствами. Реализация этого фактора не требует больших финансовых затрат, но зависит от продуманной организации, правильной подбора людей и их стимулирования в достижении нужного результата. Следующим этапом развития информационных технологий дерматовенерологической службы Дагестана должно стать развитие системы консультирования пациентов отдаленных (горных) территорий ведущими сотрудниками клиники по средствам телекоммуникационных технологий. Широкое внедрение информационных компьютерных технологий в лечебно-диагностический процесс породило потребность в непрерывном обучении персонала. Прикладные компьютерные программы должны быть активно задействованы в последипломном обучении врачей на кафедре медицинской академии.

Таким образом, в республике ведется активная работа по формированию единого информационного пространства дерматовенерологической службы, которое направлено на совершенствование системы здравоохранения и качества медицинских услуг населению.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ В ДЕРМАТОЛОГИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Г. Н. Тарасенко,

ФГУ «З ЦВКГ им. А. А. Вишневого Министерства Обороны России», Москва

Изменения, происходящие в здравоохранении, привели к созданию принципиально нового направления в организации медицинской помощи населению — телемедицины. Она дает возможность применения электронных, информационных и коммуникационных методов для оказания консультативной помощи больным на расстоянии от консультанта. Все это применимо для оказания квалифицированной и специализированной дерматологической помощи путем проведения телемедицинских консультаций. В настоящее время однозначного определения «теледерматология» не существует. Обычно под этим термином понимают возможность свободно обмениваться результатами гистологических, клинических и дерматоскопических исследований (в виде текста, графика или фотографии) путем передачи их на любые расстояния с помощью современной компьютерной техники и способов связи.

В развитых странах мира теледерматологические консультации составляют до 40 от общего количества телемедицинских консультаций (Матвеев Н. В., 2000; Walters T. J., 1996). Внедрение телемедицины в дерматовенерологию предполагает реализацию некоторых направлений:

- дистанционное проведение телемедицинских консультаций, которые являются самой традиционной и убедительной по форме областью применения телемедицины;
- телемониторинг клинических проявлений того или иного дерматоза;
- дистанционное обучение врачебного и среднего медицинского персонала.

В нашей стране это стало возможным благодаря бурному развитию информационных технологий и внедрению в практическое здравоохранение ком-

пьютерной сети Internet. Электронная почта все шире применяется для консультаций в любое удобное для врача время. По электронной почте консультанту можно сообщить выписку из истории болезни, результаты лабораторных и гистологических исследований, рентгенограммы, фотографии и другие методы визуализации. После рассмотрения полученных данных консультант сообщает свои заключения лечащему врачу, которые помогут преодолеть трудности в диагностике и лечении сложных клинических случаев. При этом лечащий врач

может полагаться не только на собственный опыт, но и на опыт специалистов более высокого уровня.

Таким образом, актуальность применения телемедицины в дерматологии очевидна. Проведение телеконсультаций на расстоянии позволит снизить затраты на расходы, связанные с транспортировкой больного к месту консультации, а также реализовать главную задачу телемедицины — право человека на получение квалифицированной медицинской помощи в любом месте и в любое время.

МЕХАНИЗМЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ИППП, ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

*М. А. Иванова¹, Л. Ф. Молчанова², Р. М. Загртдинова², В. А. Мерзляков³,
ФГУ «ЦНИИОИЗ»¹, Москва; ИГМА, ОКВД, Ижевск²,*

Адекватная организация медицинской помощи населению является сложным процессом, основанным на глубоком анализе и учете всех факторов, влияющих на клинико-эпидемиологическую и экономическую эффективность проводимых мероприятий, в том числе рационального ресурсного обеспечения специалистами и современным диагностическим оборудованием.

Цели и задачи расчета экономической эффективности определяются типом того или иного общественного производства и зависят от объективно существующих производственных отношений и эпидемиологической ситуации в отдельно взятом субъекте федерации.

Изменения в общественно-политической и экономической ситуации в нашей стране в конце 80-х — в начале 90-х годов прошлого века оказали существенное влияние на организацию нормирования труда во всех отраслях народного хозяйства, в том числе и в здравоохранении.

В настоящее время штатные нормативы по основным типам учреждений здравоохранения имеют 35-летний срок давности их утверждения и не соответствуют изменившемуся характеру патологии населения, новым технологиям диагностики и лечения, новым организационным формам оказания медицинской помощи.

Расчетные нормы нагрузки (обслуживания) для врачей амбулаторно-поликлинических учреждений (подразделений), определенные 35 лет тому назад, устанавливают для врачей-дерматовенерологов следующие показатели: 8 посещений (то есть 7,5 мин. на 1 пациента) на час работы в поликлинике на приеме, 12 посещений (5,0 мин. на 1 пациента) при профилактических осмотрах в специально отведенные дни, 1,25 посещения в час при обследовании больных на дому. Понятно, что эти нормы, за исключением

обслуживания на дому, «заставляют» врача спешить, отчего снижается и качество диагностики и лечения. Возникает закономерный вопрос «Что можно сделать за 5—7,5 минут?».

Также общеизвестно, что при большой нагрузке врача на приеме основное внимание уделяется вопросам лечения, на профилактическую же работу времени не остается. Хотя тоже общеизвестно, что легче предупредить заболевания, нежели их лечить. Особенно это актуально применительно к инфекциям, передаваемым половым путем. И хотя в настоящее время наметилась тенденция к их снижению, по сравнению с 90-ми годами прошлого века, уровень этой патологии все еще значительный и, как явствует из прогноза заболеваемости, особенно сифилисом, наметившаяся тенденция не является устойчивой.

Несмотря на то, что приказ МЗ СССР № 902 от 22.07.87. признан утратившим силу, в настоящее время другого утвержденного отраслевого документа по расчетным нормам нагрузки нет.

Таким образом, имеющаяся нормативная база по трудозатратам врача — дерматовенеролога не отвечает современным требованиям и определяет необходимость разработки новых нормативных документов.

В связи с вышеизложенным, на основе данных хронометражных наблюдений (М. А. Иванова, 2006), проведенных на базе РКВД Удмуртской республики, экономического анализа с учетом уровня заболеваемости сифилисом и фактической обеспеченности населения врачами дерматовенерологами, проведено обоснование необходимости дифференцированного увеличения числа врачей. Взятая за основу планирования заболеваемость сифилисом обоснована социальным и экономическим ущербом в связи с заболеванием. При этом приоритетным явилось расширение возможностей увеличения объемов и качества

профилактической работы, необходимость улучшения которой значима так же, как при туберкулезе и ВИЧ-инфекции.

Удмуртская Республика входит в состав Приволжского Федерального округа, который входит в число субъектов РФ, имеющих высокий уровень заболеваемости сифилисом и гонококковой инфекцией. В 2007 году, относительно 1996 года, показатель заболеваемости уменьшился более чем в 4,5 раза (с 439,8 до 96,6 на 100 тыс. населения). Заболеваемость гонококковой инфекцией за этот период уменьшилась более чем в 3,2 раза (с 398,2 до 123,1 на 100 тыс. населения). Подобное снижение является результатом совместных усилий и координации деятельности всех заинтересованных ведомств Удмуртской республики. Однако несомненна и большая организационно-методическая и лечебно-профилактическая работа органов и учреждений здравоохранения республики и дерматовенерологической службы.

В частности, за анализируемый период улучшилась обеспеченность населения врачами-дерматовенерологами, которая составляет в настоящее время 0,9 на 10 тыс. населения. В целом по России и Приволжскому федеральному округу (ПФО) этот показатель равен 0,7. В то же время между обеспеченностью врачами-дерматовенерологами и уровнем заболеваемости по ПФО установлена обратная зависимость средней силы с коэффициентом корреляции $< 0,55$.

В связи с вышеизложенным, предлагается дифференцированно, с учетом заболеваемости ИППП, как наиболее значимой в социальном и экономическом плане, внести коррективы в существующую фактически обеспеченность дерматовенерологами для медицинского обслуживания (в первую очередь профилактического) больных с ИППП, увеличив ее на 0,2 на 10 тыс. населения — на величину потребности в данном виде помощи (М. А. Иванова, 2006).

Данный способ планирования должностей дерматовенерологов предложен потому, что общепринятая методика, основывающаяся на нормативе потребности населения в дерматовенерологической помощи и функции врачебной должности, даже скорректированной по данным хронометражных исследований, определяет необходимое число должностей в территориях РФ равное или даже меньшее, чем фактически сложившееся (табл. 1).

Так, в Удмуртской республике (УР) число дерматовенерологов с 2004 г. составляет 0,9 на 10 тыс. населения, хотя в целом по Приволжскому ФО равен 0,7.

В Дальневосточном ФО — средняя обеспеченность врачами анализируемой специальности составила в 2004 г. 0,9 на 10 тыс. населения.

Математическое моделирование по теореме гипотез (формула Байеса) уровня заболеваемости сифилисом и гонококковой инфекцией в УР при увеличении на 0,2 фактической обеспеченности врачами-дерматовенерологами на 10 000 населения.

Расчет проводился по формуле:

$$PA_i(x_1, x_2, \dots, x_n) = \frac{PA_i(P_{x_1}|A_i) \dots (P_{x_n}|A_i) (P_{x_n}|A_i)}{PA_i(P_{x_1}|A_i) (P_{x_2}|A_i) \dots (P_{x_n}|A_i) + PA_k(P_{x_1}|A_k) (P_{x_2}|A_k) \dots (P_{x_n}|A_k)}$$

где $PA_i(x_1, x_2, \dots, x_n)$ — уровень заболеваемости или другого показателя в долях единицы в зависимости от совокупного влияния ряда факторов;

PA_i — фактическая величина (в долях единицы) распространенности изучаемого явления;

PA_k — фактическая величина состояния противоположного изучаемому и дополняющая его до единицы;

P_{x_i}/A_i и P_{x_k}/A_k — число лиц (в долях единицы) с наличием того или иного признака в группах наблюдения и сравнения.

За основу моделирования взята заболеваемость сифилисом и гонореей в УР в 2007 г. равная соответственно 96,6 и 123,1 а в долях единицы 0,000966 и 0,00123; обеспеченность врачами-дерматовенерологами фактическая, равная 0,9, а планируемая — 1,1 (на 0,2 больше) на 10 000 населения. При расчете установлено, что моделируемый уровень заболеваемости составил 0,000791 в долях единицы, а на 100 тыс. населения — 79,1, т. е. на 17,5 на 100 тыс. населения меньше. В пересчете на численность населения республики, равную 1535,3 тыс., моделируемое абсолютное число предотвращенных случаев сифилиса при лучшей обеспеченности врачами и повышении качества профилактической работы, составляет 269,5.

Моделируемый уровень заболеваемости гонореей составил 100,9 при фактическом 123,1 на 100 тыс. населения, а абсолютное число предотвращенных случаев гонореи — 341,9.

Чтобы представить размеры предотвращенного экономического ущерба вследствие улучшения обеспеченности врачами и повышении качества профилактической работы, мы рассчитали стоимость лечения сифилиса и гонореи как наиболее дорогостоя-

Таблица 1. Расчет потребности в должностях врачей-дерматовенерологов для амбулаторно-поликлинической помощи на 10 тыс. населения

Специальность	Норматив числа посещений на 1 жителя	Число посещений к врачам дерматовенерологам	Функция врачебной должности	Число врачебных должностей
Дерматовенерология	0,55*	5500	10404	0,53
Дерматовенерология	0,55	5500	6153**	0,89

* Приказ № 730 от 14.09.1973 г.

** Данные хронометражных исследований (М. А. Иванова, 2006)

ящего. Стоимость лечения 1 случая сифилиса взяли равной 13432 руб.; гонореи — 5250 руб. (А. Г. Шевченко, 2008). При этом установлено, что по сифилису предотвращенный ущерб составит 3619924 руб., по гонорее — 1794975 руб., в сумме — более 5,4 миллионов. При этом не были учтены лечение заразившихся при контактах, стоимость работ в очаге, заболеваемость с временной утратой трудоспособности (выплата пособий по листкам нетрудоспособности и стоимость недопроизведенной продукции). Кроме того, перенесенные ИППП вызывают целый ряд осложнений со стороны репродуктивной системы (гинекологические, андрологические, урологические заболевания, часто приводящие к бесплодию), что потребует их лечения и соответствующих затрат.

Расчет численности врачей-дерматовенерологов в УР при увеличении обеспеченности ими на 0,2 на 10000 населения.

В настоящее время в Удмуртии фактическая обеспеченность врачами-дерматовенерологами составляет 0,9 на 10000 населения, а абсолютное число ставок врачей — 136. Следовательно, при увеличении обеспеченности на 0,2 ставки на 10000 для республики

потребуется 166 врачебных ставок, т. е. на 30 ставок больше, чем в настоящее время, что повлечет дополнительное финансирование. Исходя из уровня оплаты труда в месяц, равного в среднем 4093 руб., в год на оплату труда дополнительно потребуется 147348 руб. Реально эта цифра будет несколько больше, т. к. мы не учли доплат за категорию, ученую степень и т. п. Однако эта цифра значительно меньше, чем возможный предотвращенный экономический ущерб, составляющий более 5,4 млн. руб. (соотношение затрат и «выгоды» 1:3,6). О социальной значимости дифференцированного увеличения обеспеченности населения врачами-дерматовенерологами было сказано выше.

Расчет (как и прогнозирование заболеваемости) проводился с использованием оригинального продукта, выполненного на базе Fox Pro 2.6 for Windows.

Таким образом, дифференцированный подход к обеспеченности врачами, с учетом фактического состояния кадровых, материальных и финансовых ресурсов и уровня заболеваемости, позволит рационально использовать средства, выделяемые на охрану общественного здоровья и повышение репродуктивного здоровья населения.

О РЕЗУЛЬТАТАХ РАБОТЫ САЙТА ДЛЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ WWW.IPPR.RU В ПЕРИОД 2005—2008 ГОДЫ

*М. Р. Рахматулина. М. Ю. Васильева,
ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», Москва*

Сотрудниками Федерального государственного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии Росмедтехнологий» с 2004 года реализуется комплекс мероприятий, направленных на снижение заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), среди несовершеннолетних. Комплекс мероприятий включает в себя организацию оказания медицинской помощи несовершеннолетним с ИППП в подростковых специализированных центрах профилактики и лечения ИППП «Доверие» и проведение профилактических мероприятий, направленных на формирование ответственного поведения по отношению к репродуктивному здоровью.

В 2005 году в рамках реализации программных мероприятий Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002—2006 годы)» подпрограммы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» сотрудниками ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» был разработан интернет сайт www.ippr.ru. Основной задачей сайта является первичная профилактика ИППП среди детей и подростков, а также информационная поддержка подростковых специа-

лизированных центров профилактики и лечения ИППП «Доверие» в Москве и регионах России. Информация предоставлена в доступном для понимания в возрасте от 12 до 18 лет формате. На страницах сайта созданы такие разделы как «Болезни», где размещена информация об этиологии, путях передачи, клинических проявлениях наиболее распространенных ИППП; «Признаки ИППП», где наглядно представлены возможные проявления ИППП; «Стиль жизни», где обсуждаются вопросы о методах контрацепции, влиянии ИППП на фертильность и беременность; «Для детей и подростков», где рассматриваются вопросы полового развития мальчиков и девочек, а также представлена информация о центрах «Доверие» в Москве и регионах России; «Словарь-справочник», где даны определения медицинских терминов встречающихся на сайте для упрощения понимания информации; «Мифы об ИППП».

Наиболее актуальными являются разделы «вопросы-ответы», где подростки могут анонимно задавать вопросы, касающиеся ИППП и репродуктивного здоровья, и получать ответы в течение 24 часов непосредственно от специалистов, а также форум, созданный для общения между посетителями сайта. За период работы Интернет-сайта www.ippr.ru

его посетили более 164 000 человек; сотрудники ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» ответили более чем на 3000 вопросов.

Кроме предоставления информации об ИППП и репродуктивном здоровье, на сайте регулярно обновляются новости, а также создаются опросы для посетителей на наиболее актуальные темы — осведомленности об ИППП, возраста начала половой жизни, использовании методов контрацепции и так далее. Изучение данных опросов позволяет оптимизировать подход к обновлению и добавлению информации, представленной на сайте, размещать статьи на наиболее актуальные для посетителей темы, что

ведет к увеличению посещаемости Интернет-ресурса и, как следствие, увеличению эффективности мероприятий первичной профилактики ИППП среди детей и подростков.

В настоящее время сайт www.ipp.ru функционирует в рамках Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 годы)» подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем», является постоянно обновляемым Интернет-ресурсом с максимально доступной для детей и подростков информацией об ИППП и репродуктивном здоровье.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЖЕНЩИН НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Е. В. Липова, Ю. Г. Витвицкая,

Курс лабораторной диагностики и лабораторной микологии при кафедре дерматовенерологии и клинической микологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

В структуре урогенитальных заболеваний настоящее время прослеживается устойчивая тенденция к увеличению доли инфекционно-воспалительных процессов, обусловленных условно-патогенной биотой. Как известно, качественный и количественный состав биоты урогенитального тракта женщин, является генетически обусловленной константой с вариациями в зависимости от возраста, физиологического состояния, фазы менструального цикла и др. Многообразие видового состава биоты включает в себя грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы, микроаэрофилы, грибы. Избыточное размножение различных видов условно-патогенных микроорганизмов вызывает дисбаланс биоты, сопровождающийся разнообразной клинической симптоматикой и степенью ее выраженности. В свою очередь, дисбаланс биоты урогенитального тракта в несколько раз увеличивает частоту развития воспалительных заболеваний матки, сальпингоофоритов, преждевременного прерывания и осложненного течения беременности и родов, увеличения риска послеоперационных и послеродовых осложнений, бесплодия, рождения детей с проявлениями респираторного дистресс-синдрома, внутриутробного инфицирования плода.

Как известно, эффективность лекарственной терапии определяется корректным клиническим диагнозом и полноценным выявлением этиологической структуры воспалительного процесса, что позволяет назначать патогенетически обоснованную терапию в соответствии с принципом «необходимости и достаточности» и тем самым избежать полипрагмазии.

Нами было обследовано 123 (100%) женщины, обратившихся в ГУЗ СВАО КВД № 19 г. Москвы,

от 18 до 45 лет, средний возраст 31,48 лет. На основании комплексного клинического обследования инфекционно-воспалительный процесс урогенитального тракта был выявлен у 101 (82,1%) пациентки, и 22 (17,9%) женщины отнесены в группу практически здоровых. Анализ клинико-anamnestических данных позволил установить диагноз острого течения инфекционно-воспалительного процесса у 29 (23,6%) женщин, хронический воспалительный процесс в стадии обострения у 61 (49,6%), хронический воспалительный процесс вне стадии обострения у 16 (13,0%) пациенток. Соответственно в группе обследованных больных превалировала хроническая форма течения инфекционно-воспалительного процесса (77; 62,6%).

При обследовании разнообразные жалобы со стороны мочеполовой системы предъявляли 87 (70,73%) женщин. Преимущественно это были жалобы на выделения (75; 69,9%), из них преобладали незначительные (41; 33,3%) и умеренные (24; 19,5%). При этом большинство жалоб было на незначительные выделения из влагалища, которые в большинстве случаев женщины считают вариантом нормы, а их выявление является результатом подробного опроса. Выраженные выделения из влагалища, мотивировавшие обращение женщин в лечебное учреждение наблюдались только у 10 (18,1%). Зуд или жжение отмечали 36 (29,2%) пациенток, неприятный запах — 25 (20,3%), дискомфорт во время мочеиспускания — 13 (10,5%).

В результате клинического объективного обследования было установлено, что наиболее часто воспалительный процесс локализовался в области эндцервикального канала (29; 23,6%), значительно реже во влагалище (11; 8,9%) и уретре (1; 0,8%). Заслуживает внимание тот факт, что во многих случаях в ин-

фекционно-воспалительный процесс одновременно было вовлечено 2—3 очага инфицирования (34; 27,6%). Почти у половины (62; 50,4%) женщин патологический процесс представлен незначительными признаками воспаления мочеполовой системы, умеренная степень воспаления у 11(8,94%), выраженная у 2(1,62%) пациенток.

Комплексное лабораторное обследование (101; 100%) обнаружило облигатные патогены (гонорея, трихомониаз, хламидиоз, папилломавирусная, герпетическая, цитомегаловирусная инфекция и др.) у 62 (61,4%), условно-патогенная биота в диагностически значимых титрах у 39 (38,6%). Анализ выявленных результатов продемонстрировал отсутствие клинической симптоматики как у пациенток с урогенитальными инфекциями, обусловленными облигатными патогенами, так и у пациенток с урогенитальными инфекциями, ассоциированными с условно-патогенной биотой. Полученные данные подтверждают тезис

о том, что клиническая симптоматика и степень ее выраженности определяются исходным состоянием иммунной резистентности, массивностью инфицирования и вирулентностью возбудителя.

Таким образом, на современном этапе урогенитальные инфекции протекают преимущественно в хронической форме со стертой клинической симптоматикой (77; 62,6%), в большинстве случаев имеющиеся выделения из влагалища пациентки расценивали как вариант нормы. Почти у половины женщин в инфекционно-воспалительный процесс вовлекался эндоцервикальный канал (63; 51,2%), почти у трети (34; 27,6%) регистрировалось многоочаговость инфицирования. Особого внимания заслуживает тот факт, что специфическая клиническая симптоматика отсутствовала как при выявлении облигатных патогенов, так и при выявлении условно-патогенных микроорганизмов в диагностически значимых титрах.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Н. М. Герасимова, Н. П. Евстигнеева, Ю. Н. Кузнецова,

*ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Екатеринбург*

Анализ статистических материалов заболеваемости населения Российской Федерации свидетельствует о том, что регистрируемая заболеваемость ИППП в стране в 2006 г. превышала 483 случая на 100 000 населения. При этом в общей структуре заболеваемости доля урогенитального трихомониаза составила 41,2%, хламидийной инфекции — 20,1%, сифилиса — 13,5%, гонококковой инфекции — 3,2%, генитального герпеса — 5%, папилломавирусной инфекции — 7%. Многолетняя динамика заболеваемости (2002—2006 гг.) практически отсутствует, т. к. показатели остаются почти на одном и том же уровне ежегодно. Между тем, по данным статистики МЗСР, из года в год на протяжении последних лет растет гинекологическая заболеваемость, особенно воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ), а также привычное невынашивание беременности. Общеизвестно, что одной из главных причин развития ВЗОМТ являются инфекции, передаваемые половым путем. Особо важную роль, как триггерному фактору воспаления, отводят гонококкам и хламидиям. Предметом дискуссий является роль микоплазм и других условно-патогенных микроорганизмов в этиологии ВЗОМТ. Однако бесспорным признается, что своевременная и точная диагностика, а следом и адекватное лечение, безусловно, способны предотвратить развитие осложнений и таких серьезных последствий, как бесплодие и невынашивание беременности.

Что касается диагностики инфекций, передаваемых половым путем, то она пока регламентирована только протоколами ведения больных [9] и клиническими рекомендациями [4,5]. К сожалению, не всегда эти рекомендации доступны практикующим врачам, поэтому диагностические процедуры на практике довольно часто не соответствуют требованиям протоколов. Так, диагноз гонореи до сих пор зачастую подтверждается только рутинным мазком, а у женщин информативность такого исследования составляет в лучшем случае не более 30%. Хламидийная инфекция почти повсеместно подтверждается одним методом, тогда как для верификации диагноза требуется исследование не менее чем двумя методами. Проведенные в Уральском НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии исследования диагностических возможностей различных методов лабораторной диагностики гонококковой [6] и хламидийной [7] инфекции показали совершенно неравнозначную ценность каждого из методов в зависимости от клинической ситуации. Так, было доказано, что при включении метода ПЦР в комплекс исследований на гонорею в несколько раз повышается выявляемость инфекции среди лиц декретированных контингентов, проходящих обязательные периодические медицинские осмотры. А при использовании метода для диагностики хронической гонореи результативность ПЦР не уступала культуральным исследованиям. При диагностике урогенитальной хламидийной

инфекции было доказано, что выбор диагностического метода во многом зависит не только от правильности забора материала, его хранения и доставки в лабораторию, но и от объективных клинических данных, возраста пациентки, определенного анамнеза, наличия или отсутствия жалоб, и это должен быть именно выбор врача-клинициста, который не должен ограничиваться только предложением лаборатории. Исследование вновь акцентировало внимание, что для подтверждения диагноза хламидийной инфекции необходимы, как минимум, два метода.

Вопрос о клинической значимости генитальных микоплазм до сих пор обсуждается в научно-медицинской литературе. Результаты ранних исследований их этиологической роли при различных патологических состояниях как женской, так и мужской урогенитальных систем противоречивы. Более свежие исследования также различаются по полученным результатам. Так, при сравнении исходов беременности у 172 беременных, колонизированных *Ureaplasma urealyticum*, и 123 беременных без колонизации было выявлено, что высокий уровень колонизации является фактором риска развития хориоамнионита и преждевременных родов. В то же время низкий уровень колонизации не вызывал описанных осложнений [11]. В Бельгии после обследования 228 беременных в первом триместре на наличие бактериального вагиноза, *Mycoplasma hominis* и *U. urealyticum*, была установлена их связь с повышенным риском прерывания беременности в сроке до 20 недель [14]. По результатам рандомизированного исследования проведенного у 166 беременных в Италии была выявлена роль колонизации *U. urealyticum* в развитии преждевременного разрыва плодных оболочек [12]. При обследовании 303 беременных в Индии было выявлено, что *U. urealyticum* является распространённым обитателем нижних отделов половых органов у женщин на момент родов (примерно у половины обследованных). Несмотря на это, микроорганизм не являлся фактором риска преждевременных родов или низкого веса новорожденных [16]. В Дании при обследовании 484 беременных было установлено, что ни бактериальный вагиноз, ни колонизация *U. urealyticum* не были связаны с развитием преждевременных родов [17]. Неоднозначно оценивается роль *M. hominis* как причинного фактора в формировании цервицитов и ВЗОМТ [2, 15].

В связи с указанным, целью исследования являлось выявление генетических различий штаммов микоплазм, выделенных от больных с разной степенью тяжести воспалительного процесса репродуктивных органов.

Материалы и методы. Исследовано 68 образцов культур микоплазм, полученных от больных с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов: 24 клинических изолята *M. hominis* с плотной питательной среды; 44 клинических изолята *U. urealyticum*, культивированных на жидкой питательной среде. Выделение бактериальной ДНК проводили методом

сорбции на силикагеле с помощью комплекта реагентов «ДНК-сорб-А» (ЦНИИЭ, Москва). Для амплификации начальной части гена 16S рРНК (около 800 п.о.) использовали универсальные праймеры:

Bak11W — 5' AGA GTT TGA TCA TGG CTC AG 3'

Bak2 — 5' GGA CTA CCA GGG TAT CTA AT 3'

Определение прямой и обратной нуклеотидной последовательности проводили на автоматическом генетическом анализаторе ABI Prism 310 (Applied Biosystems, США) с использованием реакционной смеси ABI Prism BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США). Выравнивание последовательностей, филогенетический анализ и статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы MEGA версия 3.1. Полученные в результате секвенирования нуклеотидные последовательности были сопоставлены с представленными в банке генетических последовательностей (GenBank NCBI) генами 16S рРНК 103-х видов микоплазм.

Результаты исследования. Из 68 представленных образцов удалось идентифицировать 36, в том числе: *M. hominis* — 24; *U. urealyticum* — 6; *U. parvum* — 2; *Lactobacillus sp* — 4. Остальные 32 образца представляли смесь культур. Филогенетический анализ идентифицированных штаммов показал, что кластеры последовательностей *U. urealyticum* и *U. parvum* не отличались от прототипных штаммов, представленных в GenBank NCBI. 14 из 24 образцов *M. hominis* были полностью идентичны по нуклеотидному составу, опубликованному в GenBank NCBI. Однако у остальных 10 штаммов *M. hominis* обнаружена точечная мутация Т в С в позиции 179 консервативного участка рибосомальной РНК, не описанная в литературе.

Анализируя полученные результаты необходимо отметить, что из 44 клинических изолятов *U. urealyticum*, полученных на жидкой питательной среде, только 8 относились к роду уреоплазм, 4 — к роду лактобацилл, а 32 образца остались неидентифицированными, так как представляли смесь культур.

При сопоставлении клинических данных с результатами лабораторных исследований было установлено, что все мутантные штаммы *M. hominis* были получены от больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза, причем штаммы *M. hominis* с мутациями выявлены от больных с высокими диагностическими титрами (10^5 — 10^7 КОЕ/мл). В 80,0% *M. hominis* являлись единственным выявленным этиологическим агентом при обследовании пациентов на весь спектр ИППП. При отсутствии мутаций моноинфицирование *M. hominis* отмечено лишь в 28,6 случаев. Необходимо подчеркнуть также, что не было отмечено зависимости чувствительности/устойчивости микоплазм к антибиотикам от наличия или отсутствия мутаций *M. hominis* в области гена 16S рРНК. Указанные особенности позволили предположить, что данная мутация, вероятно, обуславливает вирулентность этих штаммов и является фактором их патогенности.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что при использовании для культивирования только жидких сред неизбежна гипердиагностика «уреаплазмоза» и неоправданное назначение лечения. Другая крайность — применение метода ПЦР для диагностики микоплазм, поскольку он очень чувствителен и с его помощью можно идентифицировать микроорганизмы даже по частице генома. Однако важно понимать, что выявление в клинических образцах микроорганизмов (особенно условно-патогенных) еще не является свидетельством наличия инфекционного процесса в организме человека. Диагноз должен основываться на оценке клинических проявлений, анамнестических данных и результатов обследования полового партнера + лабораторных результатах с количественными характеристиками ($> 10^4$ ГЭК/мл при использовании ПЦР в реальном времени или $> 10^4$ КОЕ/мл при культивировании на плотных средах).

При классификации диагноза в соответствии с МКБ 10 рекомендуется пользоваться следующими рубриками:

- A49.3 — Инфекция, вызванная микоплазмой, неуточненная (уретрит, ассоциированный с генитальными микоплазмами; цервицит, ассоциированный с генитальными микоплазмами)
- N34+B96.8 — Уретрит, вызванный уточненными бактериальными агентами
- N72+B96.8 — Цервицит, вызванный уточненными бактериальными агентами
- N76+B96.8 — Вагинит, вызванный уточненными бактериальными агентами.

Показаниями к антибактериальной терапии в соответствии с консенсусом, достигнутым в последние годы между дерматовенерологами, акушерами-гинекологами и лабораторными специалистами, являются: подтвержденная (клинически и/или лабораторно) инфекция *M. genitalium* любой локализации; при обнаружении *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* лечение в отсутствие облигатных патогенов показано только при наличии клинических проявлений воспалительных заболеваний мочеполовых путей и/или осложненного течения беременности и выявлении этих микроорганизмов в количестве $>10^4$ ГЭК/мл (ПЦР в реальном времени) или 10^4 КОЕ (ЦИЕ)/мл (культуральным методом). Привычные потери беременности, осложненное течение настоящей беременности, предгравидарная подготовка у определенных лиц, а также выявление микоплазм у полового партнера при наличии тех же факторов являются показаниями к назначению лечения.

Основу лечения инфекций урогенитального тракта, ассоциированных с микоплазмами и уреаплазмами составляет системная антибактериальная терапия. Критериями выбора антимикробных препаратов являются: наличие высокой природной активности в отношении данных патогенов, низкий уровень вторичной резистентности, подтвержденная в исследованиях клиническая и микробиологическая

эффективность при инфекциях, ассоциированных с данными возбудителями.

Лечение пациентов, инфицированных микоплазмами, направлено на эрадикацию возбудителя и предупреждение передачи инфекции половым партнерам, плоду и новорожденному. Однако воспалительные процессы органов репродукции, ассоциированные с микоплазмами, отличаются повторными эпизодами, в связи с чем, требуется обдуманная тактика назначения терапии с учетом факторов, способствующих рецидивам. К препаратам выбора при микоплазменных инфекциях относят доксициклин, отличающийся от тетрациклина лучшими фармакокинетическими свойствами и большей безопасностью. Среди солей доксициклина предпочтение отдают моногидрату, который, в отличие от гидрохлорида, не вызывает развития эзофагита и оказывает минимальное воздействие на микрофлору кишечника [3]. Наиболее удобной в применении является лекарственная форма Юнидокс Солютаб, которая позволяет применять препарат, как в виде таблеток, так и раствора, приготовляемого перед употреблением из таблеток. Кроме того, лекарственная форма Солютаб обеспечивает стабильное всасывание доксициклина и равномерное нарастание его концентрации в крови. При негонококковом уретрите, вызванном *S. trachomatis*, *U. urealyticum* или *M. genitalium*, доксициклин применяют в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 7–14 дней [1, 18].

Другие группы антибиотиков, применяемые для лечения микоплазмозов, включают макролиды, фторхинолоны, а также клиндамицин, активный в отношении *M. hominis*. Клиндамицин можно применять при воспалительных заболеваниях органов малого таза и послеродовой и послеабортной лихорадке [19]. Следует отметить, что при послеродовой и послеабортной лихорадке назначение антибиотиков рекомендуют только в случае персистирующих симптомов [19]. При уреаплазменной инфекции более активны макролиды и фторхинолоны. Среди фторхинолонов предпочтение при лечении микоплазменных инфекций рекомендуют отдавать моксифлоксацину или спарфлоксацину, поскольку старые фторхинолоны менее активны в отношении микоплазм. Больших сравнительных исследований макролидов между собой не проводилось, поэтому при их выборе обычно ориентируются на МПК и фармакокинетические свойства. Для макролидов в целом характерны более низкие МПК, чем для фторхинолонов. По мнению ряда исследователей, при уреаплазменной инфекции макролиды должны использоваться в качестве препаратов первого ряда [8, 10]. В группе макролидов самые низкие МПК для микоплазм имеет джозамицин. Благодаря высокой активности и хорошей переносимости он является одним из самых широко применяемых в мире антибиотиков для лечения урогенитальных инфекций [13]. Джозамицин обладает широким спектром антибактериального действия, включающим как все клинически значимые микоплазмы

(*M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*), так и другие основные этиологические агенты при урогенитальных заболеваниях — хламидии и *Neisseria gonorrhoeae*. Значение джозамицина в лечении микоплазменных и хламидийных инфекций подтверждается тем фактом, что в клинических исследованиях его используют в качестве препарата сравнения при изучении новых антибиотиков [13]. Е. А. Ушкалова [10] считает, что с учетом фармакодинамических и фармакокинетических свойств, высокой безопасности и хорошей переносимости джозамицин представляется одним из самых перспективных антибиотиков для лечения урогенитальной инфекции, вызванной хламидиями, микоплазмами и уреаплазмами у разных категорий пациентов, включая беременных женщин и детей.

У взрослых препарат рекомендуют применять в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 7—14 дней.

В заключение необходимо отметить, что урогенитальные инфекции действительно являются междисциплинарной проблемой, и формирование единых подходов к диагностике и лечению пациентов позволит избежать диагностических ошибок и неоправданного назначения антибактериальных препаратов. Вместе с тем правильная постановка диагноза и своевременно начатое адекватное лечение позволят не только вернуть здоровье, предотвратить формирование осложнений со стороны органов репродукции, но и будут способствовать благополучному вынашиванию беременностей и рождению здорового потомства.

ОШИБКИ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИППП

Г. А. Дмитриев¹, И. И. Глазко², В. В. Савенков³,

¹ФГУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, ²Курс лабораторной диагностики и лабораторной микологии при кафедре дерматовенерологии и клинической микологии ГОУ ДПО РМАПО, ³ГУЗ КВД № 3, Москва

Тщательное своевременное клиничко-лабораторное обследование пациентов в значительной степени является гарантией успешной, адекватной терапии, санации от возбудителей инфекционных заболеваний и скорейшего «возвращения» больного к привычному образу жизни.

В силу отсутствия патогномичности ИППП, сходности клинической картины различных заболеваний, скрытого и бессимптомного во многих случаях развития патологического процесса, а также сочетанности — одновременного возникновения и развития нескольких заболеваний, лабораторная диагностика, как наиболее объективная, призвана решить вопрос окончательного диагноза.

С другой стороны, лабораторная диагностика, использующая разнообразные методологии, сама по себе является сложным, многоэтапным процессом, каждый из которых может привести к ошибкам и, в результате, к постановке неправильного диагноза, что, в свою очередь, отрицательно скажется на ведении больного и может иметь непредсказуемые и даже трагические последствия.

К сожалению, несмотря на значительные успехи, достигнутые в области высоких технологий, оснащения лабораторий, повышения квалификации лабораторных работников, полностью избежать ошибок и постановки неверного диагноза невозможно, и усилия ученых, практикующих врачей-клиницистов и лаборантов следует направить на минимизацию ложных положительных и отрицательных результатов. Другими словами, нет и вряд ли возможно создание методологии, с помощью которой удастся получить 100% эффективность: чувствительность, специфичность и воспроизводимость у всех обследуемых пациентов.

Лабораторный диагноз, подтверждающий или опровергающий результаты клинических наблюдений, основывается на исследовании биологических жидкостей и тканей различных локализаций: соскобы, выделения, кровь, пунктат, СМЖ, лимфоузлов, представляющих многофакториальную систему, отражающую индивидуальные особенности организма и ответную реакцию на внедрение патогенных возбудителей.

К числу эндогенных причин ложноположительных результатов (ЛПП) можно отнести физико-химические изменения сыворотки крови, являющиеся, по мнению ряда исследователей, следствием появления в крови кризисных липидно-протеиновых комплексов, повышения дисперсности коллоидов, состояния белкового и липидного обмена, а также аутоиммунных нарушений.

Изменчивость микроорганизмов, простейших, грибов, в силу их взаимодействия друг с другом и клетками эукариотами, влияния условий среды, значительно снижает эффективность прямых методов детекции. Определенную трудность представляет диагностика инфекционных процессов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, поскольку, в отличие от классических ИППП, обусловленных патогенными бактериями и вирусами, в этих случаях недостаточна детекция возбудителя, а следует описать всю цитологическую картину с учетом качественного и количественного состава присутствующих в мазке микроорганизмов.

Среди диагностических методологий ИППП наибольшее количество ошибок приходится на микроскопические исследования. Это связано как с отсутствием стандартов проведения анализов, субъ-

активизмом в оценке результатов, так и критичностью к взятию материала. Эффективность бактериоскопии во многом зависит от квалификации и опыта лаборанта. К наиболее распространенным техническим ошибкам относится неправильное взятие материала: присутствие в пробе — мазке клеточных элементов крови, слизи, фрагментов эпителия и других эукариотов — значительно осложняет исследование и приводит к непреднамеренным ошибкам. Это касается также приготовления мазка («толщина»), красителей, окраски препарата, времени обесцвечивания, отмычки, сушки и т. д. В силу ограничения разрешающей способности светового микроскопа (увеличение), весьма вероятны ошибки в интерпретации результатов: малые размеры кокков, микрофлоры не дают возможности однозначной диагностики воспалительного инфекционного процесса. Например, при установлении лабораторного диагноза «гонорея» следует не только обнаружить типичный (морфология, тинкториальные свойства) грамнегативный бобовидный диплококк — кокк, но и установить его внутриклеточное расположение. (Приказы МЗ СССР № 936 и № 1570). На бланке анализа часто встречается термин «диплококк», что не дает возможности поставить диагноз, т. к. к нему можно отнести: гонококк, стафилококк и даже стрептококк. Следует еще раз подчеркнуть необходимость специфической окраски по Граму: окраска «синькой» для диагностики гонореи является предварительно (отборочной), тогда как с помощью ее подтверждается диагноз «трихомоназа» — наряду с другими методами окраски (Романовский—Гимза).

В клиническом материале (соскоб, выделение и др.) возбудители ИППП, условно-патогенные, облигатные микроорганизмы, трихомонады, грибы (мицелий), как известно, представлены в измененном виде, что значительно осложняет задачу исследователя и снижает эффективность этого метода детекции. Применение нескольких видов окраски, а также нативных препаратов, особенно при диагностике трихомонады, увеличивает чувствительность и специфичность микроскопии.

Однако, при хроническом, скрытом течении ИППП, с помощью микроскопии даже опытному специалисту зачастую не удастся установить наличие искомого объекта. В этом случае прибегают к помощи более эффективных методологий, в частности к бактериологическому исследованию, которое, в свою очередь, не исключает диагностические ошибки. Во многих странах, такое обследование проводится комплексно: одномоментно материал наносится на стекло (мазок) и на питательную среду, что экономит время, исключает повторный забор проб и, в определенной степени, уменьшает количество ошибок.

К объективным недостаткам культуральной диагностики относят длительность: от одних суток до 2—3 недель, критичность ряда возбудителей (гонококк, хламидии, вирусы) к условиям роста, и невозможность культивировать некоторые бактерии (тре-

понемы) и вирусы (папиллома и др.), необходимость дополнительного микроскопического исследования культур, экономические соображения.

Поскольку рост возбудителя на питательной среде или в культуре ткани — длительный, сложный процесс, требующий создания определенных условий: температурный режим, посевная доза, наличие влажности, воздушной смеси (O_2 , CO_2 , N_2), состава ингредиентов ростовой среды с включением антибиотиков и других препаратов, подавляющих рост «посторонних» объектов и т. д. — при выполнении этих методик встречаются технические погрешности, как на этапе культивирования, так и при заборе и транспортировке материала для исследования, а микроскопическое (светооптические и люминесцентные) изучение выделенных микробов может привести к кумулятивному эффекту диагностических ошибок. Вместе с тем, это один из самых высоко специфичных и чувствительных методов диагностики ИППП и других инфекционных заболеваний, не требующий при квалифицированном выполнении исследований подтверждающих тестов.

Серологические методы исследования, весьма широко применяемые в России с целью диагностики большинства возбудителей ИППП, также имеют недостатки, связанные, главным образом, с неоднозначностью оценки результата, особенно при хронических, скрытых формах инфекции.

В связи со стандартизацией основных серологических методов диагностики (ИФА, РИФ, РПГА), сертификацией наборов, их контролем (ФСВОК), количеством технических ошибок при выполнении таких исследований значительно сократилось (Масяго А. В., 2002; Обрядина А. П. и соавт., 2003; Ткачев В. К., Вякина Т. Г., 2005). Вместе с тем, антительный ответ, определяемый с помощью ИФА, РПГА и др., предопределяет дополнительную трактовку полученных результатов. В частности, при диагностике сифилиса требуются знания динамики антителообразования: выработки в ответ на внедрение патогенного возбудителя, иммуноглобулинов различного класса (M, G) в соответствии со стадией инфекционного процесса, возможной реинфекции, беременностью, инфицированием ребенка и т. д.

При серологических, как и при других методах диагностики, возможны ложноотрицательные и ложноположительные результаты реакций. Последние, главным образом, связаны с использованием нетрепонемных тестов — реакция микропреципитации и ее модификации при сифилисе — и могут быть обусловлены как техническими погрешностями, так и наличием в крови антител к ревматоидному фактору, перекрестно реагирующими антителами у больных с аутоиммунной патологией (кросс-реакторы), антифосфолипидным синдромом, пожилых людей, беременных, пациентов с обширной соматической патологией, нарушениями обмена липидов, иммунодефицитными состояниями различной этиологии.

Ложноотрицательные серореакции на сифилис возможны в серонегативной фазе первичного сифилиса, при избытке антител (феномен «серой зоны»), а также при выраженной иммунной недостаточности; у больных вторичным сифилисом с симптомами злокачественности; при приеме иммунодепрессантов и при наличии ВИЧ-инфекции. Достаточно сложны для интерпретации положительные результаты в антительном ИФА на вирусы, хламидии, простейшие и грибы, проводимые в последние годы в России. Недостовверные результаты таких исследований обусловлены как постоянным присутствием некоторых вирусов (ВПГ и другие) в организме, так и их слабой иммуногенностью, а также недостаточным, в ряде случаев, качеством тест-систем. В этих случаях необходимо: а) проведение исследований парных сывороток в течение 2-х недель и б) сопоставление титра антител с клинической картиной заболевания.

Оценка результатов молекулярно-биологических методов диагностики: гибридизации и амплификации нуклеиновых кислот также сопряжена с некоторыми типами ошибок, в силу чего обязательным условием осуществления ПЦР-анализа является одновременная постановка контрольных проб — положительной и отрицательной. В силу высокой эффективности (чувствительность и специфичность) этих методологий существует реальная опасность получения ложноотрицательных и ложноположительных результатов, что особенно присуще амплификационным тестам (Воробьев А. А. и соавт., 2004).

К одной из основных причин этого явления следует отнести контаминацию, т. е. попадание ДНК-мишени в реакционную смесь, что связано с:

- случайной контаминацией, возникающей при попадании ДНК или ранее синтезированных ампликонов с одежды, рабочих поверхностей, оборудования при нарушении правил работы в лаборатории: использовании одних и тех же дозаторов для электрофореза и приготовления реакционной смеси, отсутствии дезинфекции и антисептики в лаборатории и т. п. При повторной постановке ПЦР ложноположительный результат не повторится;
- систематической контаминацией, возникающей при загрязнении ранее синтезированными ампликонами компонентов реакционной смеси (вода, буферный раствор и др.). При повторных постановках ПЦР ложноположительный результат будет постоянным.

Ложноотрицательный результат в пробе при правильных контролях возникает в присутствии ингибиторов ПЦР (гепарин, соли тяжелых металлов, детергенты и др.), причем для различных образцов клинического материала существуют определенные ингибиторы.

Для предотвращения ингибирования используют наборы для ПЦР, предусматривающие присутствие в исследуемой пробе внутреннего контроля — ДНК-матрицы, содержащей участки связывания праймеров, но отличающейся по длине от определяемой

ДНК-мишени на несколько сотен нуклеотидов. Если внутренний контроль в наборе не используется, для предотвращения попадания ингибиторов в реакционную смесь необходима тщательная отмывка ДНК от примесей в процессе ее выделения.

В самом общем виде при интерпретации результатов, полученных в реакции амплификации, возможен ложноотрицательный результат — отсутствие амплифицированного фрагмента при наличии ДНК-мишени в исследуемой пробе и ложноположительный — присутствие амплифицированного фрагмента в случае отсутствия ДНК-мишени в пробе.

В настоящее время эти проблемы успешно решаются путем создания оптимальных условий выполнения реакции и замены детекции продукта реакции в геле — методами, минимизирующими контаминацию.

Таким образом, значительное количество диагностических ошибок можно избежать или минимизировать при квалифицированном применении наборов, ингредиентов и выполнении норм и правил, предусматривающих лабораторные исследования.

Вместе с тем, существует «предел компетентности», заложенный в самих методах диагностики, определенный уровень эффективности.

Высокотехнологичные, приборные, стандартные методы, используемые при диагностике, обладают наибольшей эффективностью, а результаты диагностики менее зависимы от квалификации и опыта врачей-лаборантов и обслуживающего персонала.

Следует также учитывать более быструю обучаемость технологичным методом диагностики: гибридизации, амплификации, ИФА, чем микроскопии и культуральным методом исследования, где для получения достоверных и надежных результатов стажерам требуются годы и постоянное совершенствование.

Одной из составляющих обследования пациентов является качество используемых тест-систем и наборов, от которых во многом зависит результат диагностики и, в конечном итоге, исход заболевания.

Как правило, в РФ используются зарегистрированные и сертифицированные тест-системы, комплекты реагентов, имеющие удостоверения МЗ РФ, и обладающие высокой (не менее 95%) чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью, это касается как отечественных, так и зарубежных диагностикумов.

В настоящее время в России применяются сотни наборов для диагностики ИППП и ассоциированных заболеваний для РПГА, ИФА, иммуноблотинга, ПЦР-анализа и их количество растет. К сожалению, не все они высокоэффективны, стабильны и удобны в работе, а производимые фирмами серии наборов, насколько нам известно, контролируются крайне редко, что приводит к получению недостоверных результатов.

С другой стороны в России применяются и незарегистрированные тест-системы, а также нерегламентированные методологии: ИФА для детекции

мико-уреаплазм, трихомонад и др., что явно не способствует созданию научно обоснованных и высокоэффективных алгоритмов (протоколов) обследования и ведения пациентов. Более того, в России наблюдается перепроизводство наборов для ИФА, РПГА, ПЦР и других методологий без четкого вектора их применения, трактовки результатов и корреляции с клинической картиной заболевания, что, в определенной степени, осложняет работу клиницистов и лаборантов.

Одним из способов преодоления диагностических ошибок является, как известно, использование контрольных материалов: охарактеризованных панелей сывороток крови, проб мочи, культур микроорганизмов, микрофотограмм искомым возбудителей и т. д.

Такие материалы, созданные по инициативе Федеральной системы внешней оценки качества работы лабораторий (ФСВОК), во многом облегчают работу лаборантов, придают уверенность в правильности постановки диагноза и, в результате, повышают достоверность лабораторной диагностики и минимизируют ошибки, возникающие как в ходе исследований, так и при трактовке анализа (Мошкин А. В., Долгов В. В., 2004; Дмитриев Г. А., 2003). Группа экспертов ФСВОК готовит контрольные материалы и направляет в лаборатории соответствующие различным разделам диагностики ИППП: сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз и другие, анализирует присланные результаты и дает те или иные рекомендации с целью повышения уровня исследования. ФСВОК, таким образом, является обучающей системой с обратной связью и возможностью ответить на многочисленные вопросы участников циклов. Наряду с различными

формами обучения, повышения квалификации, специалист, участвующий в ФСВОК, находясь фактически на рабочем месте, может, получив контрольные материалы, перепроверить результаты своих исследований, а при каких-либо сомнениях обратиться в группу экспертов ФСВОК.

И, наконец, к организационным недостаткам клиничко-лабораторной диагностики в России, следует отнести фактическое отсутствие регламентирующего документа, описывающего полный процесс обследования пациентов: этапы, сроки, методы (их преимущества и недостатки), трактовка результатов, что особенно опасно при наличии разноплановых технологий обследования и ведения огромного числа пациентов. Многочисленные методические рекомендации, пособия, Протоколы обследования и ведения пациентов не привели к созданию стройной, научно обоснованной системы диагностических и лечебных мероприятий при ИППП, как это сделано за рубежом: «Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем», стандарты ВОЗ и CDC (США, Атланта). Созданию такого всеобъемлющего директивного документа в определенной степени препятствует значительное количество специалистов, связанных с ИППП: дерматовенерологи, акушеры-гинекологи, урологи, инфекционисты и др., со своим видением проблем и путей их решения.

Таким образом, знание ошибок, возникающих в ходе клиничко-лабораторного обследования и ведения пациентов с ИППП, меры, предпринимаемые для их устранения, безусловно, позволят оптимизировать процесс диагностики и лечения и облегчить реабилитацию миллионов людей.

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ОШИБОК ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ ЖЕНЩИН НА УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Е. В. Липова, Ю. Г. Витвицкая,

Курс лабораторной диагностики и лабораторной микологии при кафедре дерматовенерологии и клинической микологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Нами обследовано 123 (100%) женщины, обратившихся в ГУЗ СВАО КВД № 19 г. Москвы, от 18 до 45 лет, средний возраст 31,48 лет.

При обследовании жалобы со стороны урогенитального тракта (выделения, неприятный запах из влагалища, зуд и/или жжение наружных половых органов) предъявляли 87 (70,73%) женщин. Преимущественно жалобы были на выделения (75; 69,9%), из них преобладали незначительные (41; 33,3%) и умеренные (24; 19,5%). При этом большинство жалоб было на незначительные выделения из влагалища, которые в большинстве случаев женщины считают вариантом нормы, а их выявление является результатом подробного опроса. Выраженные выделения из влагалища, мотивировавшие обращение женщин в лечебное уч-

реждение наблюдались только у 10 (8,1%). У трети пациенток выделения из влагалища были незначительные (41; 33,33%), умеренные у 24 (19,51%), выраженные у 10 (8,13%).

На основании комплексного клиничко-лабораторного обследования 123 (100%) женщин облигатные патогены были обнаружены у 71 (57,72%) женщин. Из 71 (100%) пациентки объективные и/или субъективные жалобы со стороны мочеполовой системы предъявляли 62 (87,32%). Следует отметить тот факт, что 9 (12,68%) женщин не предъявляли жалоб и не имели клинической симптоматики. При исследовании полученных результатов, инфекционные агенты урогенитального тракта женщин преимущественно были представлены вирусами (папилло-

мавирусная, герпетическая, цитомегаловирусная инфекция) у 52 (42,3%), бактерии и простейшие (хламидии, трихомонады, гонококки, микоплазмы) обнаружены у 5 (4,1%), сочетание вирусов и бактерий у 14 (11,4%) женщин, у 52 (42,3%) пациенток инфекционные агенты выявлены не были.

У 123 (100%) пациенток был взят клинический материал из всех возможных отделов инфицирования: уретры, цервикального канала шейки матки и заднебокового свода влагалища, ампулы прямой кишки. Установлено, что при обнаружении облигатных патогенов во влагалище, последние были выявлены и в других отделах мочеполовой системы (уретра, цервикальный канал шейки матки, ампула прямой кишки) у 40 (32,5%). Одновременное выявление инфекционных агентов или их отсутствие и в отделяемом влагалища и в отделяемом уретры, цервикального канала шейки матки, ампулы прямой кишки было у женщин (92; 74,8%). Особого внимания заслуживают пациентки (31; 25,2%), у которых при отсутствии инфекционного агента в отделяемом влагалища, он был выявлен в уретре и/или цервикальном канале шейки матки и/или ампуле прямой кишки. Данный факт свидетельствует о необходимости исследования отделяемого всех возможных отделов инфицирования мочеполовой системы, в противном случае

почти у четверти женщин (31; 25,2%) инфекционный агент не будет обнаружен, соответственно, пациентка не получит своевременного лечения и будет способствовать распространению возбудителя в популяции.

Практически аналогичные результаты мы получили при изучении качественного и количественного состава биоты урогенитального тракта женщин с помощью ПЦР в реальном времени тест-системы «Фемофлор» (НПФ «ДНК-Технология»). При обследовании 86 (100%) женщин с урогенитальными инфекциями, ассоциированными с условно-патогенной биотой, было обнаружено, что при выявлении дисбаланса в отделяемом влагалища, он одновременно выявлялся в уретре и/или эндоцервикальном канале шейки матки у 62 (72,1%) женщин. Почти у трети (24; 27,9%) женщин дисбаланс выявлялся в уретре и/или эндоцервикальном канале шейки матки при нормальном значении биоты во влагалище.

Таким образом, анализ выявления облигатных патогенов и условно-патогенных микроорганизмов в диагностически значимых титрах из различных отделов мочеполовой системы женщин, убедительно свидетельствует о необходимости обследования всех возможных отделов инфицирования: уретры, цервикального канала шейки матки и заднебокового свода влагалища, ампулы прямой кишки.

ИММУНОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БЕРЕМЕННЫХ

*О. Ф. Серова, Н. В. Зароченцева, Н. С. Меньшикова,
Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, Москва*

Ведущее место среди причин неблагоприятных исходов беременности для матери, плода и новорожденного принадлежит инфекционной патологии [1, 3, 7]. Проблема внутриутробной инфекции (ВУИ) плода является одной из ведущих в акушерской практике в связи с высоким уровнем инфицирования беременных, рожениц и родильниц, опасностью нарушения развития плода и рождения больного ребёнка.

Факторами риска ВУИ являются:

- хронические очаги инфекции в организме матери (в том числе, наличие воспалительных заболеваний органов малого таза, урогенитальные инфекции);
- первичное инфицирование во время беременности, активация инфекционного процесса.

Инфицирование плода и новорожденного может быть вызвано как острой инфекцией матери, так и активацией хронической, персистирующей инфекции во время беременности, которая возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беременной (стресс, ОРВИ, переохлаждение и др.). Следует различать понятия «внутриутробное инфицирование» и «внутриутробная инфекция» [7].

Внутриутробное инфицирование — процесс внутриутробного проникновения микроорганизмов к плоду, при котором отсутствуют признаки инфекционной болезни плода. Наличие внутриутробного инфицирования не означает неизбежного развития инфекционного заболевания. Для выявления этого гестационного осложнения необходимы данные лабораторного исследования в сочетании с клинической картиной инфекционного заболевания [2, 3, 8].

Внутриутробная инфекция — процесс распространения инфекционных агентов в организме плода с развитием морфофункциональных нарушений в различных органах и системах, характерных для инфекционной болезни, возникшей анте- или интранатально и выявляемой пренатально или после рождения.

Возможный спектр возбудителей ВУИ весьма разнообразен и широк. Это бактерии, грибы, простейшие, микоплазмы, хламидии, вирусы. Чаще всего наблюдается сочетание различных возбудителей [5, 6, 7].

Течение ВУИ имеет свои особенности на разных сроках гестации. На ранних этапах развития зародыша (1—3-я неделя беременности) из-за отсутствия

механизмов взаимодействия инфекта и плодного яйца реализация воспалительной реакции чаще всего не происходит. Контакт с инфекцией может закончиться альтернативным процессом и гибелью плодного яйца.

Повреждение эмбриона на 4—12-й неделях беременности чаще связано с вирусной инфекцией, проникновением микроорганизмов через хорион. Плод еще не имеет защитных механизмов, поэтому инфицирование может обуславливать тератогенный и эмбриотоксический эффекты [7].

В I триместре гестации специфических клинических признаков наличия ВУИ нет, косвенно о ней свидетельствуют некоторые эхографические признаки:

- повышенный локальный тонус матки;
- отслойка хориона;
- изменение формы плодного яйца (деформация);
- прогрессирование ИЦН (функционального характера);
- гипоплазия хориона;
- несоответствие размеров эмбриона сроку гестации.

Инфекционные фетопатии возникают с 16-й недели вследствие генерализации инфекции у плода. При этом могут возникать такие пороки развития, как фиброэластоз эндокарда, поликистоз легких, микро- и гидроцефалия (ранние фетопатии).

В III триместре при инфицировании плода развивается патологический процесс в различных органах: энцефалит, гепатит, пневмония, интерстициальный нефрит. Влияние вирусов впоследствии чаще всего проявляется признаками незрелости, наличием дизэмбриогенетических стигм, затяжным адаптационным периодом, значительной потерей массы тела в раннем постнатальном периоде.

На развитие инфекции у плода во II и III триместрах беременности могут указывать косвенные эхографические признаки: задержка внутриутробного развития; многоводие или маловодие; неимунная водянка; увеличение или уменьшение толщины плаценты, наличие в ней патологических включений; наличие взвеси в околоплодных водах; кальцификаты в печени, селезенке и головном мозге плода; поликистоз легких, почек плода; экзогенные фиброзные включения на папиллярных мышцах и створках клапанов сердца плода; расширение петель кишечника плода [4, 7].

Таким образом, инфекция у беременной может привести к развитию ВУИ, обуславливающей перинатальную заболеваемость и смертность. При достаточной иммунной защите она может ограничиться лишь воспалительными изменениями в плаценте.

В предотвращении серьезных последствий генитальных инфекций у матери и новорожденного особое значение имеют:

- тщательное изучение эпидемиологического анамнеза беременной и ее партнера;
- раннее обследование беременной на наличие инфекции;

- своевременная диагностика ВУИ;
- своевременное и адекватное лечение беременной при наличии инфекции.

Лечение генитальных инфекций во время беременности должно быть этиотропным, иммунопатогенетическим, комплексным, направленным на профилактику гестационных осложнений и патологии плода и новорожденного.

При назначении лекарственных средств необходимо учитывать противопоказания к их применению во время беременности, возможность проникновения через плаценту и неблагоприятного влияния на плод [6, 7].

Возможности терапии инфекционных заболеваний при беременности ограничены, поэтому продолжается поиск оптимальных схем лечения, максимально эффективных и безопасных для матери и плода. Элиминация бактериальной инфекции достигается путем назначения антибактериальной терапии. С этой целью используются макролиды (Вильпрафен) со II триместра гестации. С учетом наличия в большинстве случаев хронической инфекции немаловажное значение имеет применение иммуномодулирующих средств.

С целью иммунокоррекции в акушерстве широко применяются препараты интерферона- α и β (ИФН). Основное действие ИФН- α и ИФН- β направлено на ограничение вирусной инфекции в организме путем подавления репликации вируса. ИФН- α — наиболее широко используемый в клинической практике интерферон. Помимо прочего, он играет роль «первой скрипки» среди интерферонов в гинекологической, урологической и дерматовенерологической практике. ИФН- β , несмотря на значительное сходство с ИФН- α , менее стабилен и зачастую менее эффективен. Доказана протективная эффективность ИФН при заболеваниях, вызванных внутриклеточными микроорганизмами (хламидиями, микоплазмами и т. д.). Очевидно, эффект в данном случае также связан с подавлением синтеза белков и активацией фагоцитоза.

Компанией Биокад (Россия) разработан препарат Генферон (суппозитории для вагинального или ректального введения в дозировках 250 000, 500 000 и 1 000 000 МЕ интерферона альфа-2), который за счет содержания интерферона альфа-2 (ИФН- α 2) обладает выраженной противовирусной и антибактериальной активностью, противоопухолевым эффектом и иммуномодулирующим действием. Содержащаяся в препарате Генферон аминокислота таурин (0,01 г в одной суппозитории вне зависимости от дозировки ИФН- α) обладает антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами, что значительно повышает биологическую активность ИФН- α . Кроме этого, таурин стимулирует регенерацию тканей в очаге воспаления за счет выраженно-го эпителизирующего эффекта. В состав препарата Генферон входит также анестезин (бензокаин, 0,055 г в одной суппозитории вне зависимости от дозировки

ИФН-а) — местный анестетик, быстро устраняющий зуд и жжение, так характерные для ИВЗ нижних отделов полового тракта.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения Генферона в комплексном лечении инфекций, передающихся половым путем (ИППП), у беременных.

Материалы и методы. Проведено обследование и наблюдение 92 беременных в возрасте 18—42 лет во втором и третьем триместрах гестации с выявленными ИППП. Обследование проводилось с помощью общеклинических, бактериологического, иммунологического методов. ИППП выявлялись методом ПЦР-диагностики. Иммуноферментным методом в вагинально-цервикальном секрете определяли содержание иммуноглобулинов классов IgG, IgM, IgA и sIgA.

Обследованные беременные были разделены на три группы в зависимости от вида применяемой терапии:

I группу составили 32 пациентки, которые для лечения ИППП получали Вильпрафен 500 мг 2 раз в день в течение 10 дней перорально и Генферон в виде свечей 250000 МЕ вагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней.

II группу составили 30 пациенток, которые для лечения ИППП получали Вильпрафен 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней перорально, свечи Тержинан 10 дней вагинально, затем Генферон в виде свечей 250000 МЕ вагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней.

III группу составили 30 беременных, которые получали Вильпрафен по аналогичной схеме и вагинально — Тержинан.

Результаты исследования и их обсуждение. Беременные всех групп были сравнимы по возрасту и экстрагенитальной патологии.

Резус-отрицательная кровь без явлений сенсibilизации отмечалась у 2 (6,25%), 5 (16,6%) и 2 (6,6%) пациенток в трех группах соответственно. Во II группе 2 (6,6%) и в III группе 3 (10%) беременные были с рубцом на матке после кесарева сечения.

Второй триместр беременности был осложнен угрозой прерывания у 9 (28,12%), 14 (46,6%) и 18 (59,8%) женщин, водянкой беременности — у 5 (16,7%), 2 (6,6%) и 6 (17,7%), умеренным многоводием — у 3 (9,3%), 3 (10%) и 2 (6,6%), умеренным маловодием — у 1 (3,12%), 3 (10%) и 1 (3,3%) в I, II, III группах, соответственно. В третьем триместре основными осложнениями гестации были: гестоз легкой и средней степени — у 6 (20%), 1 (3,3%) и 7 (21,9%) беременных, угроза преждевременных родов — у 3 (9,3%), 6 (20%) и 5 (16,6%) в I, II и III группах, соответственно. По данным ультразвукового исследования диффузные изменения плаценты отмечались в 14 (43,75%), 14 (46,6%) и 10 (33,3%) случаях, «раннее старение» плаценты — в 6 (18,8%), 2 (6,6%) и 7 (23,3%) случаях, низкая плацентация — в 2 (6,25%), 3 (10%) и 1 (3,3%) случаях в трех группах, соответственно.

Бактериологическое и ПЦР-исследования показали, что лишь у 9 (30,0%) женщин I группы, у 13 (43,3%) II группы и у 7 (21,9%) беременных III группы был выявлен один вид возбудителя: хламидии (11,29%, 16,6% и 4,83%), уреоплазмы (29,03%, 33,3% и 41,9%), микоплазмы (19,35%, 40% и 16,12%, соответственно). В остальных случаях наблюдались различные сочетания возбудителей бактериальной и вирусной природы. Спектр инфекционных возбудителей не имел существенных различий в группах.

Сроки гестации, в которые выявлены ИППП у пациенток I и II групп, составили: до 20 недель — 14 (46,7%) и 12 (37,5%); от 20 до 30 недель — 11 (36,6%) и 13 (40,6%); с 30 до 37 недель — 5 (16,6%) и 5 (15,6%), соответственно, в III группе сроки гестации от 21 до 32 недель были у всех 30 женщин (100%).

Особого внимания заслуживает факт наличия патологических изменений шейки матки у большинства беременных с ИППП (табл. 1). Лишь у 6 (20,0%) пациенток в I группе, 7 (23,3%) II группы и у 7 (21,9%) в III группе наблюдалась нормальная кольпоскопическая картина шейки матки.

Изменения шейки матки у пациенток трех групп, как следует из таблицы, были однотипны.

Таблица 1. Патология шейки матки у обследованных пациенток.

Патологические изменения	1 группа		2 группа		3 группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хронический цервицит	14	43,7	10	33,3	15	50
Эктопия с зоной трансформации	10	31,2	10	33,3	8	26,6
Эктопия с атипической зоной трансформации	3	9,37	5	16,6	—	
Полип цервикального канала	4	12,5	1	3,3	1	3,3
Децидуоз	2	6,25	2	6,6	2	6,6
Эктропион ш/м	4	12,5	—		2	6,6
Гипертрофия ш/м	2	6,25	—		—	
Деформация ш/м	—		—		4	13,3
Истинная эрозия ш/м	2	6,25	4	13,3	—	
Лейкоплакия ш/м	1	3,1	1	3,3	2	6,6
Suspicio c-г c/uteri	1	3,1	—		—	
Плоская кондилома ш/м	—		1	3,3	—	

Основные жалобы больных (обильные выделения, жжение и зуд во влагалище) и клинические симптомы воспалительного процесса (гиперемия, отечность слизистой, наличие характерных белей) оценивались по 3-бальной шкале: 0 баллов означало отсутствие симптомов, 1 балл — легкая степень их выраженности, 2 балла — умеренные проявления и 3 балла — тяжелая степень заболевания. Большинство больных I группы (24 — 80,0%), II группы (23 — 76,7%) и III группы (19 — 59,3%) предъявляли жалобы на умеренные бели, которые оценивались двумя баллами, выраженные бели, соответствующие 3 баллам, отмечались у 2 (6,7%) пациенток I группы, у 5 (16,65%) II группы и у 1 (3,1%) женщины III группы. Зуд легкой степени отмечали 4 (13,3%) пациентки I группы, 7 (23,3%) II группы и 3 (9,4%) — III группы.

При гинекологическом осмотре воспалительные изменения слизистой влагалища и влагалищной части шейки матки слабой степени (гиперемия, 1 балл) отмечались у 24 (80,0%) пациенток I группы, 20 (66,6%) II группы и 23 (71,8%) III группы, умеренной степени (2 балла) — у 5 (16,7%), 9 (30%) и 1 (3,1%), соответственно, тяжелой степени (3 балла) — в 2 (6,7%) случаях в I группе и в 3 (10%) случаях во II группе. Следует отметить, что в настоящем исследовании встречались пациентки с субъективной и клинической оценкой симптомов вагинита, соответствующей 0 баллов: 3 (10,0%) и 4 (12,5%) в I и II группах, соответственно.

На фоне ИППП у всех беременных в вагинально-цервикальном секрете выявлены иммуноглобулины всех изотипов, средние концентрации которых составили: sIgA $3,5 \pm 0,5$ мкг/мл; IgA $38,1 \pm 1,6$ мкг/мл; IgM $11,5 \pm 0,9$ мкг/мл; IgG $1028,6 \pm 46,5$ мкг/мл.

Лечение ИППП всем беременным проводилось со второго триместра гестации. Генферон в комплексной терапии пациенток I группы назначали в большинстве случаев (25 случаев — 75,1%) во втором триместре и в 7 (24,9%) случаях — в третьем.

Подавляющее большинство пациенток (27 — 84,3%) I группы, 28 (93,3%) II группы и 27 (90%) III группы отмечали исчезновение симптомов забо-

левания на фоне терапии. Слабо выраженные клинические проявления вагинита через 7 дней после лечения определялись лишь у 2 (6,2%) III группы и 1 (3,3%) беременной I группы. У пациенток II группы клинических признаков инфекции после лечения не выявлено. Побочных эффектов и аллергических реакций при применении Генферона не было ни у одной женщины.

Контрольное ПЦР-исследование показало наличие ИППП у 2 (6,2%) женщин III группы и у 1 (3,3%) беременной I группы.

Следует отметить, что адекватное лечение ИППП с применением интерферонотерапии в комплексной терапии пациенток благоприятно сказывалось на течении беременности, так как способствовало уменьшению частоты и тяжести гестационных осложнений (табл. 2).

Как видно из представленных данных, частота угрозы прерывания беременности после лечения уменьшилась в 3 раза. Значительно улучшилось состояние плаценты, отсутствовали признаки многоводия. Это свидетельствует не только об эффективности, но и о безопасности применения Генферона при беременности.

У пациенток I и II группы наблюдалось значительное увеличение содержания иммуноглобулина sIgA до $7,9 \pm 1,1$ мкг/мл и $8,6 \pm 1,3$ мкг/мл, соответственно, уменьшение IgG до $623,4 \pm 18,4$ мкг/мл и $584,4 \pm 13,2$ мкг/мл, соответственно, тогда как у беременных III группы уровень секреторного иммуноглобулина после лечения достоверно не изменился ($3,3 \pm 0,7$ мкг/мл), а содержание иммуноглобулина IgG уменьшилось незначительно ($998,4 \pm 39,6$ мкг/мл). Следует отметить, что изменения секреторного sIgA являются наиболее значимыми для оценки эффективности терапии. Его увеличение было более выраженным у женщин, принимавших Генферон. Эти данные являются убедительным свидетельством положительного влияния иммунокорректирующей терапии Генфероном на состояние местного иммунитета.

Таблица 2. Осложнения гестации до и после лечения ИППП.

Осложнения беременности	1 группа		2 группа		3 группа	
	Абс., % до лечения	Абс., % после лечения	Абс., % до лечения	Абс., % после лечения	Абс., % до лечения	Абс., % после лечения
Угроза прерывания беременности в 1 и 2 тр.	11 (34,3)	4 (12,5)	14 (46,6)	4 (13,3)	23(76,6)	5(16,6)
Диффузное утолщение плаценты	14 (43,75)	11(34,4)	14 (46,6)	5 (16,6)	10(33,3)	5(16,6)
Раннее старение плаценты	6(18,8)	5(15,6)	2 (6,6)	1 (3,3)	7(23,3)	5(16,6)
Низкая плацентация	2(6,25)	2(6,25)	2 (6,6)	—	1(3,3)	—
Многоводие	3 (9,3%)	—	3 (10)	—	2(6,6)	—
Маловодие	1(3,1)	1(3,1)	3 (10)	1 (10)	1(3,3)	2(6,6)
ФПН	—	—	1 (3,3)	—	1(3,2)	—
ВПР (Киста сосудистого сплетения. Вентрикуломегалия)	—	—	—	—	1(3,3)	—
Расширение межворсинчатых пространств плаценты	—	—	2 (6,6)	—	—	—

Выводы. Применение Генферона в комплексном лечении ИППП у беременных оказывает положительное влияние на состояние местного иммунитета,

способствует повышению эффективности противомикробной терапии, а также снижению частоты и тяжести гестационных осложнений.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕВОЧЕК ДО 12 ЛЕТ

Т. Г. Храмова, И. О. Малова,

Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск

Задачей настоящего исследования явилось изучение роли *S. trachomatis* в развитии воспалительных заболеваний уrogenитального тракта (УГТ) у девочек до 12 лет и анализ состояния показателей фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови при хламидийной инфекции.

Наши исследования проводились на базе Центра уrogenитальных инфекций университетских клиник Иркутского государственного медицинского университета. За период 2000—2006 гг. обследовано 1436 девочек до 12 лет с воспалительными заболеваниями уrogenитального тракта. Хламидийная моноинфекция была выявлена у 52 (3,6%) пациенток преимущественно в возрасте от 4 до 6 лет. Все пациентки не были дефлорированы, не менструировали и не имели половых контактов.

Клиническое обследование ребенка складывалось из традиционного сбора анамнеза с обязательным акушерско-гинекологическим анамнезом матери и семейным анамнезом, общего осмотра, осмотра гениталий и ректально-абдоминального исследования. Одновременно проводили забор материала для лабораторного исследования. Материалом для исследования являлись отделяемое и эпителий слизистой влагалища и первая порция утренней мочи, а также соскоб со слизистой прямой кишки.

Каждой девочке проводили комплексное лабораторное обследование, включавшее идентификацию наиболее распространенных возбудителей уrogenитальных инфекций. Для выявления *N.gonorrhoeae* использовали традиционные микроскопические (с окраской по Граму и метиленовым синим) и бактериологические методы. Для идентификации *T. vaginalis* применяли микроскопию нативного и окрашенных по Романовскому-Гимзе и Граму препаратов параллельно с культуральным методом. Для выявления анаэробной и грибковой флоры использовали световую микроскопию препаратов, окрашенных по Граму.

Для выявления ДНК *S. trachomatis* использовали отделяемое и эпителий слизистой влагалища и центрифугат первой порции свежесобранной мочи. Диагностику хламидиоза проводили параллельно двумя методами — иммунофлуоресцентным методом (ПИФ) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

У всех детей с выявленной хламидийной инфекцией исследовали состояние факторов неспецифической защиты организма. Контрольную группу составили 106 практически здоровых детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет включительно.

Исследование функциональной активности нейтрофилов проводили с помощью теста незавершенного фагоцитоза по отношению к односуточной культуре инактивированного *Staphylococcus aureus* штамма 209 (Raynor R. H., 1981). Поглотительная способность фагоцитов оценивалась по следующим показателям: *процент фагоцитоза* — процентное количество лейкоцитов, вступивших в фагоцитоз, от общего числа; рассчитывали на 100 клеток; *фагоцитарное число* — среднее число бактерий, находящихся внутриклеточно; рассчитывалось как частное от деления общего числа поглощенных бактерий на число лейкоцитов, вступивших в фагоцитоз; *фагоцитарный индекс* — среднее число микробов, поглощенных одним активным нейтрофилом.

Исследование метаболической активности нейтрофилов оценивали в реакции хемилюминесценции в спонтанном и индуцированном вариантах с помощью хемилюминометра «Bio-Orbit» (Pribiri-Oy). В качестве контроля использовали нормы, выведенные внутри лаборатории. Индекс стимуляции рассчитывали как частное от деления показателей индуцированной и спонтанной хемилюминесценции.

Острое течение воспалительного процесса в уrogenитальном тракте наблюдалось у 2 (3,9%) пациенток, хроническое — у 50 (96,2%): у 26 (52,0%) — с чередованием клинических ремиссий и обострений, у 24 (48,0%) — течение заболевания было вялое, малосимптомное.

Практически все дети были осмотрены и обследованы в период обострения заболевания. 20 (40,0%) детей предъявляли жалобы на дискомфорт при мочеиспускании, 14 (28,0%) на зуд, 9 (18,0%) на жжение в области вульвы, 7 (14,0%) на болезненное мочеиспускание.

При остром течении хламидийной инфекции уrogenитального тракта антигены и ДНК *S. trachomatis* были выявлены только из влагалища, при хроническом — антигены и ДНК *S. trachomatis* выявлялись только из влагалища у 26 (52,0%) детей, только

из мочи — у 9 (18,0%), одновременно из влагалища и мочи — у 15 (30,0%).

Из клинических проявлений со стороны урогенитального тракта наиболее характерным являлись вульвовагинит (у 86,5%) и уретрит (у 26,9%). Со стороны наружных половых органов характерным было сочетание воспаления гименального кольца, внутренней поверхности малых половых губ, слизистой задней стенки влагалища, губок уретры. У девочек с хроническим рецидивирующим течением вульвовагинита преобладала яркая гиперемия наружных половых органов (у 80,8%), для хронического торпидного течения вульвовагинита была характерна застойная гиперемия (у 70,8%).

Выделения из половых путей чаще были скудными или умеренными, носили слизистый характер у 69,2% больных.

При исследовании сопутствующей условно-патогенной микрофлоры влагалища у девочек с острым воспалительным процессом в урогенитальном тракте были выявлены *Staph. epidermidis*, *Staph. epidermidis* и *Ent. faecalis* в титре 10^4 КОЕ/мл. У 12 (46,2%) из 26 девочек с хроническим рецидивирующим течением воспалительного процесса в урогенитальном тракте в период обострения выявлялись *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Staph. haemolyticus*, *Strept. viridans*, *Enter. durans*, *Enter. faecium* в титрах 10^5 — 10^7 КОЕ/мл. У девочек с хроническим торпидным течением и в период клинической ремиссии рецидивирующего процесса условно-патогенная микрофлора была представлена преимущественно грамположительными кокками в низких титрах.

По нашему мнению, выраженные клинические симптомы воспаления при вульвовагините были связаны с условно-патогенной микрофлорой в высокой концентрации.

Хламидиоз нижнего отдела урогенитального тракта сопровождался воспалительным процессом в верхних отделах урогенитального тракта: у 13,5% девочек — хроническим пиелонефритом, у 11,5% — хроническим сальпингитом (у девочек 10—12 лет), у 1 ребенка развился *пельвиоперитонит*. Следует подчеркнуть, что хронические воспалительные заболевания органов малого таза чаще встречались при хроническом рецидивирующем течении (у 19,2%), а хронический пиелонефрит — при торпидном течении хламидийной инфекции урогенитального тракта (у 29,2%).

При анализе результатов микроскопического исследования отделяемого влагалища отмечалась выраженная лейкоцитарная реакция у девочек всех возрастных групп. У пациенток до 3 лет среднее количество лейкоцитов составило $13,5 \pm 0,7$ в поле зрения, у девочек 4—9 лет — $17,2 \pm 2,1$, у девочек 10—12 лет — $22,6 \pm 1,4$.

При исследовании показателей функциональной активности нейтрофилов периферической кро-

ви у девочек с хламидийной инфекцией УГТ были выявлены значительные отклонения от нормальных возрастных показателей. Поскольку показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови практически здоровых детей отличаются в разных возрастных группах, мы проанализировали динамику этих показателей у наших пациенток в зависимости от возраста.

При хламидийной инфекции УГТ у детей во всех возрастных группах отмечалась однонаправленная тенденция к снижению количества нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз. Наиболее выраженными и статистически достоверными ($p < 0,05$) эти изменения были у девочек в возрасте от 0 до 3 (29,3%) и от 10 до 12 лет (27,3%). Показатели поглотительной способности нейтрофилов периферической крови также отличались от нормы: фагоцитарный индекс у детей от 0 до 3 лет и от 10 до 12 лет превышал возрастную норму на 32,3% и 54,8% ($p < 0,05$) соответственно, у пациенток 4—9 лет — увеличение было незначительным, фагоцитарное число у девочек 4—9 лет было повышено в 1,8 раза ($p < 0,05$), у пациенток от 0 до 3 лет и от 10 до 12 лет это увеличение было недостоверным. Показатели метаболической активности нейтрофилов в тесте спонтанной и индуцированной хемилюминесценции имели тенденцию к резкому снижению (в среднем в 3,1 и 2 раза соответственно) у большинства больных независимо от возраста ($p < 0,05$). Наиболее выраженными изменениями данных параметров (ПХС и ПХИ) были констатированы у пациенток в возрастных группах от 0 до 3 лет (71,3% и 53,9%) и от 4 до 9 лет (69,2% и 51,8%).

Таким образом, показатели фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови у детей с хламидийной инфекцией УГТ свидетельствуют о значительном снижении количества фагоцитирующих нейтрофилов, но удовлетворительной, и даже в больших количествах, чем у здоровых детей, их способности поглощать чужеродные агенты. При этом отмечается снижение бактерицидной активности нейтрофилов, что подтверждается в тесте спонтанной и индуцированной хемилюминесценции. Снижение показателей метаболической активности (ПХС и ПХИ) нейтрофилов свидетельствует о слабом, неадекватном «метаболическом взрыве», возникающем в связи с фагоцитозом, и характеризует низкую резервную бактерицидную функцию этих клеток, что приводит к незавершенному фагоцитозу.

Поражение УГТ при хламидийной инфекции не ограничивается воспалительными симптомами со стороны наружных половых органов и мочеиспускательного канала, как это было принято считать ранее, но и способствует развитию восходящей инфекции, что со временем чревато нарушением менструальной и репродуктивной функций.

ТЕРАПИЯ СВЕЖЕГО И ОСЛОЖНЕННОГО ХЛАМИДИОЗА

Ю. С. Бутов, В. Ю. Васенова, Ф. К. Новик,

Кафедра дерматовенерологии и клинической микологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ, Москва

Широкое распространение урогенитального хламидиоза среди пациентов как женского, так и мужского пола, приводит к значительному ухудшению качества жизни, отражает актуальность и социальную значимость проблемы.

Этиологическая и топическая диагностика урогенитального хламидиоза проводилась с помощью клинических и лабораторных (ПИФ, ПЦР, бактериоскопия и др.) методов. Целью исследования явилось изучение этиопатогенеза, особенностей клинического течения, оптимизация диагностики и оценка эффективности терапии хемомицином осложненных форм урогенитального хламидиоза.

Наиболее частым возбудителем негонококковых уретритов оказались *S. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, а также грам-положительные кокки и палочки.

Под наблюдением находилось 73 больных (67 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 18 до 50 лет. У 30 больных с продолжительностью болезни до 2-х месяцев была диагностирована свежая форма, у 43 — торпидная и хроническая. Хламидийный уретрит был диагностирован у 55 из 73 больных мужского пола, хламидийно-уреаплазменная инфекция у 8 мужчин и 4 женщин, сочетанная хламидийно-

уреа- и микоплазменная соответственно у 4 и у 2 пациентов.

При лабораторном обследовании диагноз верифицирован методом ПИФ и ПЦР, до и после лечения, исследовали мазки на гонококк, трихомонады и клеточные структуры, а также кровь на РВ, ВИЧ, HBS. Все больные получали 1,0 г хемомицина за 1 час до еды однократно при свежем хламидиозе и по 1,0 г в 1-й, 7-й и 14-й день при осложненной разновидности. Для профилактики кандидоза назначали дифлюкан по 150 мг однократно. Больным с тотальным уретритом и уретрогенным простатитом дополнительно назначали сидячие ванночки с теплой водой, микроклизмы с отваром ромашки по 50—70 мл в течение недели, свечи с витапростом со второй недели.

Клиническое разрешение симптомов наблюдалось в сроки от 15 до 25 дней. Повторное исследование методом ПИФ и ПЦР подтвердило отсутствие возбудителей у 70 пациентов. У 3 больных (2 мужчин, 1 женщина) после лечения были выявлены хламидии.

Этиологическое излечение констатировано в 93,2%, клиническое — в 88,3%. Переносимость хемомицина в изучаемой курсовой дозе была оценена как хорошая.

Побочных явлений в процессе приема препарата и дальнейшего наблюдения за больными не выявлено.

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ МИКОПЛАЗМОЙ, НЕУТОЧНЕННАЯ

Е. В. Липова,

Курс лабораторной диагностики и лабораторной микологии при кафедре дерматовенерологии и клинической микологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Несмотря на то, что в методических материалах ЦНИКВИ по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и заболеваний кожи (2003), а также Европейских стандартах (2003), руководстве CDC (2002) отсутствуют нозологии «микоплазмоз» и «уреаплазмоз», до сих пор многие дерматовенерологи, акушеры-гинекологи и урологи России широко используют данные термины. В соответствии с МКБ-Х (переводной вариант получен в 1998 году) термины «микоплазмоз» и «уреаплазмоз» утратили правовое значение и при обнаружении диагностически значимых титров микоплазм у пациентов с инфекционно-воспалительной патологией мочеполовой системы следует пользоваться рубрикой А49.3 — «Инфекция, вызванная микоплазмой, неуточненная» (в МКБ-Х).

Однако до 1999 года в России микоплазмоз и уре-

плазмоз входили в число заболеваний, подлежащих обязательному статистическому учету. На основании анализа официальных статистических данных за 5-летний период с 1993 по 1998 годы было зарегистрировано увеличение заболеваемости микоплазмозом в 3,9 раз, удельный вес уреаплазмоза в структуре ИППП составлял к 1998 году 7,0%, что свидетельствует о широком распространении возбудителя в популяции.

Микоплазмы известны с конца XIX века, в 1937 году Dienes и Edsall впервые описали случай инфицирования бартолиниевой железы, выделив, вероятно, *Mycoplasma hominis* из абсцесса железы (Bebear C. et al., 1996). В 1954 году M. Shepard впервые изолировал *Ureaplasma urealyticum* при обследовании мужчины с негонорейным уретритом, который до этого называли Т-штаммом микоплазм. Штамм Т отличается от других микоплазм тем, что в процессе

субкультивирования на бесклеточных средах хуже растет и погибает через 4 пассажа (Козлова В. И. и соавт., 1995).

В настоящее время в соответствии с Определителем бактерий Берджи (1997) микоплазмы отнесены в группу Микоплазмы (или молликуты) — бактерии без клеточной стенки. *Mollicutes* означает «мягкокожие». Представители данной группы бактерий являются самыми мелкими по размеру из известных прокариотов, полностью лишены клеточной стенки, ограничены только цитоплазматической мембраной и не способны к синтезу пептидгликана и его предшественников. В связи с этим β -лактамы антибиотиков не оказывают бактерицидного эффекта и, напротив, микроорганизмы чувствительны к лизису, вызываемому осмотическим шоком, детергентами, спиртами и специфическими антителами в комплексе с комплементом. *Mollicutes* плеоморфны, размер клеток варьирует от 0,3 до 0,8 мкм в диаметре, как правило, неподвижны, однако некоторые виды способны к скользящему движению по поверхностям, покрытым жидкостью, грамотрицательны. Большинство видов факультативные анаэробы, но некоторые виды — облигатные анаэробы. При культивировании дают рост очень мелких колоний (менее 1 мм в диаметре), большинство видов в процессе роста проникают внутрь питательной среды, образуя характерные колонии в виде яичницы-глазуньи.

Существует мнение, что микроорганизмы, принадлежащие к классу *Mollicutes*, произошли от родственных анаэробных бактерий — клостридий в результате делеции гена (потери участка хромосомы). Данная группа бактерий содержит 6 родов: I — факультативные анаэробы или микроаэрофилы: 1) нуждаются в стеролах: а) — *Spiroplasma*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma*; б) — не нуждаются в стеролах — *Acholeplasma*; II — облигатные анаэробы: а) — нуждаются в стеролах — *Anaeroplasmata*; б) — не нуждаются в стеролах — *Asteroleplasma*.

Mollicutes изолируются практически у всех млекопитающих и птиц, а также у разнообразных растений и насекомых. У людей в зависимости от места обитания молликуты делят на орофарингеальные и генитальные. В урогенитальном тракте идентифицировано 7 видов микоплазм, к возможным ассоциантам урогенитальных инфекций до настоящего времени относят *U. parvum* и *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*. Последний вид был описан сравнительно недавно, в 1981 году, относится к труднокультивируемым микроорганизмам, в связи с чем, изучен менее подробно. Известно, что по целому ряду признаков *M. genitalium* сходна с *M. pneumoniae*.

Клиническое значение *Mollicutes* в развитии инфекционно-воспалительной патологии урогенитального тракта человека остается вопросом окончательно неизученным. Многочисленные результаты исследований как отечественных, так и зарубежных авторов, противоречивы. По мнению одних авторов, генитальные микоплазмы являются возбудителями

негонорейного уретрита, цистита, воспалительных заболеваний органов малого таза, приводят к нарушению фертильности, патологии беременности, послеродовым и послеабортным осложнениям, вызывают тяжелые и необратимые последствия инфицирования у новорожденных (Кошелева Н. Г. и соавт., 2002; Кисина В. И. и соавт., 2002; Башмакова М. А. и соавт., 2006; Koch A., et al., 1997; Shimada M., et al., 1999; Yoshida T., et al., 2002; Gram L. F., et al., 2002). Другие авторы на основании результатов собственных исследований представляют данные о выделении микоплазм у практически здоровых людей и предлагают рассматривать микоплазмы в качестве «свидетелей» или «соучастников» имеющегося инфекционно-воспалительного процесса (Липова Е. В., 2004; Маликов В. Е. и соавт., 2005; Takamizawa S., et al., 1991; Paul V. K., et al., 1998; Burstein G. R., et al., 2000). Очевидно, что обнаружение высоких титров микоплазм свидетельствует о неблагоприятности исследуемой экосистемы и требует комплексного и квалифицированного лабораторного обследования на облигатную и условно-патогенную биоту, в частности отделяемого урогенитального тракта. Ведущий микоплазмолог мира английский врач D. Taylor-Robinson в одном из своих научных обзоров отмечает, что «*Ureaplasma urealyticum* в мочеполовом тракте человека долгое время будет оставаться камнем преткновения для исследователей» (Taylor—Robinson D., 1998).

Клиническая картина воспалительного процесса урогенитального тракта при выявлении генитальных микоплазм в диагностически значимых титрах не имеет специфических, патогномоничных признаков заболевания. Заслуживает внимания тот факт, что, как правило, микоплазмы выявляются в ассоциации с другими патогенными и/или условно-патогенными микроорганизмами. Так, например, при верификации диагноза БВ *Ureaplasma urealyticum* обнаруживается по данным различных авторов от 11,1% до 46,0% случаев (Малова И. О., 1999; Кубанова А. А. и соавт., 2001). В то же время ряд авторов отмечают вероятность выделения возбудителя в виде моноинфекции в 12,7—19,8% случаев (Ковалев Ю. Н. и соавт., 1998; Дубенский В. В. и соавт., 1999). По-видимому, являясь компонентом нормобиоты урогенитального тракта, *Mollicutes* при определенных ситуациях могут проявлять свои патогенные потенции и входить в число ассоциантов инфекционно-воспалительного процесса. Другими словами, высокие титры микоплазм, обнаруженные с помощью лабораторных методов исследования, свидетельствуют об «общем неблагоприятии» экосистемы, что позволяет рассматривать данные микроорганизмы в качестве маркерных при решении вопроса об установлении диагноза конкретному пациенту.

Учитывая то, что генитальные микоплазмы в норме могут колонизировать урогенитальный тракт, диагностическое значение имеет количественное определение возбудителя. Например, выявление микоплазм методом ПЦР без количественного уче-

та не имеет клинического значения. Разработаны различные лабораторные методологические подходы к диагностике микоплазм — культивирование с последующей идентификацией, иммунофлюоресценция, серологические методы, молекулярно-генетические методы. Однако до настоящего времени «золотым» стандартом является культуральная диагностика, позволяющая определить количественную характеристику, видовую принадлежность и чувствительность выделенного штамма к антибактериальным препаратам. Известно, что различные штаммы микоплазм обладают различной чувствительностью к лекарственным препаратам. В этой связи, для достижения терапевтического эффекта проводимой терапии необходимо назначение антибактериального препарата в соответствии с чувствительностью выделенного штамма к антибиотикам. Вышеизложенным требованиям к диагностике микоплазм отвечают тест-системы, производимые европейскими фирмами «Био-Рад» и «Био-Мерье», позволяющие одновременно выявлять *M. hominis* и *U. urealyticum* в одной пробе, определять их диагностический титр ($>10^4$ ЦОЕ/мл) и чувствительность к антибактериальным препаратам. Для диагностики *M. genitalium*, относящейся к группе труднокультивируемых микроорганизмов, рекомендуется использование молекулярно-генетических методов исследования.

Решение вопроса о клиническом значении высоких титров микоплазм и необходимости назначения антибактериальной терапии должно осуществляться с учетом клинико-анамнестических данных и результатов комплексного лабораторного обследования на облигатные и условно-патогенные микроорганизмы. При отсутствии клинических признаков инфекционно-воспалительного процесса со стороны мочеполовых органов, нарушений репродуктивной функции и отягощенного гинекологического анамнеза, выделение генитальных микоплазм даже в диагностически значимых титрах не является основанием для установления диагноза воспалительного процесса и, соответственно, назначения антибактериальной терапии. Напротив, при отсутствии клинических симптомов воспаления у пациентов репродуктивного возраста, отягощенном гинеколо-

гическом анамнезе, патологии беременности и т. д., отрицательных результатах лабораторного обследования на облигатные патогенны и другие условно-патогенные микроорганизмы, высокие титры микоплазм свидетельствуют о необходимости санации с использованием комплекса лекарственных препаратов с целью сохранения репродуктивной функции пациентов.

Известно, что большинство штаммов микоплазм устойчивы к пенициллину, неомицину, ампициллину, сульфаниламидам и цефалоспорином, рифампицину, налидиксовой кислоте. В литературе описаны мультirezистентные штаммы возбудителя. На основании результатов обследования 584 пациентов с помощью тест-систем «МИКОПЛАЗМА ДУО» Маликов В. Е. и соавторы (2005) сделали вывод о чувствительности штаммов *M. hominis* к доксициклину и пристиномицину в 90—100%, к тетрациклину и джозамицину — 80—95%, к офлоксацину — 70—80%. Для *U. urealyticum* высокая чувствительность наблюдалась к доксициклину, миноциклину, тетрациклину, пристиномицину (90—100%), а также к джозамицину (85—95%). Эффективность эритромицина составила от 15% до 60% при выделении *M. hominis* и *U. urealyticum*.

Таким образом, несмотря большое количество исследований отечественных и зарубежных авторов, вопросы, касающиеся эпидемиологии, этиологии, патогенеза, диагностики и тактики ведения пациентов с выявленными высокими титрами генитальных микоплазм, остаются в стадии изучения. Многие аспекты урогенитальных заболеваний, ассоциированных с микоплазмами, вызывают дискуссию между врачами смежных специальностей — дерматовенерологами, акушерами-гинекологами. В частности, остается открытым вопрос о тактике ведения беременных женщин, у которых при культуральном обследовании обнаружены титры микоплазм $>10^4$ КОЕ/мл. Очевидно, в каждом конкретном случае должно приниматься индивидуальное решение с учетом соотношения возможной пользы от проводимой терапии и риска осложнений со стороны здоровья матери и ребенка.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УРЕАМИКОПЛАЗМЕННОЙ (UR. UREALYTICUM, M. HOMINIS) ИНФЕКЦИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

И. О. Малова, Т. Г. Храмова, Р. Дашрэнчин,

Иркутский государственный медицинский университет

Клинические проявления уреамикоплазменной инфекции не имеют характерных признаков и мало чем отличаются от воспалительных заболеваний мочеполовых органов другой этиологии. Воспалительный процесс в урогенитальном тракте (УГТ)

протекает, как правило, с меньшей остротой, малосимптомно, длительно, что может предрасполагать к развитию многочисленных осложнений. В связи с этим возникает вопрос: способны ли генитальные уреамикоплазмы (*Ur. urealyticum*, *M. hominis*) вызы-

вать воспалительные процессы в УГТ у женщин репродуктивного возраста при их высокой концентрации в урогенитальном тракте.

Наши исследования проводились на базе Иркутского городского кожно-венерологического диспансера и Иркутского городского Центра молекулярной диагностики. За период 2004—2006 гг. было обследовано 485 женщин репродуктивного возраста. У 53 женщин с воспалительными заболеваниями УГТ кроме *Ur. urealyticum* и *M. hominis* не было выявлено других возбудителей УГИ. У 14 (26,4%) из 53 пациенток с воспалительными заболеваниями УГТ выявлялись *Ur. urealyticum* в сочетании с *M. hominis*.

Возраст обследованных женщин варьировал от 20 до 40 лет, средний возраст пациенток составил 26,7 лет.

При анализе гинекологического анамнеза установлено, что у 2 женщин отмечен нерегулярный менструальный цикл. У 4 (28,6%) пациенток в анамнезе имелись беременности (8 беременностей), 2 беременности закончились родами, 2 — выкидышами, 4 — медицинскими абортами. У всех пациенток роды протекали благополучно, выкидыши и аборт прошли без осложнения. У 1 женщины установлено вторичное бесплодие.

Из гинекологической патологии в прошлом эрозия шейки матки встречалась у 4 (28,6%) пациенток. 2 пациентки в анамнезе указывали на урогенитальную инфекцию: у 1 пациентки была трихомонадно-уреаплазменная, у другой — хламидийная инфекция.

У всех пациенток с уреамикоплазменной инфекцией основным клиническим проявлением был вагинит (у 100%) и экто-эндоцервицит (у 75,8%). Выделения во влагалище были умеренными у 12 (85,7%) пациенток, скудными — у 2 (14,3%), слизистыми — у 9 (64,3%), слизисто-гнойными — у 5 (35,7%). Выделения из церви-

кального канала в основном были скудными у 8 (57,1%) пациенток, носили слизистый характер — у 7 (50,0%).

При микроскопическом исследовании отделяемого из заднего свода влагалища у всех женщин лейкоцитоз составил 21—40 клеток в поле зрения, у большинства (78,6%) в цервикальном канале лейкоцитарная реакция составила до 20 клеток в поле зрения. Значение pH вагинального содержимого у 10 пациенток превышало (от 5,5 до 6,0) показатели нормы.

При исследовании микрофлоры влагалища у 10 пациенток с уреамикоплазменной инфекцией выделялись грамположительные аэробные микроорганизмы (*E. faecalis* и *Staph. epidermidis*) в виде монокультур в концентрации от 10^1 до 10^3 КОЕ/мл. В более высоких концентрациях микроорганизмы не выявлялись. У 4 больных выделены микробные ассоциации, представленные двумя видами микроорганизмов. С наибольшей частотой в микробных ассоциациях встречался *E. faecalis* и *Staph. epidermidis*, реже выявлялись *E. coli*, *Staph. haemolyticus*.

Таким образом, анализ клинической характеристики уреамикоплазменной (*Ur. urealyticum*, *M. hominis*) инфекции УГТ у женщин репродуктивного возраста показал, что:

- уреамикоплазменная инфекция встречается редко (у 2,9% из 485 обследованных женщин),
- клиническая картина при уреамикоплазменной не отличается разнообразием и не имеет специфических симптомов,
- основным проявлением уреамикоплазменной инфекции является вагинит, сопровождающийся у большинства больных цервицитом,
- при сочетании генитальной микоплазм *Ur. urealyticum* и *M. hominis* с другими условно-патогенными микроорганизмами клиническая симптоматика не утяжеляется.

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ MYCOPLASMA GENITALIUM В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

О. Е. Литвин,

ФГУ ГНЦД Росмедтехнологий, Москва

Микоплазмы — микроорганизмы с наименьшим среди прокариот размером генома 580 Кб, полностью описанной последовательностью генов, чрезвычайно простой организацией и выраженным полиморфизмом. Плазматическая мембрана микоплазм содержит антигены, сходные с человеческими. Важная особенность микоплазм — способность длительно персистировать на мембране клеток макроорганизма, а также внедряться внутрь эпителиальных клеток и локализоваться внутриклеточно, где происходит их активное размножение.

Широкое распространение урогенитальных микоплазм (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*,

Ureaplasma urealyticum) и их частое выявление у практически здоровых лиц затрудняет решение вопроса о роли этих микроорганизмов в этиологии и патогенезе заболеваний урогенитального тракта. Позиции исследователей по данной проблеме противоречивы. Ряд авторов относит микоплазмы к абсолютным патогенам, ответственным за развитие определенных нозологических форм (уретрит, простатит, послеродовый эндометрит, пиелонефрит, патология беременности и плода, артрит, сепсис и др.). Другие исследователи считают, что микоплазмы являются комменсалами урогенитального тракта, способными при определенных условиях вызывать инфекцион-

но-воспалительные процессы мочеполовых органов чаще в ассоциации с другими патогенными или условно-патогенными микроорганизмами.

В настоящее время показана роль микоплазм в развитии ряда воспалительных заболеваний урогенитального тракта полимикробной этиологии: негонококкового уретрита, неспецифического вагинита, послеродового эндометрита, простатита, вторичного бесплодия и др. Вопрос о значении микоплазм как моновозбудителя подобных патологических процессов на сегодняшний день окончательно не решен.

У мужчин микоплазмы чаще колонизируют уретру и крайнюю плоть, у женщин — влагалище, реже шейку матки и уретру. Показатели инфицированности этим видом микоплазм варьируют от 10 до 50.

Особенностями течения микоплазменной инфекции являются: бессимптомное течение, отсутствие стойкого иммунного ответа; быстрая изменчивость генома, приводящая к возникновению феномена ухода от иммунного ответа; природная устойчивость к антибиотикотерапии.

Исследования подтверждают тот факт, что инфекция, вызванная *Mycoplasma genitalium*, достаточно часто встречается среди мужчин, обращающихся за амбулаторной помощью с симптомами негонококкового уретрита (НГУ). Из группы пациентов с симптомами уретрита с нехламидийным НГУ в 25% выявляется *M.genitalium*. У пациентов без симптомов уретрита частота выделения *M.genitalium* составляет 7%. Частота выделения *M.genitalium* среди мужчин с гонококковым и хламидийным уретритом — 14% и 35%, соответственно.

Нами было проведено обследование 1050 человек, при этом *M. genitalium* была обнаружена у 34 (3,2%) пациентов, из них: 30 (88,2%) человек — мужчины в возрасте от 20 до 49 лет включительно и 4 (11,8%) — женщины в возрасте от 20 до 29 лет включительно.

При обращении к специалисту жалобы предъявляли 20 (58,8%) человек, из них: мужчины — 18 (90%),

женщины — 2 (10%). Среди мужчин жалобы на патологические выделения из уретры представляли 16 (88,9%) человек, жжение в уретре и/или рези при мочеиспускании — 9 (50%), зуд в уретре — 4 (22,2%), боли в области уретры и/или яичек — 3 (16,7%), ослабление либидо и/или эрекции — 2 (11,1%), склеивание губок уретры 1 (5,5%), покраснение головки полового члена, зуд перианальной области, дискомфорт в области промежности, серый налет на головке полового члена, дискомфорт в уретре, запах от половых органов и увеличение лимфатических узлов — по 1 (5,5%) человеку. Среди женщин жалобы на патологические выделения из половых путей представляла 1 (50%) пациентка; зуд в области наружных половых органов — 2 (100%).

При клиническом осмотре патология была выявлена у 14 (41,2%) человек, из них: мужчины — 10 (71,4%), женщины — 4 (28,6%). Среди мужчин наблюдалась следующая клиническая картина: патологические выделения из уретры — 10 (100%) человек; гиперемия и/или отек слизистой оболочки наружного отверстия уретры — 6 (60%) человек; слипание губок уретры, гиперемия головки полового члена — по 1 (10%) человеку. У женщин вульвовагинит был диагностирован в 1 (25%) случае; цервицит — в 2 (50%); эктопия слизистой оболочки шейки матки — в 3 (75%) случаях.

По результатам клинико-лабораторного обследования были установлены следующие диагнозы: неспецифический уретрит — 26 (86,7%) мужчинам (2 (7,7%) пациентам данный диагноз был выставлен трижды); неспецифический вульвовагинит — 1 (25%) женщине; неспецифический цервицит — 3 (75%) женщинам; бактериальный вагиноз — 1 (25%) женщине.

Таким образом, из приведенных выше данных видно, что *Mycoplasma genitalium* являлась этиологическим фактором в развитии патологии нижних отделов мочеполового тракта, как у мужчин, так и у женщин. В то же время процент ее выявления среди других инфекционных агентов достаточно мал.

РОЛЬ ГЕНИТАЛЬНЫХ МИКОПЛАЗМ В ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

М. Р. Рахматулина, И. С. Касаткина,
ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», Москва

Согласно данным современных исследователей, более чем у 40% больных с воспалительными заболеваниями урогенитальной системы выявляются генитальные микоплазмы, при этом наибольшее клиническое значение имеют 3 представителя класса *Mollicutes* (микоплазм): *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*. Большинство исследователей связывают колонизацию урогенитальной системы генитальными микоплазмами с более молодым возрастом, низким социаль-

но-экономический статусом, высокой сексуальной активностью, большим числом половых партнеров и другими факторами. Однако, в настоящее время нет единого мнения о роли генитальных микоплазм в развитии воспалительных процессов урогенитального тракта у детей.

С целью изучения роли генитальных микоплазм в развитии патологических процессов мочеполовой системы у несовершеннолетних было обследовано 215 детей и подростков в возрасте от 4 до 18 лет.

Среди пациентов было 191 девочка и 24 мальчика. Дети были обследованы на инфекции, передаваемые половым путем, и условно-патогенные микроорганизмы. Идентификация *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* проводилась при культуральном исследовании (DUO, Bio-Rad, США).

Результаты лабораторных исследований показали наличие генитальных микоплазм в высоком диагностическом титре ($> 10^4$ КОЕ/мл) у 12,1%, в низком диагностическом титре ($< 10^3$ КОЕ/мл) у 1,2% обследованных детей. При этом была выявлена корреляционная зависимость от пола обследуемых: у девочек генитальные микоплазмы были выявлены в 89% наблюдений, у мальчиков — в 11% наблюдений. У детей с половыми контактами в анамнезе генитальные микоплазмы в титре $>10^4$ КОЕ/мл выявлялись в 63,2% наблюдений, в титре $<10^3$ КОЕ/мл — в 32,1% наблюдений; у детей без половых контактов в анамнезе — в 0,5% и 4,2% наблюдений соответственно.

С целью определения зависимости частоты выявления генитальных микоплазм от возраста детей все пациенты были разделены на три возрастные группы: I группа — 4—7 лет, II группа — 8—11 лет, III группа — 12—17 лет. По результатам проведенных исследований было установлено, что в старшей возрастной группе (12—17 лет) частота выявляемости генитальных микоплазм была значительно выше (в 94% наблюдений) в отличие от младших возрастных групп, где генитальные микоплазмы были выявлены в 3,7% (I группа) и 2,3% (II группа) наблюдений, соответственно.

Выраженность клинических проявлений воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с генитальными микоплазмами,

варьировала от очень острой клинической картины до стертой, вплоть до полного отсутствия клинических проявлений. В младших возрастных группах клиническая картина была яркой: отмечались гиперемия, отечность слизистых оболочек, зуд, жжение при мочеиспускании. В старшей возрастной группе преобладали дизурия, слизистые выделения из половых путей. Яркость клинической картины у детей была также обусловлена ассоциацией генитальных микоплазм с различными условно-патогенными микроорганизмами, чаще всего наблюдалась ассоциация с *E. coli*, *E. faecalis*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* У детей старшей возрастной группы генитальные микоплазмы чаще наблюдались в ассоциации с *C. trachomatis* (в 9,3% наблюдений), *T. vaginalis* (в 1,4% наблюдений), аногенитальными бородавками (в 25,6% наблюдений), *Candida albicans* (в 23,3% наблюдений), *G. vaginalis* (в 17,2% наблюдений), *Mobiluncus* (в 5,6% наблюдений), *Leptotrix* (в 1,4% наблюдений). В монокультуре генитальные микоплазмы были обнаружены у 58 (27%) обследованных детей. Клиническая картина при этом не была специфичной, преобладали явления дизурии и слизистые выделения из половых путей.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить корреляционную зависимость выявления генитальных микоплазм от возраста и пола детей, а также от наличия в анамнезе половых контактов. Наличие субъективных и объективных симптомов уретрита, вагинита и цервицита при обнаружении генитальных микоплазм в титре $>10^4$ КОЕ/мл позволяет предположить возможную этиологическую роль этих микроорганизмов в возникновении данного вида патологии.

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ УРЕА- И МИКОПЛАЗМЫ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ЖЕНЩИН

В. Е. Колупаев¹, Е. И. Гиммельфарб², Е. В. Липова³,

¹ООО «Био-Рад Лаборатории», Москва; ²Московский Институт Медико-Социальной Реабилитации при РГМУ им. Н. И. Пирогова, Москва; ³Курс лабораторной диагностики и лабораторной микологии при кафедре дерматовенерологии и клинической микологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Первый отчет, которой сообщает о взаимосвязи урогенитальных микоплазм с вагинитом и цервицитом, появился более 40 лет назад. С того времени были собраны некоторые данные о том, что *M. hominis* может играть роль в формировании состояния, известного как бактериальный вагиноз (БВ) [1—4]. Приведенные здесь литературные источники отмечают увеличение частоты встречаемости *M. hominis* при вагинитах и цервицитах неясной этиологии, иногда выявляемость в 2—3 раза чаще, чем у здоровых женщин. Некоторые исследования показали, что при неспецифических кольпитах и цервицитах *M. hominis*

высеивается в 2—2,5 раза чаще, чем у здоровых женщин [5]. Титры антител к *M. hominis* в крови у женщин с воспалительными заболеваниями половых путей в 2—3,5 раза выше, чем у здоровых. Анализ данных, полученных разными авторами, свидетельствует о том, что этот микроорганизм выделяется приблизительно у 50% пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза и приблизительно у 25% из них наблюдается 4-кратный подъем титров антител [6].

Однако точная роль и значение *M. hominis* при БВ остаются неопределенными, поскольку другие ис-

следования привели к противоречивым результатам. В исследовании *Pheifer*, при уничтожении *G. vaginalis* при введении метронидазола, который не активен против *M. hominis*, симптоматика БВ также исчезла, тогда как уничтожение только *M. hominis* при помощи доксицилина не устраняло симптомов; следовательно, возникают сомнения по поводу роли *M. hominis* в формировании состояния БВ [7]. *Arya et al.*, при обследовании 341 женщины с бактериальным вагинозом, выявили *M. hominis* бактериологическими методами в 73 случаях. Однако из них только у 35 (48%) выявлена высокая концентрация этого микроорганизма ($>5 \times 10^5$) [8]. При этом зависимость частоты встречаемости высоких концентраций микроорганизма от стадии бактериального вагиноза также не удалось обнаружить. Авторы делают заключение, что *M. hominis* не является определяющим для развития БВ, и вряд ли его изначальное присутствие во влагалище увеличивает вероятность появления БВ.

Существует и другое мнение [9], что у здоровых женщин в отсутствие симптоматики БВ *M. hominis* наблюдается, как правило, в низкой концентрации, которая вряд ли способна вызывать серьезные нарушения. С другой стороны, несколько бактерий *M. hominis*, обитающих во влагалище здоровой женщины, увеличивают свою концентрацию в 10 000 и более у женщин с воспалительной симптоматикой. Это увеличение, однако, наблюдается только на поздней стадии развития БВ [10]. Таким образом, если микроорганизм присутствует во влагалище изначально, он может начать размножаться и достичь высоких концентраций, как было отмечено выше. Данные *Arya et al.* не позволяют однозначно определить, является ли высокая концентрация *M. hominis* фактором, усиливающим патологический процесс или влияет на его хронизацию. Исследование методом ПЦР выявило *M. hominis* в намного меньшем количестве случаев, чем, например, *G. vaginalis*. Никакого различия в частоте определения этого микроорганизма у женщин с воспалением уrogenитального тракта или без него не выявлено [11].

В настоящее время отсутствуют данные однозначно указывающие, что *M. hominis* может быть единственной причиной развития вагинита или участвовать в патологическом процессе совместно с другими микроорганизмами, но также нет данных, которые бы продемонстрировали невозможность этого [12].

В последние годы, на основе данных, полученных методом ПЦР, стало формироваться мнение, что более важную роль при воспалительных процессах уrogenитального тракта могут играть уреоплазмы, которые в некоторых исследованиях обнаруживают во влагалище 80% женщин [13]. Особенно выделяют *U. parvum*, считая ее едва ли не облигатным компонентом биоценоза влагалища при бактериальном вагинозе [14]. Последняя определяется почти у половины женщин с дисбактериозом и выделениями из влагалища [15].

В то же самое время, Кин и соавторы, используя количественный подход, не обнаружили никакого

различия в частоте встречаемости *Ureaplasma spp.* у женщин в присутствии или отсутствии БВ, но обнаружили *M. hominis* в высокой концентрации значительно более часто у женщин с БВ [16]. Другое исследование выделило *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* у 17% и 53% соответственно женщин с БВ, и 2% и 13%, соответственно в контрольной группе [17]. Было показано, что, несмотря на отсутствие достоверной корреляции наличия *Ureaplasma spp.* и БВ, частота встречаемости колонизации влагалища уреоплазмами при БВ выше в 2 раза, при этом внутривлагалищная концентрация этих микроорганизмов увеличивается в 100 раз по сравнению с образцами, полученными у здоровых женщин [18].

Таким образом, несмотря на большое количество данных, однозначного ответа на вопрос об участии мико- и уреоплазм в формировании симптоматики вагинита и цервицита получено не было. *M. hominis* и *U. urealyticum* могут быть рассмотрены как этиологические факторы воспалительных заболеваний органов уrogenитального тракта у женщин только в некоторых случаях [19, 20].

К середине 80-х годов в исследованиях уреа- и микоплазм как возможной этиологической причины развития негонорейного уретрита (НГУ) сложилась следующая ситуация: эпидемиологические исследования предоставили весьма противоречивые результаты, немногочисленные эксперименты на добровольцах и животных не могли предоставить данные для статистического анализа, а переоценка роли других условно-патогенных микроорганизмов в развитии уретрита поставила под сомнения результаты, полученные методом дифференциальной терапии [21].

Попытки использования других методологических подходов, таких, как мониторинг эффекта лечения, не прояснил ситуацию. Ряд исследователей не обнаружили корреляцию между выявлением уреа- и микоплазм и состоянием пациента до и после лечения, что позволило сделать заключение о том, что уrogenитальные микоплазмы не являются причиной заболевания мочеполовых органов [22]. Некоторые статистические исследования установили достоверную корреляцию только между наличием в мазках из уретры уреа- и микоплазм и хроническими НГУ, в то же время не выявлено достоверной взаимосвязи *U. urealyticum* и *M. hominis* с острыми НГУ [23]. Совокупность вышеупомянутых аргументов ставит под сомнение роль уrogenитальных микоплазм в развитии негонорейного уретрита.

Таким образом, несмотря на очевидные данные, указывающие на то, что уреоплазма обладает патогенными свойствами, ее место в структуре первоначальной причины развития инфекционно-воспалительных процессов уrogenитального тракта, таких как уретрит, вагинит, цервицит, остается источником многочисленных дискуссий.

Для выявления соотношения частоты встречаемости уrogenитальных микоплазм в различных кон-

центрациях при различных воспалительных заболеваниях урогенитального тракта было обследовано 1169 женщин с жалобами со стороны мочевого тракта. У пациенток учитывалась симптоматика уретрита (159 человек), цервицита (454 женщины) и вагинита (545 женщин). Информация об имеющихся воспалительных симптомах со стороны урогенитального тракта была получена из данных посылных направлений от различных специалистов лечебно-профилактических учреждений (гинекологов, урологов и другие) г. Москвы.

Выявление урогенитальных микоплазм осуществляли с помощью тест-системы «Микоплазма Дуо», позволяющей получать чистую культуру, осуществлять биохимическую идентификацию и количественное определение уреа- и микоплазм. Из группы пациенток с наличием указанных симптомов были выделены подгруппы, у которых в образцах, взятых из очага воспаления, выявлялись *U. urealyticum* и *M. hominis* в концентрациях $\leq 10^4$ КОЕ/мл или $\geq 10^4$ КОЕ/мл. Также была сформирована контрольная группа, в которой у пациенток отсутствовали уреа- и микоплазмы. В контрольной группе развитие воспалительной симптоматики ассоциировалось с другими патогенными или условно-патогенными микроорганизмами: хламидии, грибы рода *Candida*, вирус простого герпеса 2-го типа, цитомегаловирус, а также с состоянием бактериального вагиноза. В указанных подгруппах исследовали количество случаев наиболее часто встречающихся диагнозов: уретрит, вагинит, цервицит.

Наблюдения показали, что только в случае уретрита частота встречаемости воспалительной симптоматики у женщин возрастает в зависимости от концентрации *U. urealyticum* от 44 до 51 обследованных женщин, у которых этот микроорганизм встречался в концентрациях $\leq 10^4$ и $\geq 10^4$ КОЕ/мл. В группе пациенток, у которых выявлялась *M. hominis*, наблюдалось скорее обратное явление — частота встречаемости симптоматики уретрита снижалась от 50 при концентрации $\leq 10^4$ КОЕ/мл до 41 при высоких концентрациях этого микроорганизма в образцах из очага воспаления. Каких-либо характерных тенденций в содержании уреа- и микоплазм для симптоматики вагинита и цервицита в данном исследовании выявить не удалось.

Таким образом, данные показали, что только симптоматика уретрита вероятно связана с присутствием *U. urealyticum*. Связь частоты выявления *M. hominis* с какой-либо специфической локализацией воспалительного очага выявить не удалось. С другой стороны, у обследованных женщин симптоматика уретрита крайне редко встречалась самостоятельно. Обычно она наблюдалась в присутствии вагинита и цервицита или только вагинита. Также характерным явилось обнаружение урогенитальных микоплазм в сочетании с другими патогенными или условно-патогенными микроорганизмами. Например, в большинстве случаев *M. hominis* выявлялась

совместно с *U. urealyticum*. Сочетание таких факторов, как несколько очагов воспаления и несколько предполагаемых возбудителей, крайне затрудняет выявление роли урогенитальных микоплазм в развитии патологических процессов.

В связи с этим показалось целесообразным разделить влияние этих факторов. Отдельно исследовалась ассоциация урогенитальных микоплазм с количеством очагов воспаления. Для этого в группах женщин с воспалением урогенитального тракта, у которых были выявлены *U. urealyticum* и *M. hominis* в концентрациях $\leq 10^4$ КОЕ/мл или $\geq 10^4$ КОЕ/мл исследовали частоту встречаемости вагинита, цервицита, уретрита, а также их сочетаний. Полученные данные сопоставляли между собой и с результатами контрольной группы.

В контрольной группе симптоматика, связанная с одним очагом воспаления, встречалась в 23 случаях, при этом симптоматика цервицита при отсутствии иной воспалительной симптоматики зафиксирована в $12,56 \pm 2,30$, а вагинита в $9,66 \pm 2,05$. Диагноз уретрита в отсутствие другой воспалительной симптоматики, а также в сочетании с вагинитом и цервицитом, ставился в единичных случаях. Наиболее частым топическим диагнозом было сочетание вагинита и цервицита ($37,68 \pm 3,37$). Наиболее тяжелая многоочаговая форма воспалительной симптоматики, при которой вагинит, цервицит и уретрит проявлялись совместно, был зафиксирован у $15,94 \pm 2,54$ женщин в отсутствие уреа- и микоплазм.

В группе женщин, у которых выявлялась уреоплазма в концентрации $\leq 10^4$ КОЕ/мл, наблюдалось достоверное увеличение частоты встречаемости многоочаговых воспалительных процессов вагинит-цервицит-уретрит (до 42) за счет значительного сокращения числа случаев выявления только вагинита, только цервицита или только уретрита по сравнению с контрольной группой.

При выявлении *U. urealyticum* в концентрации $\geq 10^4$ КОЕ/мл наблюдалось резкое увеличение частоты выявления воспалительной симптоматики сразу в 3 очагах (50 обследованных), при этом наблюдалось достоверное снижение частоты встречаемости не только одноочаговых воспалений, но и сочетаний вагинит-цервицит.

Аналогичная, хотя и менее выраженная тенденция к перераспределению частоты встречаемости многоочаговой воспалительной симптоматики в зависимости от концентрации микроорганизма, наблюдалась и при выявлении в образцах *M. hominis*. Если при низкой концентрации этого микроорганизма сочетание вагинит-уретрит-цервицит наблюдалось в 36 случаях, что достоверно отличается от контрольной группы (около 15), то при высоких концентрациях микоплазм этот параметр достигает величины 50 и более.

Таким образом, высокая концентрация уреа- и микоплазм наиболее часто выявляется в случаях многоочагового воспалительного процесса урогени-

тального тракта, при этом, если в контрольной группе женщин наиболее частым топическим диагнозом был вагинит-цервицит, то при наличии *U. urealyticum* или *M. hominis* к этим локализациям воспаления присоединялся уретрит. Прослеживалась достоверная взаимосвязь частоты встречаемости вагинита-урет-

рита-цервицита с концентрацией урогенитальных микоплазм. Однако для того чтобы сделать однозначные выводы об этиологическом значении уреа- и микоплазм в развитии многоочагового воспалительного процесса урогенитального тракта у женщин, необходимо проводить дополнительные исследования.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ И КАЧЕСТВЕННЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ВЫЯВЛЕНИЯ УРЕА- И МИКОПЛАЗМ

В. Е. Колупаев¹, Е. И. Гиммельфарб², Е. В. Липова³,

¹ООО «Био-Рад Лабора́тории», Москва; ²Московский Институт Медико-Социальной Реабилитации при РГМУ им. Н. И. Пирогова, Москва; ³Курс лабораторной диагностики и лабораторной микологии при кафедре дерматовенерологии и клинической микологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Актуальность проблемы инфекций, ассоциированных с урогенитальными микоплазмами, связана со значительным их распространением в популяции, а также с неоднозначностью клинической и эпидемиологической оценки.

Известно, что среди микоплазм, способных колонизировать органы мочеполовой системы человека, наибольшую частоту распространения имеют *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*. Считается, что микоплазмы могут являться причиной целого ряда заболеваний урогенитального тракта: негонорейных уретритов, простатитов и эпидидимитов [4, 13, 14]. Существуют литературные данные о том, что оба микроорганизма могут являться этиологическим фактором преждевременных родов, невынашивания беременности, нарушения репродуктивной функции, случаев мертворождения [3, 6, 9, 10]. С другой стороны, отмечается возможность бессимптомного носительства микоплазм у клинически здоровых лиц [10, 11, 16]. Отсутствие патогномичных симптомов делает невозможным постановку диагноза без привлечения специальных лабораторных методов исследования. В настоящее время предложено достаточно много методов и диагностических тест-систем для лабораторной диагностики микоплазменной инфекции, рекомендуется проводить количественное определение микоплазм в исследуемом биоматериале [16].

Таким образом, широкое распространение этих микроорганизмов в популяции и высокая частота носительства и длительного бессимптомного течения процесса требуют создания единого алгоритма диагностики.

Целью настоящего исследования является сравнительный анализ наиболее часто используемых тестов индикации мико- и уреаплазм на основе обобщения результатов обследования различных групп пациентов.

Методы детекции урогенитальных микоплазм

Среди методов выявления урогенитальных микоплазм в нашей стране наиболее широко применяется

скрининг с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) и бактериологические исследования в коммерческих тест-системах. Также применяется метод определения антигена с помощью реакции иммунофлюоресценции (РИФ)

В последние годы метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и его модификации стали часто применяться в современной лабораторной диагностике. Для ПЦР характерны высокая специфичность, чувствительность, универсальность и короткое время исследования. К сожалению, методы ПЦР-диагностики условно-патогенных микроорганизмов, где требуется определение патогенного титра, в настоящее время разработаны недостаточно.

Технология РИФ основана на использовании антител против поверхностных антигенов урогенитальных микоплазм, конъюгированных с флуоресцентной меткой. Метод флуоресцентной детекции антигенов микроорганизмов широко применяется в бактериологии. Однако, отсутствие клеточной стенки у уреа- и микоплазм, а также разнородность антигенных детерминант ставит под сомнение диагностическую ценность РИФ в отношении детекции этих микроорганизмов, несмотря на распространение этого метода в России и существование коммерческих тест-систем.

В настоящее время в диагностике урогенитального микоплазмоза широко применяются бактериологические методы исследования с использованием коммерческих тест-систем. Этот подход имеет по сравнению с РИФ и ПЦР следующие преимущества: (1) возможность количественного определения микроорганизмов, (2) получение чистой культуры для определения антибиотикочувствительности *in vitro*, (3) коммерческие тесты имеют стандартный протокол выполнения, (4) использованная цветочная индикация бактериального роста позволяет объективизировать оценку результатов. В данном исследовании бактериологический метод был выбран в качестве референсного. Все исследования проводились с использованием коммерческих тест-систем

МИКОПЛАЗМА ДУО и МИКОПЛАЗМА СИР производства Био-Рад Лаборатории (Франция) по одной и той же схеме: (1) сбор и транспортировка клинического материала для культуральных исследований, (2) получение культуры урогенитальных микоплазм с одновременной идентификацией и количественной оценкой, (3) определение чувствительности выделенной культуры к антибактериальным препаратам.

Микробиологические исследования *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* проводились с помощью стандартизованного диагностического набора МИКОПЛАЗМА ДУО («*Mycoplasma DUO*»). Биоматериал собирался и доставлялся в лабораторию в культуральных флаконах, которые входят в состав набора. Специальная транспортная среда, содержащаяся во флаконах, позволяет сохранять жизнеспособность микроорганизмов до 48 часов при комнатной температуре или 72 часа при температуре +2 — +8 °С. При хранении образца в течение более длительного периода полученные результаты не учитывались.

Кроме 20 флаконов с транспортной средой диагностический набор содержит: флакон-капельницу с буфером для разведения образцов и 20 специальных 6-луночных планшет (по одной планшете на каждый анализ). На планшете 2 лунки предназначены для микротитрования *Ureaplasma urealyticum* и содержат в качестве субстрата для идентификации мочевины, 2 лунки — для *Mycoplasma hominis* и содержат аргинин соответственно. Кроме субстратов в состав питательной среды в лунках входит ростовой фактор для микоплазм, антибиотики, угнетающие рост сопутствующей полиморфной флоры, а также цветовой индикатор. Контроль роста микроорганизмов осуществляется по изменению цвета внутри соответствующих лунок. Таким образом, тест-система МИКОПЛАЗМА ДУО может быть выбрана для рутинных исследований благодаря следующим преимуществам:

- процедура инокуляции микропланшета очень проста и высоко стандартизована;
- культивирование урогенитальных микоплазм осуществляется в жидкой среде, что снижает вероятность процесса аутолиза микроорганизмов;
- количество бактерий (КОЕ/мл) определяется методом последовательных разведений;
- *M. h.* и *U. u.* дифференцируются по способности метаболизировать аргинин и мочевины соответственно;
- благодаря наличию цветового индикатора роста в питательной среде, результаты регистрируются визуально.

Результаты и их обсуждение

Сопоставление результатов тестирования возбудителей урогенитального микоплазмоза различными методами.

Необходимо отметить, что характеристики метода в значительной мере определяют результат лабо-

раторных исследований. Часть пациентов, согласно описанному протоколу, проходили тестирование с помощью методов ПЦР или РИФ. В настоящей работе мы сопоставляли результаты предварительного теста и данных культурального метода МИКОПЛАЗМА ДУО.

1. *Определение антигенов урогенитальных микоплазм методом иммунофлюоресценции у пациентов с воспалительной симптоматикой.*

При определении сравнительной клинической эффективности качественного метода РИФ и количественного метода биохимической идентификации уреа- и микоплазм образцы, исследованные с помощью диагностических РИФ-наборов, повторно исследовали с помощью набора «Микоплазма Дуо», позволяющего осуществить биохимическую идентификацию и количественное определение урогенитальных микоплазм. Количество исследований, проведенных с помощью ПИФ у мужчин (33 человека) оказалось недостаточным для достоверной статистической оценки. Результаты исследования образцов, взятых у женщин на наличие *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, оценивались отдельно.

Количество образцов, положительных в ПИФ, в которых *Ureaplasma urealyticum* выявлялась в концентрации выше 10^4 КОЕ/мл, составило $36,62 \pm 5,72$, в которых *Ureaplasma urealyticum* выявлялась в меньшей концентрации — $18,31 \pm 4,59$ от общего числа образцов, положительных в ПИФ. Следует отметить, что почти половина образцов ($45,07 \pm 5,90$), реактивных в ПИФ, продемонстрировали отсутствие роста в тест-системе «Микоплазма Дуо».

При исследовании образцов на наличие *Ureaplasma urealyticum* с отрицательными результатами флюоресцентного анализа (N=99) в тест-системе «Микоплазма Дуо» были получены следующие данные: более 70 ($69,00 \pm 4,62$) отрицательных результатов подтвердились в обоих методах. Однако более трети образцов, отрицательных в ПИФ, продемонстрировали в количественном методе биохимической идентификации наличие микроорганизма, при этом в 25,00±4,33 случаев концентрация *Ureaplasma urealyticum* была зафиксирована как высокая ($\geq 10^4$ КОЕ/мл).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии значительной дискордантности между двумя методами выявления *Ureaplasma urealyticum* как для реактивных, так и для отрицательных образцов.

При попытке оценить сравнительную эффективность выявления *Mycoplasma hominis* методом ПИФ и методом биохимической идентификации и количественного анализа, указанное различие результатов проявилось еще более ярко. В группе пациенток с положительным на наличие *Mycoplasma hominis* результатом ПИФ (38 человек, принято за 100) тест-система «Микоплазма Дуо» продемонстрировала положительный результат менее чем в 15 случаях, при этом во всех случаях содержание микроорганизма в образце превышало 10^4 КОЕ/мл. В большинстве отрицательных ПИФ-образцов (из 102 образцов около

95) метод биохимической идентификации показал отрицательный результат, но в 5 случаях тест-система «Микоплазма Дуо» зафиксировала наличие *Mycoplasma hominis* в концентрации $\geq 10^4$ КОЕ/мл и в одном случае $\leq 10^4$ КОЕ/мл.

Известно, что урогенитальные микоплазмы отличаются высокой антигенной разнородностью [14]. К тому же, у микоплазм, лишенных клеточной стенки, отсутствуют достаточно выраженные антигенные детерминанты. Возможно, с этим связан низкий процент совпадения результатов РИФ и культурально-го метода. Ложноположительные результаты могут возникать при дифференцировке истинного специфического свечения в люминесцентном микроскопе от артефактов.

2. ПЦР анализ

Высокая специфичность и чувствительность ПЦР не вызывает сомнений, но использование этой реакции не позволяет определиться врачам-клиницистам при решении следующих вопросов: следует ли рассматривать положительный результат ПЦР как основание для назначения этиотропной терапии при данной форме патологии и каким лекарственным препаратам отдать предпочтение. Кроме того, несмотря на противоречивость литературных данных, в настоящее время считается установленным фактом положение о том, что уреа- и микоплазмы могут входить в состав флоры нормального микробиоциноза влагалища.

При определении сравнительной клинической эффективности качественного метода ПЦР и количественного метода биохимической идентификации уреа- и микоплазм образцы, исследованные с помощью диагностических ПЦР наборов разных производителей, повторно исследовали с помощью набора «Микоплазма Дуо», позволяющего получить чистую культуру, осуществить биохимическую идентификацию и количественное определение урогенитальных микоплазм. Результаты исследования образцов на наличие *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, взятых у мужчин и женщин, оценивались раздельно. Следует отметить, что во всех случаях отрицательный результат ПЦР (134 исследования) сопровождался отрицательным результатом в тест-системе «Микоплазма Дуо».

При количественной оценке содержания уреаплазм в образцах с положительным результатом ПЦР, взятых у женщин (786 человек), за 100 принималось общее количество положительных результатов, выявленных у женщин с помощью метода ПЦР. Количество образцов, в которых *Ureaplasma urealyticum* присутствовала в концентрации $\geq 10^4$ КОЕ/мл, составило менее 40. Приблизительно в 20 случаях выявленная концентрация микроорганизма была $\leq 10^4$ КОЕ/мл. В 43 образцах уреаплазмы не выявлялись с помощью диагностического набора «Микоплазма Дуо». Метод биохимической идентификации, используемый в данном тесте, основан на получении чистой культуры микроорганизма, тогда как ПЦР определяет на-

личие генетического материала уреаплазм в образце. Поэтому отрицательный результат в «Микоплазма Дуо» в данном случае, возможно, свидетельствовал об отсутствии жизнеспособных микробных клеток.

При количественном исследовании образцов, положительных в ПЦР, взятых у мужчин (159 человек), были получены результаты аналогичные описанным выше. Около 30 положительных в ПЦР образцов содержали *Ureaplasma urealyticum* в концентрации $\geq 10^4$ КОЕ/мл, приблизительно в 15 образцах уреаплазмы определялись в концентрации $\leq 10^4$ КОЕ/мл. Более чем в половине образцов, которые были взяты у мужчин и были положительными в ПЦР, культуральным методом «Микоплазма Дуо» уреаплазмы не выявлены. Количество образцов, положительных в ПЦР и отрицательных в «Микоплазма Дуо», в группе пациентов мужчин достоверно выше, чем в группе женщин. Возможно, это связано с различными локациями взятия исследуемого материала: у мужчин в качестве образца исследовали мазок из уретры, тогда как у женщин — мазок из задней трети влагалища. Известно, что процесс слущивания поверхностного слоя и выведения остатков эпителиальных клеток в уретре у мужчин происходит менее интенсивно, чем в слизистой влагалища у женщин, что, вероятно, приводит к более длительному сохранению остатков микробных клеток и большей вероятности выявления малых количеств наследственного материала микроорганизма в мазках из уретры у мужчин, чем в образцах слизистой влагалища у женщин.

В целом, согласно полученным результатам, только менее 40 положительных результатов в ПЦР соответствуют присутствию *Ureaplasma urealyticum* в концентрации $\geq 10^4$ КОЕ/мл, которая в большинстве случаев выявляется при наличии воспалительной симптоматики урогенитального тракта, как у мужчин, так и у женщин.

При количественной оценке содержания *Mycoplasma hominis* в образцах, положительных в ПЦР, образцы, полученные у женщин (N = 201) и у мужчин (N = 84), рассматривались отдельно.

В группе пациенток с положительным на наличие *Mycoplasma hominis* результатом ПЦР тест-система «Микоплазма Дуо» продемонстрировала положительный результат менее чем в 32 случаях, при этом приблизительно в 21 случае содержание микроорганизма в образце превышало 10^4 КОЕ/мл, менее чем в 10 случаях было меньше этой величины. В большинстве ПЦР-положительных образцов (около 70) метод биохимической идентификации показал отрицательный результат.

В группе пациентов мужчин соотношение положительных и отрицательных результатов было достоверно ниже, чем в группе пациенток женщин: положительные результаты культурального метода «Микоплазма Дуо» с показателем высокой концентрации микроорганизма были зафиксированы менее чем в 10 случаях, низкая концентрация *Mycoplasma hominis* выявлялась в 3,5 образцов. Данные представ-

лены в процентах, за 100 принималось общее количество положительных результатов, выявленных у мужчин с помощью метода ПЦР. Около 90 ПЦР положительных образцов продемонстрировали в тесте «Микоплазма Дуо» отрицательный результат. Можно рассматривать несколько причин, объясняющих высокую частоту встречаемости случаев несовпадения положительных результатов в ПЦР и данных культурального метода при выявлении *Mycoplasma hominis*.

Первая причина связана с наличием гомологичных участков ДНК урогенитальных микоплазм с некоторыми вирусами, прокариотами и клетками эукариот, которая характерна как для *Mycoplasma hominis*, так для *Ureaplasma urealyticum*. Возможно, последовательность нуклеотидов, выбранная в качестве мишени при создании диагностических наборов для ПЦР, имеется и в составе генома других микроорганизмов или вирусов. Следует отметить, что выявление *Mycoplasma hominis* в виде моноинфекции зафиксировано как крайне редкое. С другой стороны, использование наборов от разных производителей снижает вероятность неспецифического выбора участка микоплазменного генома в качестве мишени для ПЦР.

Вторая группа причин определяется высочайшей чувствительностью молекулярно-диагностических методов, в том числе и ПЦР. Эти методы способны выявлять единичные клетки возбудителя или фрагменты наследственного материала. С другой стороны, данные показывают, что воспалительная симптоматика урогенитального тракта коррелирует с высокой концентрацией уреа- и микоплазм, поэтому метод «Микоплазма Дуо» может оказаться не способным определять единичные микробные клетки или их фрагменты, так как это, вероятно, не имеет диагностического значения. С высокой чувствительностью метода ПЦР также связана возможность ложноположительных результатов при контаминации образцов конечными продуктами реакции. Несмотря на то, что были предприняты все меры по обеспечению качества результатов, в том числе территориальное разделение этапов реакции, создание принудительной вентиляционной системы и поддержание режима работы лаборатории, достичь полной гарантии отсутствия контаминации невозможно.

Таким образом, исследования показали, что среди всех образцов, имеющих положительный результат в ПЦР, только 30—37 содержат *Ureaplasma urealyticum* в концентрации $\geq 10^4$ КОЕ/мл или 10—22 *Mycoplasma hominis* в концентрации $\geq 10^4$ КОЕ/мл. Меньшие концентрации этих условно-патогенных микроорганизмов, по-видимому, не имеют клинического значения, хотя и выявляются в ПЦР как положительные. Вероятность получения ложноположительных результатов при использовании ПЦР существенно выше, чем при тестировании в наборе «Микоплазма Дуо», что связано с возможным неспецифическим выбором участка ДНК уреа- и микоплазмы в качестве мишени, а также с вероятной контаминацией образцов продуктами реакции.

Заключение

Как и для большинства других условно-патогенных микроорганизмов, в отношении урогенитальных микоплазм практически не разработаны четкие диагностические критерии, по которым можно однозначно определить, является ли данный изолированный микроорганизм этиологической причиной воспалительного процесса. Выбранный в настоящей работе культуральный метод выделения микоплазм с помощью тест-системы МИКОПЛАЗМА ДУО позволяет дифференцировать микроорганизмы и проводить количественный анализ их содержания, что, безусловно, увеличивает его диагностическую эффективность в отношении условно-патогенной флоры.

Стандартный протокол исследования позволил получить более однородные статистические данные в большом количестве исследований, а также достоверную взаимосвязь между появлением воспалительной симптоматики и присутствием уреа- и микоплазм в высокой концентрации. Таким образом, решение о назначении целенаправленной терапии уреаплазменной инфекции должно основываться на наличии патогенного титра микроорганизмов в присутствии клинической симптоматики.

Определение антигенов урогенитальных микоплазм с помощью методов иммунофлюоресценции (РИФ) в настоящем исследовании не обеспечивало необходимую чувствительность и специфичность по сравнению с культуральным исследованием. Использование ПЦР в диагностике урогенитального микоплазмоза в связи с высокой чувствительностью метода и отсутствием стандартизированной процедуры количественного анализа может приводить к высокому проценту ложноположительных результатов. Метод ПЦР является трудоемким, требующим специального оборудования и навыков, тогда как методики микробиологического исследования с помощью коммерческих тест-систем доступны даже людям, не имеющим опыта работы в бактериологической лаборатории.

Учитывая объективно высокую частоту встречаемости микоплазм в клинически значимом титре, наличие хронических, рецидивирующих форм заболевания, большое значение придается разработке рациональных методов лечения. Получение чистой культуры возбудителя дает возможность индивидуально подбирать адекватное лечение на основании исследования антибиотикочувствительности выделенного штамма. Такой подход значительно увеличивает эффективность антибактериальной терапии.

Внедрение в микробиологическую практику стандартизированных методов исследования чувствительности микроорганизмов дает возможность сопоставлять результаты большого числа тестов, оценивая реальную картину распространения резистентных штаммов, и позволяет разрабатывать научно-обоснованные подходы к терапии микоплазменной инфекции на основе широких эпидемиологических исследований.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ МНОГООЧАГОВОГО ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ЖЕНЩИН ОТ ВЫЯВЛЕННЫХ АССОЦИАЦИЙ ОБЛИГАТНЫХ И УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

В. Е. Колупаев¹, Е. И. Гиммельфарб², Е. В. Липова³,

¹ООО «Био-Рад Лаборатории», Москва; ²Московский Институт Медико-Социальной Реабилитации при РГМУ им. Н. И. Пирогова, Москва; ³Курс лабораторной диагностики и лабораторной микологии при кафедре дерматовенерологии и клинической микологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

В настоящее время произошла переоценка этиологической роли многих микроорганизмов в формировании воспалительной симптоматики урогенитального тракта. Исследования пациентов с негонококковым уретритом показали, что развитие симптоматики не только связано с *Chl. trachomatis* и (или) *U. urealyticum*, но может быть проявлением мочевой инфекции верхних отделов мочевыводящих путей, основную роль в которой играют грамотрицательные микробные агенты: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli* и другие [1]. Ряд авторов указывают на потенциальную способность энтеробактерий вызывать инфицирование уретры [2]. Считают, что уреа- и микоплазмы, чаще в ассоциации с облигатными анаэробами и/или *Gardnerella vaginalis*, имеют значение в патогенезе бактериального вагиноза [3]. Литературные данные отмечают увеличение частоты встречаемости *M. hominis* при вагинитах и цервицитах неясной этиологии, иногда выявляемость ее в 2—3 раза чаще, чем у здоровых женщин, причем частота выделения возрастает при смешанной инфекции.

Утверждение, что урогенитальные микоплазмы могут существовать симбиотически с другими микроорганизмами, связанными с развитием воспалительной симптоматики, или как самостоятельный патоген [5, 6], основано на статистических расчетах с использованием методов дисперсионного анализа при эпидемиологических исследованиях. Следует отметить, что ограничения данного метода анализа не позволяют установить, какие из выявляемых микроорганизмов и в какой комбинации более вероятно вызывают распространение инфекционно-воспалительного процесса в урогенитальном тракте, а также долю участия каждого. Использование алгоритмов дисперсионного анализа с этой целью приведет к высокой степени дробления исследуемых групп, к снижению объема выборок, что, в свою очередь, значительно снизит достоверность определения различий между средними значениями [7].

Для оценки синергизма различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов при формировании воспалительного процесса в урогенитальном тракте у женщин необходимо оценить вероятность (риск) развития многоочагового воспалительного заболевания в присутствии каждого из

исследованных микроорганизмов и их сочетаний. В настоящей работе оценка факторов риска осуществлялась с использованием метода логистической регрессии. Для построения модели исследовали группу женщин — 1552 человека. В группу обследования были включены пациенты, обратившиеся в кожно-венерологические, гинекологические, урологические лечебные учреждения с жалобами со стороны мочепоолового тракта (1169 женщин) или с профилактической целью (383 человека). У лиц с жалобами со стороны мочепоолового тракта учитывалась симптоматика уретрита (159 человек), цервицита (454 женщины) и вагинита (545 женщин). Пациентки обследовались на наличие уреа- и микоплазм с помощью тест-системы «Микоплазма Дуо», на наличие цитомегаловируса (ЦМВ), вируса простого герпеса 2-го типа (ВПГ 2) и хламидий с помощью реакции иммунофлюоресценции (РИФ). Лабораторный диагноз кандидоза влагалища и бактериального вагиноза ставили с использованием культуральных методов.

Процесс построения модели осуществлялся в несколько этапов.

На первом этапе результаты были перекодированы следующим образом: наличие 3 очагов воспаления определялось как «1», остальные случаи как «0». Положительные результаты тестирования на грибы рода *Candida*, вируса простого герпеса 2-го типа, цитомегаловируса, хламидий, а также наличие бактериального вагиноза определялись в соответствующей графе как «1». Отрицательные результаты как «0». Наличие уреа- и микоплазм в концентрации $\geq 10^4$ КОЕ/мл определялось как «1», низкая концентрация уреа- и микоплазм и их отсутствие определялось как «0», так как достоверность эффектов низких концентраций этих микроорганизмов в настоящем исследовании не выявлена. В дальнейшем наличие 3 очагов воспаления считали зависимой переменной, а результаты лабораторного исследования на наличие перечисленных микроорганизмов и бактериального вагиноза считали факторами риска. Для расчета логистического уравнения было необходимо из списка факторов риска, то есть исследованных микроорганизмов, сформировать список независимых переменных, то есть определить устойчивые сочетания микроорганизмов, которые преимущественно выявлялись у исследованных пациенток. Для этой

цели использовался метод кластерного анализа с последующей оценкой корреляции внутри кластеров. Критерием для образования кластера считали выявляемость тех или иных микроорганизмов в образце. Так как признак «наличие/отсутствие» является категориальным, в качестве меры расстояния между объектами при формировании кластера использовался процент несогласия, который рассчитывался следующим образом:

$$\text{расстояние } (x, y) = (\text{Количество } x_i \neq y_i) / i,$$

где x — наличие одного микроорганизма в образце;

y — наличие другого микроорганизма в том же образце;

i — номер образца.

Для определения расстояния между кластерами использовался метод полной связи (метод наиболее удаленных соседей). В этом методе расстояния между кластерами определяются наибольшим расстоянием

между любыми двумя объектами в различных кластерах (т. е. «наиболее удаленными соседями»). Этот метод оптимизирован для случая, когда объекты происходят на самом деле из реально различных таксономических объектов.

Кластеры, образованные наиболее часто встречающимися в образце сочетаниями микроорганизмов, представлены на рис. 1

В результате кластерного анализа было установлено, что наиболее тесно связанными сочетаниями у обследованных женщин являются *M. hominis* и бактериальный вагиноз; *U. urealyticum* и дрожжевые грибы рода *Candida*, а также совместное определение этих пар.

Таким образом, следует предположить, что при определении патогенной роли уреа- и микоплазм, необходимо оценивать не только риск развития воспалительных процессов при выявлении указан-

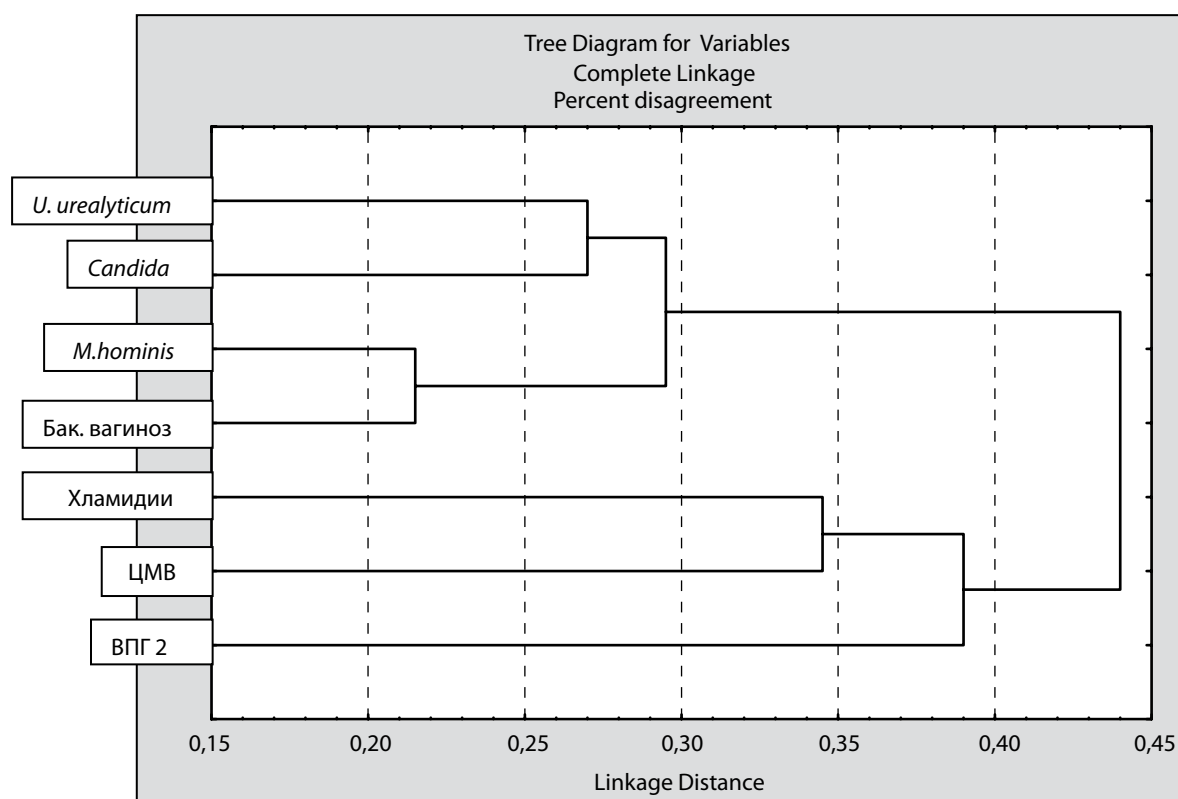


Рис. 1. Результаты кластерного анализа наиболее часто встречающихся сочетаний микробиологических объектов у женщин с воспалительной симптоматикой урогенитального тракта.

По оси X показано расстояние между сформированными кластерами, рассчитанное методом полной связи. В таблице представлено содержание кластеров

Расстояние между кластерами	Номер объекта						
	1	2	3	4	5	6	7
0,215	<i>M. hominis</i>	Бак. вагиноз					
0,270	<i>U. urealyticum</i>	<i>Candida</i>					
0,295	<i>U. urealyticum</i>	<i>Candida</i>	<i>M. hominis</i>	Бак. вагиноз			
0,345	Хламидии	ЦМВ					
0,390	Хламидии	ЦМВ	ВПГ 2				
0,440	<i>U. urealyticum</i>	<i>Candida</i>	<i>M. hominis</i>	Бак. вагиноз	Хламидии	ЦМВ	ВПГ 2

ных микроорганизмов, но и риск при сочетании *M. hominis* и бактериального вагиноза, *U. urealyticum* и дрожжевых грибов рода *Candida*, в связи с этим при построении модели необходимо было ответить на вопрос, являются ли результаты выявления *M. hominis* и бактериального вагиноза, а также *U. urealyticum* и дрожжевых грибов рода *Candida*, независимыми переменными или их следует рассматривать как взаимосвязанные между собой. Для решения этой задачи была построена корреляционная матрица, в которой рассчитывались парные коэффициенты корреляции (табл. 1).

Корреляционный анализ показал, что пары, составляющие кластеры с наименьшим расстоянием между объектами, *M. hominis* и бактериальный вагиноз, а также *U. urealyticum* и дрожжевые грибы рода *Candida*, демонстрируют наибольшие коэффициенты корреляции $0,3127 \pm 0,0675$ и $0,363 \pm 0,071$ соответственно, что подтверждает предположение о частом совместном их выявлении.

На втором этапе из всей совокупности результатов, полученных при исследовании женщин, была выделена репрезентативная выборка объемом 200 записей. Объем выборки определялся таким образом, чтобы средняя частота встречаемости для случаев многоочаговых воспалений (вагинит — уретрит — цервицит) соответствовала этому параметру в общем объеме исследуемых данных (40) с точностью 1 и надежностью 95. Минимальный объем для этой выборки составил 127 записей, таким образом, выборка в 200 записей является репрезентативной.

Третий этап заключался непосредственно в расчете рисков. С учетом условий, описанных выше, была построена модель развития многоочагового воспа-

лительного процесса в урогенитальном тракте женщины с использованием метода бинарной логистической регрессии вида:

$$y = \exp(b(0) + b(1) \cdot x_1 + b(2) \cdot x_2 + b(3) \cdot x_3 + b(4) \cdot x_4 + b(5) \cdot x_5 + b(6) \cdot x_6 + b(7) \cdot x_7) / [1 + \exp(b(0) + b(1) \cdot x_1 + b(2) \cdot x_2 + b(3) \cdot x_3 + b(4) \cdot x_4 + b(5) \cdot x_5 + b(6) \cdot x_6 + b(7) \cdot x_7)],$$

где y — вероятность развития многоочагового воспалительного процесса, зависящая бинарная переменная (1 — наличие, 0 — отсутствие);

x — независимые переменные принимают значения 1 — наличие, 0 — отсутствие:

x_1 — выявление *U. urealyticum* в концентрации выше 10^4 КОЕ/мл;

x_2 — выявление *M. hominis* в концентрации выше 10^4 КОЕ/мл;

x_3 — наличие бактериального вагиноза;

x_4 — выявление грибов рода *Candida*;

x_5 — выявление хламидий

x_6 — наличие вируса простого герпеса

x_7 — наличие цитомегаловируса.

$b(i)$ — коэффициенты уравнения логистической регрессии, представленные в таблице 5;

$b(0)$ — свободный член уравнения, описывающий эффекты, возникающие независимо от признаков x_i

Распределение зависимой переменной было следующее: 122 случая отсутствия многоочагового процесса, 78 — его наличие. Рассчитанные коэффициенты логистической регрессии приведены в табл. 2.

Значение величины логарифмического правдоподобия $-2 \cdot \log(\text{Likelihood})$ составляло: 202,1735. Величина критерия «хи-квадрат» равна 56,80520, что свидетельствует о том, что вероятность независимости значения y от переменных $x(i)$ очень мала ($p = 0,00000001$).

Таблица 1. Матрица коэффициентов корреляции независимых переменных. Представлены абсолютные значения. Жирным шрифтом выделены устойчивые пары с минимальным расстоянием в кластерном анализе

R N=200	<i>U. urealyticum</i>	<i>M. hominis</i>	Бактериальн. вагиноз	грибы рода <i>Candida</i> ,	хламидии	ВПГ2
<i>M. hominis</i>	0,0625±0,0709					
Бактериальный вагиноз	0,2013±0,0696	0,3127±0,0675				
грибы рода <i>Candida</i> ,	0,363±0,071	0,1237±0,0705	0,1235±0,0705			
хламидии	0,0333±0,071	0,045±0,071	0,0865±0,0708	0,1452±0,0703		
ВПГ2	0,1655±0,0701	0,1009±0,0707	0,0604±0,0709	0,1162±0,0706	0,0836±0,0708	
ЦМВ	0,0393±0,071	0,1034±0,0707	0,0393±0,071	0,0252±0,071	0,2213±0,0693	0,1763±0,07

Таблица 2. Коэффициенты логистической регрессии

Переменная	Название признака	Значение коэффициента $b(i)$
x_1	выявление <i>U. urealyticum</i> в концентрации выше 10^4 КОЕ/мл	1,454000
x_2	выявление <i>M. hominis</i> в концентрации выше 10^4 КОЕ/мл	1,463590
x_3	наличие бактериального вагиноза	0,294012
x_4	выявление грибов рода <i>Candida</i>	1,454520
x_5	выявление хламидий	1,173377
x_6	наличие вируса простого герпеса	-0,043690
x_7	наличие цитомегаловируса	0,022868
	постоянная $b(0)$	-2,00000

Качество модели оценивали при расчете площади под характеристической (ROC) кривой полученной модели, которая представлена на рис. 2. Площадь под кривой (AUC) = 0,8040. Предсказательная способность представленной модели классифицируется как «очень хорошая».

Надежность и предсказательную способность полученной модели оценивали не только по значению величины логарифмического правдоподобия $-2 \cdot \log(\text{Likelihood})$, при расчете ROC функции (AUC) также рассчитывали параметр Отношение несогласия (ОН). Этот параметр представляет собой отношение произведения чисел правильно расклассифицированных наблюдений к произведению чисел неправильно расклассифицированных. Отношение больше 1 показывает, что данная модель работает лучше, чем отбор параметров случайным образом. Для данной модели ОН выше 5,5. Таким образом, можно предположить, что полученная модель обладает высокой прогностической ценностью и может быть использована для сравнения рисков развития многоочагового воспалительного процесса в урогенитальном тракте у женщин при выявлении различных микроорганизмов

и их сочетаний. Для этого необходимо определить баланс чувствительности и специфичности полученной модели, то есть с использованием ROC функции выбрать значение u , при котором выполняется условие, что различие между параметрами чувствительности и специфичности было минимальным. Пороговое значение u для данной модели составило 0,322, при этом специфичность (показатель количества истинно отрицательных результатов) составил 75, а чувствительность модели около 70 (показатель количества истинно положительных результатов). Согласно литературным данным, такая величина чувствительности и специфичности достаточна для того чтобы оценить факторы риска.

Анализ рисков показал, что наибольший риск развития многоочагового воспалительного процесса с топическим диагнозом вагинит-уретрит-цервицит (0,71) соответствует одновременному выявлению грибов рода *Candida* и *U. urealyticum* в концентрации $\geq 10^4$ КОЕ/мл. *U. urealyticum* даже в высокой концентрации или грибы рода *Candida*, выявленные по отдельности, демонстрируют более низкие риски развития осложненного процесса. Высокий риск отмечается при

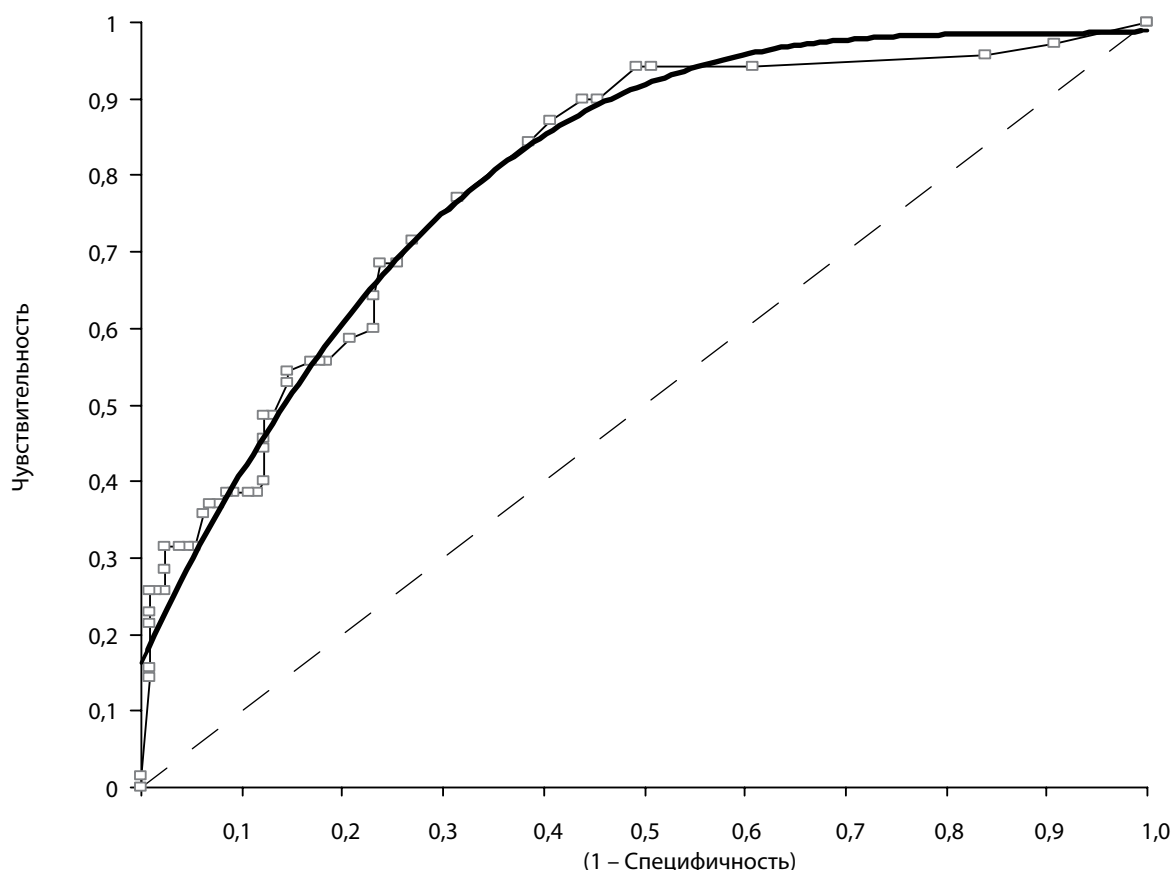


Рис. 2. Характеристическая (ROC) кривая полученной модели

По оси Y — чувствительность модели — доля истинно положительных результатов.

По оси X — доля ложноположительных результатов (1 — специфичность).

Непрерывная кривая — аппроксимация ROC с помощью полинома 3-го порядка носит иллюстративный характер.

Все расчеты производились по истинной кривой.

Пунктиром показана прямая $y = x$, соответствующая графику полной неразличимости классов, равной доле истинно положительных и ложно положительных результатов анализа.

совместном определении *M. hominis* (выше 10^4 КОЕ/мл) и бактериального вагиноза. Следует отметить, что вероятность развития многоочагового воспаления при диагнозе бактериальный вагиноз в отсутствие других возбудителей очень низка, а для *M. hominis* (выше 10^4 КОЕ/мл) риск близок к пороговому. Сочетание хламидийной инфекции и цитомегаловируса в данной модели демонстрирует очень низкую вероятность образования 3-х очагов воспаления.

Учитывая наиболее часто встречающиеся сочетания микроорганизмов и рассчитанные риски при одновременном выявлении симптоматики уретрита-цервицита-вагинита, с наибольшей вероятностью следует предположить наличие сочетания уреоплазмы и грибов рода *Candida* или микоплазмы и бактериального вагиноза. Вероятность выявления других возбудителей значительно ниже.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С *UREAPLASMA UREALYTICUM* И *MYCOPLASMA HOMINIS*, НА ОСНОВАНИИ ИЗУЧЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ

И. С. Касаткина,

ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», Москва

Цель: Оптимизация терапии воспалительных заболеваний урогенитальной системы, обусловленных *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, на основании изучения чувствительности генитальных микоплазм к антибактериальным препаратам.

Методики: микроскопическое исследование, культуральное исследование для идентификации *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* (DUO, Bio-Rad, США) с изучением антибиотикочувствительности генитальных микоплазм.

Результаты работы: Было обследовано 1228 пациентов, обратившихся с жалобами со стороны мочеполовой системы (патологические выделения из половых путей, нарушение мочеиспускания и др.). По результатам исследований *Ureaplasma urealyticum* была выявлена у 228 пациентов, при этом в титре $\geq 10^4$ КОЕ/мл у 150 (65,8%) пациентов, в титре $\leq 10^3$ КОЕ/мл — у 78 (34,2%) пациен-

тов. *Mycoplasma hominis* выявлена у 16 пациентов: в титре $\geq 10^4$ КОЕ/мл у 10 (4,4%) пациентов, в титре $\leq 10^3$ КОЕ/мл у 6 (2,6%). Ассоциация *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* наблюдалась у 16 (7,0%) пациентов.

При определении антибиотикочувствительности установлено, что в 100% наблюдений выделенные изоляты *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* были высокочувствительны к миноциклину, тетрациклину (99,1%), доксициклину (98,2%). Более низкая чувствительность отмечена к джозамицину (68,4%), клиндамицину (29,8%), пристиномицину (26,3%), офлоксацину (15,8%), эритромицину (5,3%).

Выводы: таким образом, препаратами выбора в терапии воспалительных заболеваний урогенитальной системы, обусловленных *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* являются доксициклин, миноциклин, тетрациклин.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ УРЕА- И МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ, НАЗНАЧЕННОГО НА ОСНОВАНИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ IN VITRO И ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В. Е. Колупаев¹, Е. И. Гиммельфарб², Е. В. Липова³,

¹ООО «Био-Рад Лаборатории», ²Московский Институт Медико-Социальной Реабилитации при РГМУ им. Н. И. Пирогова, ³Курс лабораторной диагностики и лабораторной микологии при кафедре дерматовенерологии и клинической микологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Согласно литературным данным [1—4], в настоящее время наблюдается увеличение частоты встречаемости, как устойчивых штаммов, так и смешанных культур *U. urealyticum* и *M. hominis*.

Указанная тенденция требует пересмотра существующей ныне тактики назначения препаратов для лечения урогенитальных микоплазм, внедрения в протокол обследования лабораторной процеду-

ры определения чувствительности к антибиотикам [5, 6].

С целью выявления клинического значения определения чувствительности к антибиотикам и определения перечня эффективных антибактериальных препаратов, проводилось сравнительное исследование клинической эффективности эмпирической терапии и лечения, назначенного на основании выявленной антибиотикочувствительности.

Материалы и методы

Все исследования проводились с использованием коммерческих тест-систем МИКОПЛАЗМА ДУО и МИКОПЛАЗМА СИР производства Био-Рад Лаборатории (Франция) по одной и той же схеме:

(1) сбор и транспортировка клинического материала для культуральных исследований;

(2) получение культуры урогенитальных микоплазм с одновременной идентификацией и количественной оценкой;

(3) определение чувствительности выделенной культуры к антибактериальным препаратам.

Для определения чувствительности к антибактериальным препаратам использовалась тест-система МИКОПЛАЗМА СИР («Mycoplasma SIR», производства Био-Рад Лаборатории). В набор входит микропланшет, в лунках которого в дегидратированном виде находятся в двух концентрациях следующие антибиотики: доксициклин, миноциклин, тетрациклин (4 и 8 мг/л), джозамицин (2 и 8 мг/л), эритромицин, офлоксацин (1 и 4 мг/л). Клиндамицин и прistinа мицин содержатся в одной активной концентрации (2 мг/л). Антибиотики растворяются при добавлении стандартизованного инокулята. Концентрации антибиотиков подобраны так, чтобы профиль чувствительности штамма определялся как чувствительный, устойчивый или умеренно-устойчивый. Определение роста микроорганизмов проводится на основании изменения цвета индикатора.

Всего было исследовано 499 штаммов (78 штаммов *Mycoplasma hominis* и 421 штамм *Ureaplasma urealyticum*), выделенных у пациентов (мужчин и женщин) с воспалительной симптоматикой урогенитального тракта. 307 штаммов *Ureaplasma urealyticum* были получены от пациентов, не принимавших антибиотики. 114 штаммов *Ureaplasma urealyticum* были получены от пациентов, прошедших курс эмпирической терапии, которая оказалась безуспешной.

Определяли чувствительность к следующим антибиотикам: доксициклин, тетрациклин, джозамицин, клиндамицин, эритромицин, офлоксацин, — которые наиболее часто используются для лечения инфекций, ассоциированных с урогенитальными микоплазмами.

Результаты и их обсуждение

Исследование показало, что для штаммов *Ureaplasma urealyticum*, выделенных от пациентов без предварительного лечения, была выявлена высокая

чувствительность к доксициклину в $97,07 \pm 0,98$ случаев, к тетрациклину в $96,09 \pm 1,11$, к джозамицину в $91,86 \pm 1,56$ случаев.

Частота встречаемости резистентных к этим препаратам штаммов составила $0,98 \pm 0,56\%$; $0,65 \pm 0,46\%$; $1,95 \pm 0,79\%$ от общего числа исследованных в этой группе соответственно. Промежуточная устойчивость обнаруживалась в $1,95 \pm 0,79\%$ и $3,26 \pm 1,01\%$ случаев при исследовании доксициклина и тетрациклина, но была несколько выше в отношении джозамицина ($6,19 \pm 1,38$). Чувствительность штаммов *Ureaplasma urealyticum* к действию таких антибиотиков, как клиндамицин ($35,5 \pm 2,73$), эритромицин ($56,03 \pm 2,83$) и офлоксацин ($67,75 \pm 2,67\%$) была достоверно ниже ($p < 0,01$) по сравнению с доксициклином или тетрациклином. Соответственно, устойчивые к макролидам ($12,7 \pm 1,9$) и офлоксацину ($7,49 \pm 0,3$) штаммы встречались чаще, чем к циклическим препаратам. В этом исследовании большинство штаммов *Ureaplasma urealyticum* ($64,5 \pm 2,73$) проявили устойчивость к клиндамицину.

При исследовании чувствительности *Mycoplasma hominis* к тетрациклину и доксициклину был получен результат, аналогичный приведенному выше ($83,93 \pm 4,51\%$ и $94,64 \pm 3,01\%$ чувствительных штаммов соответственно). Количество устойчивых к джозамицину штаммов и штаммов с промежуточной чувствительностью ($7,14 \pm 3,44$ и $8,93 \pm 3,81\%$ соответственно) у *Mycoplasma hominis* было несколько выше, чем среди уреоплазм. Согласно литературным данным, для *Mycoplasma hominis* характерна крайне низкая чувствительность к эритромицину, в настоящем исследовании она составляла $16,07 \pm 4,91\%$ штаммов. Частота встречаемости чувствительных к клиндамицину и офлоксацину штаммов составила $94,64 \pm 3,01$ и $89,29 \pm 4,13$ соответственно.

Проведенный контроль излеченности (172 пациента с выявленной *Ureaplasma urealyticum*) показал, что использование метода лабораторной оценки чувствительности урогенитальных микоплазм к антибактериальным агентам позволяет в 5 раз увеличить эффективность антимикробной терапии. В случаях, когда оценка антибиотикограммы не производилась, выявление возбудителя после проведенного курса терапии наблюдалось у 37,3 пациентов, в то время как при предварительном подборе антибиотиков частота выявления урогенитальных микоплазм после лечения снижалась до 7,7.

При определении чувствительности к антибиотикам и выявлении резистентных штаммов *Ureaplasma urealyticum* в группах пациентов до проведения специфического лечения (307 человек) и после одного или нескольких безрезультатных курсов эмпирической антибиотикотерапии (114 человек) наблюдалось достоверное ($p < 0,01$) снижение числа чувствительных штаммов после лечения ко всем исследуемым антибиотикам: к джозамицину до $55,26 \pm 4,66$; к доксициклину — до $52,63 \pm 4,68$, к тетрациклину — до $28,95 \pm 4,25$; к клиндамицину — до $9,65 \pm 2,77$; к офлоксаци-

ну — до $31,58 \pm 4,35\%$ и, особенно, к эритромицину — до $5 \pm 2,77$, который является препаратом выбора при лечении беременных.

Таким образом, анализ чувствительности уреа- и микоплазм к антибактериальным препаратам показал, что ни один из исследованных, наиболее часто применяемых в практике препаратов не имеет 100 активности против *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*. Применяемое в практике эмпирическое назначение антибиотиков неэффективно и приводит к накоплению резистентных штаммов. Получение чистой культуры возбудителя дает возможность индивидуально подобрать адекватное лечение на основании исследования антибиотикоустойчивости выделенного штамма. Такой подход значительно уве-

личивает эффективность антибактериальной терапии. Обоснованный выбор этиотропной терапии при наличии воспалительной симптоматики и лабораторного определения наличия и антибиотикоустойчивости уреа- и микоплазм, в 93 случаев обеспечивает излеченность заболевания.

Внедрение в микробиологическую практику стандартизованных методов исследования чувствительности микроорганизмов дает возможность сопоставлять результаты большого числа тестов, оценивая реальную картину распространения резистентных штаммов. Это дает возможность разрабатывать научно-обоснованные подходы к терапии микоплазменной инфекции на основе широких эпидемиологических исследований.

НОВЫЙ СПОСОБ ВЫЯВЛЕНИЯ ДИСБАЛАНСА БИОТЫ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

Е. В. Липова¹, М. Н. Болдырева², Ю. Г. Витвицкая¹,
¹ГОУ ДПО РМАПО, Москва; ²ЗАО НПФ ДНК-Технология, Москва

Урогенитальные инфекции занимают лидирующие позиции в структуре инфекционно-воспалительной патологии нижнего отдела мочеполовой системы женщин. В различных популяциях женщин частота встречаемости последних составляет от 30 до 80. (Е. Ф. Кира, 1994; Е. В. Липова, 2004). Основной патогенетической причиной такого рода нарушений является дисбаланс условно — патогенной и сапрофитной биоты.

Урогенитальные заболевания, вызванные условно-патогенными микроорганизмами, обуславливают не только клиническую симптоматику различной степени выраженности, но и увеличивают риск заболеваний, передаваемых половым путем (сифилис, трихомониаз, гонорея, хламидиоз, ВИЧ) (Hashemi F. B. et al. 1999; Sewankambo N. et al., 1997). Условно-патогенные микроорганизмы могут вызывать воспалительные процессы в области органов малого таза и при несвоевременной и неадекватной терапии стать причиной трубного бесплодия. Избыточное размножение условно-патогенной биоты может привести к спонтанным абортam, внутриутробному инфицированию плода, преждевременным родам и низкому весу плода, а также постнатальным осложнениям матери и ребенка и осложнениям после хирургических вмешательств на органах малого таза (Hager W. D., et al. 1983; Paneth N. S., 1995; French J. I. et al., 1999; Leitich H. et al., 2003).

В настоящее время этиологически значимые условно-патогенные микроорганизмы идентифицируются на основании микроскопического исследования, микробиологического исследования и ПЦР с регистрацией результатов по окончании реакции. Однако микроскопия, обладая не вызывающими

сомнения достоинствами в руках квалифицированного врача клинической лабораторной диагностики, имеет ряд объективных ограничений. В частности, микроскопическое исследование не позволяет идентифицировать некоторые этиологически значимые условно-патогенные возбудители, осуществлять объективный количественный учет представителей биоты, результат исследования в значительной степени зависит от профессиональной квалификации врача клинической лабораторной диагностики. До настоящего времени культуральное исследование остается «золотым стандартом» лабораторной диагностики любого инфекционного процесса, в том числе и вызванного условно-патогенными микроорганизмами. Однако наиболее часто дисбиотические расстройства вызывают анаэробные микроорганизмы, требующие специальных условий культивирования. Кроме того, некоторые недавно открытые микроорганизмы, такие как *Atoprobium vaginae*, участвующие в дисбиотических нарушениях, не дают роста на известных питательных средах.

Метод ПЦР с регистрацией результатов по окончании реакции (качественная реакция), широко применяемый в настоящее время, позволяет идентифицировать микроорганизмы до вида, однако, не позволяет выполнять их количественную оценку. Неколичественное определение нормо- и условно-патогенной биоты не позволяет выявлять дисбиотические нарушения, определять степень их выраженности и устанавливать этиологическое значение конкретных микроорганизмов в развитии дисбиотических процессов в целом. Неколичественное определение нормо- и условно-патогенной биоты может приводить к диагностическим ошибкам

и назначению неадекватной терапии, в ряде случаев, усугубляющей основное заболевание. Технология флуоресцентной ПЦР в режиме «реального времени» позволяет проводить одновременно качественную и количественную оценку микроорганизмов в биологической пробе, что может явиться решением проблемы лабораторной диагностики урогенитальных заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами.

Сотрудниками курса «Лабораторной диагностики и лабораторной микологии» при кафедре дерматовенерологии и клинической микологии ГОУ ДПО РМАПО совместно с коллегами НПФ «ДНК-Технология» разработаны тест-системы, позволяющие в одной биопrobe, полученной из различных отделов урогенитального тракта, оценить контроль получения биоматериала, общую бактериальную массу, количество нормобиоты (лактобактерии), этиологически значимых условно-патогенных микроорганизмов. Сравнительная оценка количества лактобактерий и общего количества бактерий позволяет оценить степень выраженности дисбаланса. Сравнительная оценка количества условно-патогенной биоты и ко-

личества нормобиоты (лактобактерий) определяет этиологическое значение тех или иных условно-патогенных микроорганизмов в развитии дисбаланса и, соответственно, степень его выраженности. Количественное определение гена рецептора гормона роста человека, присутствующего в геномной ДНК эпителиальных клеток человека, попадающих в биопробу, обеспечивает контроль качества получения клинического образца, тем самым исключает ложноотрицательные результаты, обусловленные недостаточным количеством биоматериала для исследования в данной пробе.

Использование предлагаемого способа диагностики с помощью тест-системы Фемофлор (НПФ «ДНК-Технология», г. Москва) позволит определять объем и этиологическую направленность терапевтического вмешательства, т. е. индивидуализировать терапию, что поможет уменьшить число побочных эффектов в результате избыточного приема лекарственных препаратов. Кроме того, можно будет выполнять мониторинг эффективности воздействия лекарственных средств на биоту, включая клинико-этиологическое излечение и восстановление нормоценоза.

ХАРАКТЕРИСТИКА УРОГЕНИТАЛЬНОГО БИОЦЕНОЗА У ЖЕНЩИН В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ С ПОМОЩЬЮ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

Е. С. Ворошилина, А. А. Кротова, Е. Э. Плотко, Л. В. Хаятин,

*Медицинский центр «Гармония»; ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия
Росздрава, Екатеринбург*

Инфекционно-воспалительные осложнения беременности и родов остаются одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства. Многочисленные исследования показывают, что в большинстве случаев развитие инфекционных осложнений во время беременности связано с активацией микроорганизмов, входящих в состав нормального биоценоза влагалища. Состав вагинальной микрофлоры подвержен значительным изменениям в разные периоды жизни женщины, что обусловлено как эндогенными (гормональным статусом, сопутствующими заболеваниями), так и экзогенными причинами (прием антибиотиков, особенности контрацепции, количество половых партнеров). В течение беременности также происходят изменения в составе микробиоценоза влагалища, которые в норме направлены на усиление колонизации вагинального эпителия лактобактериями и, как следствие, повышение неспецифической резистентности слизистой влагалища. Однако у части беременных наблюдается подавление нормальной лактофлоры с активацией условно-патогенных бактерий, входящих в состав влагалищной микробиоты.

Для комплексной оценки биоценоза влагалища необходимо количественное определение всех репродуктивно значимых микроорганизмов влагалища, включая аэробные и анаэробные бактерии, генитальные микоплазмы, однако существующие методы лабораторной диагностики не позволяют получить полноценное заключение по результатам одного теста. Появление тест-систем для количественной оценки микрофлоры влагалища методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени открывает новые возможности для изучения состава вагинальной микробиоты у разных групп женщин.

Целью настоящей работы явилось изучение биоценоза влагалища у женщин в первом триместре беременности для перспективной оценки риска развития воспалительных заболеваний.

Нами были обследованы 84 женщин (возраст 18—46 лет), которые обратились в Медицинский центр «Гармония» (г. Екатеринбург) с целью первичной диагностики беременности и имели различный акушерский анамнез. Срок беременности на момент обследования 4—14 недель.

Для определения видового состава и биологических свойств микрофлоры производили:

- опрос и клиническое обследование пациенток;
- взятие материала из заднего свода влагалища;
- микроскопическое исследование отделяемого шейки матки и задне-бокового свода влагалища.
- оценку биоценоза влагалища путем определения основных групп условно-патогенных микроорганизмов методом количественной ПЦР в реальном времени.

С этой целью использовали тест-систему Фемофлор-16 (НПФ «ДНК-технология»).

Из обратившихся женщин группа первобеременных составила 52,6%, повторно беременных 47,4% (из них у 10,6% имела место вторая беременность, у 18,4% третья, у 18,4% четвертая и более). Клинический диагноз, поставленный при осмотре: клинически здорова — 33,3% пациентки, кольпит — у 47,2% пациенток, эндоцервицит, эктопия шейки матки — у 30,5%, угроза прерывания беременности имела место в 16,6% случаев.

Результаты исследования. При микроскопическом исследовании отделяемого из задне-бокового свода влагалища были выявлены следующие варианты мазков: нормальные мазки (лактоморфотипы, количество лейкоцитов в норме) имели 48,8% женщин, у 69,7% выявляли те или иные отклонения, в том числе: у 11,9% — лактоморфотипы, дрожжи, количество лейкоцитов повышено, у 7,1% — кокки, количество лейкоцитов в норме, у 3,5% — флора кокки, «ключевые» клетки, количество лейкоцитов в норме, у 28,7% флора была смешанная, количество лейкоцитов — в норме.

При исследовании с помощью тест-системы Фемофлор-16 у 41,6% выявили нормоценоз (количество лактобактерий сопоставимо с количеством общей бактериальной массы), у 16,6% — относительный нормоценоз (количество лактобактерий сопоставимо с количеством общей бактериальной массы, однако присутствуют генитальные микоплазмы или грибы рода *Candida* в высоких титрах), 22,8% — умеренный анаэробный дисбаланс (обнаружены анаэроб-

ные микроорганизмы в диагностически значимых количествах на фоне сохраненной нормофлоры), у 17,8% — анаэробный дисбаланс (резкое увеличение анаэробной микрофлоры при снижении или отсутствии нормофлоры), у 12,2% — умеренный аэробный дисбаланс.

В таблице представлена частота обнаружения разных видов условно-патогенных бактерий, составляющих вагинальную микробиоту, методов ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени.

Микроорганизм	Частота выявления (%)
Гарднерелла	33,9
Эубактерии	32,1
Уреаплазма	23,1
Megasphera	19,6
A.vaginae	14,2
Кандида	14,2
Клостридии	14,2
Sneathia	10,7
Пептострептококки	8,9
Мобилункус	5,3
Микоплазма	3,5
Энтеробактерии	3,5
Стрептококки	3,5
Стафилококки	3,5

Выводы: Клинико-лабораторные данные полностью совпали в 28 случаях из 84 (33,3%). В 25 случаях при отсутствии явлений вагинита или вагиноза у беременных лабораторно подтвержден нормоценоз, еще в 3 случаях при выраженной клинико-лабораторной картине бактериального вагиноза выявлен анаэробный дисбаланс. Каждый третий гинекологический мазок был недостаточно информативен. У 14,2 беременных выявлен вагинальный атопобиум в диагностическом титре. Пациентки, планирующие вынашивать беременность, у которых выявлен умеренный дисбаланс, должны находиться под наблюдением лечащего врача для своевременной профилактики развития инфекционных осложнений.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ФИКСАЦИИ И ОКРАШИВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА С ШЕЙКИ МАТКИ

Г. А. Бажутова,

Курс лабораторной диагностики и лабораторной микологии при кафедре дерматовенерологии и клинической микологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

В последние годы во многих странах наметилась тенденция к нарастанию заболеваемости и смертности от рака шейки матки в молодом возрасте. Этот процесс наблюдается и в России. До 1980 года во всех возрастных группах происходило постоянное снижение уровня заболеваемости, но, начиная с 1985 года, был отмечен рост

заболеваемости у женщин в возрастной группе до 39 лет.

В ходе эпидемиологических и лабораторных исследований установлено, что основным этиологическим фактором развития рака шейки матки и предраковых изменений эпителия шейки матки являются высокоонкогенные вирусы папилломы человека (ВПЧ).

Профилактика папилломавирусной инфекции (ПВИ) включает в себя раннее выявление различных форм ПВИ, предрака и рака шейки матки и своевременное излечение.

Рак шейки матки относится к наружным формам заболевания, поэтому его проявления можно наблюдать визуально. Следовательно, целесообразно проводить массовые осмотры с целью ранней диагностики рака шейки матки.

Внедрение цитологического скрининга (Пап-теста) в США, Европе, Австралии, за последние 40—50 лет, позволило снизить заболеваемость раком шейки матки на 80—90%.

В нашей стране цитологический скрининг все еще не является обязательным. Чаще всего для взятия мазка с шейки матки обращаются женщины по собственному желанию или при обращении к гинекологу по другому вопросу. В г. Москва, согласно Приказу № 103 Комитета Здравоохранения г. Москвы от 05.03.2002 г., проводится целевая диспансеризация женского населения по выявлению заболеваний шейки матки.

Цитологическое исследование остается наиболее распространенным в скрининговых программах по выявлению рака шейки матки. Неинвазивный способ получения, возможность по небольшому количеству биологического материала судить о патологическом процессе, осуществление динамического наблюдения за женщинами группы риска с целью выявления предопухольных изменений и начальной стадии рака обосновывает эффективность метода при массовых профилактических осмотрах и скрининговых программах.

В 2004 году Международное агентство по изучению рака на основании данных последних мировых исследований рекомендовало проводить скрининг женского населения, для выявления рака шейки матки, начиная с 25 лет каждые 3 года до 50 лет, затем каждые 5 лет.

Объектом изучения при цитологическом методе диагностики является мазок с шейки матки. Для получения адекватного результата исследования необходимо соблюдать все требования по взятию, обработке биологического материала на преаналитическом этапе. В данной статье рассмотрены только два этапа работы с материалом, полученным с шейки матки: фиксация и окраска.

Фиксация биологического материала

Стандартно приготовленный мазок, для предотвращения деформации клеток, перед окрашиванием необходимо подвергнуть фиксации, иначе трактовка такого материала будет неадекватной.

Фиксация — это процесс консервирования и сохранения структуры клеток для микроскопического исследования. При фиксации биологического материала, расположенного на предметном стекле, клеточные элементы прикрепляются к поверхности предметного стекла.

В соответствии с выбранной методикой окраски биологического материала используют два способа фиксации.

Сухая фиксация. Данный способ фиксации образца проходит в два этапа:

1) вначале полученный биологический материал в виде мазков на стеклах подсушивают при комнатной температуре на воздухе до полного высыхания. Данную процедуру выполняет клинический персонал;

2) и только после этого, применяют спиртовой фиксатор. Фиксируют образец в лаборатории.

В большинстве клинико-диагностических лабораториях медицинских учреждений Российской Федерации используют сухую фиксацию биологического материала для последующего цитологического исследования образца.

Влажная фиксация. При этом способе биологический материал также подвергается фиксации в два этапа, только в обратном порядке:

1) сразу же после получения образца, во избежание высыхания клеток, влажный мазок обрабатывают специальным аэрозолем для фиксации или помещают на 10 мин. в 96° спирт;

2) после чего препарат высушивают на воздухе.

Обе процедуры выполняет клинический персонал. Данный способ фиксации используют при окрашивании клеточного материала по методу Папаниколау.

Таким образом, эти два способа фиксации отличаются друг от друга последовательностью применения химического метода фиксации (с помощью спирта, спиртовых растворов) и физического — высушивания при комнатной температуре на воздухе.

Правильная фиксация биологического материала с шейки матки препятствует не только повреждению клеток, образованию артефактов, но и обуславливает их стойкость по отношению к содержащейся в красках воде.

Для последующего цитологического исследования после процесса фиксации мазок проводят его окрашивание.

Окрашивание — это процедура превращения изображения, полученного путем рефракции света, в изображение, полученное после адсорбции света в участках клетки после их обработки красителем.

Окрашивание мазков позволяет идентифицировать клеточные элементы, выявить их своеобразие. В зависимости от поставленной задачи окрашивание образцов с биологическим материалом проводят с помощью разных красок. Каждая из окрасок имеет свои преимущества, которые позволяют выявить особенности окрашивания ядра, цитоплазмы и неклеточных структур.

Цитологические препараты окрашивают несколькими способами. В практической работе клинико-диагностических лабораторий, в основном применяют окрашивание по методу Папаниколау или используют окраску по Романовскому и его модификации.

В Российской Федерации наиболее распространенными красителями для окрашивания мазков с шейки матки являются красители, используемые для гематологических исследований, в их состав входит азур и эозин. Известно, что красящие смеси Романовского и его модификации содержат тиазины, которые являются ядерными красителями и обладают свойствами метахромазии. Сочетание тиазинов с красителями эозиновой группы дает стабильную многовариантность методов окраски. В результате клетки окрашиваются в тон, отличный от цвета используемого красителя. При окрашивании мазков с шейки матки важно то, что азур-эозиновые красители выявляют не только клеточные элементы с их тонкой детализацией, но и хорошо прокрашивают бактерии, грибы, внеклеточные структуры и элементы воспаления.

В мировой практике окраска по методу Папаниколау считается классической и носит название Пап-тест (Pap-smear test). Окрашивание биологического материала с шейки матки по данному методу является более сложным и многоэтапным процессом. Преимуществом этого способа окрашивания является то, что вирусные цитопатические изменения проявляются более выражено и четко. В свете профилактики предракового состояния и рака шейки матки это особенно важно при выявлении повреждений в клетки, вызванных вирусом папилломы человека.

Специфичным морфологическим признаком ПВИ считается койлоцитоз, который характерен для продуктивной фазы жизнедеятельности ВПЧ. Койлоциты — это клетки плоского эпителия со специфическими признаками: измененными ядрами и увеличением их количества в клетке, перинуклеарной зоной просветления с выраженными границами. Благодаря разному восприятию окраски, окрашивание клеточного материала по методу Папаниколау способно более четко визуализировать изменения в различных участках цитоплазме. Хорошо проявляется эффект амфилии цитоплазмы: при микроскопическом исследовании проявляется в виде различных цветовых оттенков в цитоплазме пораженной ВПЧ клетки.

Классические койлоциты хорошо выявляются и при использовании азур-эозиновой красок, но когда признаки наличия ВПЧ в клетке стерты, то изменения в цитоплазме можно принять за дистрофические проявления. Нужен достаточный опыт работы, чтобы дифференцировать эти изменения в цитоплазме клетки.

Процесс окрашивания биологического материала по методу Папаниколау представлен несколькими этапами, но три из них являются основными:

- 1) регидратация — при проведении через спирты нисходящей концентрации; происходит насыщение цитологических препаратов водой;
- 2) окрашивание биологического материала с шейки матки, расположенного на предметном стекле;
- 3) дегидратация — процесс постепенного удаления воды при помощи спиртов восходящей концен-

трации и осветление в ксилоле.

Кроме того, на разных этапах используют промывание препаратов водой. Сложность проведения данного метода окраски определяется не только строго определенной последовательностью операций, но и необходимостью соблюдения временного режима каждой операции окраски.

В состав красителей метода Папаниколау входят: световой зеленый, бисмарк коричневый, эозин Y, фосфорно-вольфрамовая кислота и углекислый литий, гематоксилин. Каждая из составляющих красителя несет определенную цветовую нагрузку для разных компонентов клетки. Так, для выявления особенностей цитоплазмы служат световой зеленый и эозин Y.

Световой зеленый (бриллиантовая зелень) окрашивают цитоплазму клеток, обладающую базофилией. Цитоплазма молодых клеток плоского эпителия (базально-парабазальных, промежуточного слоев), клеток цилиндрического, кубического, часть клеток метаплазированного эпителия, лейкоциты окрашивается в зеленый цвет; от светлого зеленовато-голубого до интенсивно зеленого.

Эозин желтоватый или другой окрашивают в желтый цвет ацидофильную цитоплазму клеток от светло-желтого до насыщенного оранжевого. Обычно это цитоплазма клеток поверхностных слоев плоского эпителия, часть клеток (зрелых) метаплазированного эпителия, цитоплазма части элементов плоскоклеточного рака при выраженном ороговении. В желтый цвет иногда окрашивается цитоплазма цилиндрического эпителия, что связано с дегенерацией клеток, эритроциты окрашиваются в светло-желтый цвет. Цианофилия цитоплазмы наблюдается в метаболически активных клетках за счет окрашивания светло-зеленым РНК и рибосом

Полихромность окраски цитоплазмы клеток плоского эпителия позволяет дифференцировать типы эпителия, выявить морфофункциональные особенности состояния клеток, отличить клетки с ороговением, признаки паракератоза.

Для выявления деталей строения ядра применяют гематоксилин Гarrisа. Ядра приобретают фиолетово-голубоватый цвет, появляется возможность дифференцировать гетерохроматин и эухроматин. При наличии в ядрах дегенеративных изменений воздействие основного коричневого докрашивает их в коричневатый цвет; ацидофильные участки цитоплазмы эпителиальных клеток и зерна кератогиалина также докрашиваются в коричневый цвет.

Таким образом:

- при цитологическом исследовании препаратов, окрашенных по методу Папаниколау, наиболее точно выявляются вирусные цитопатические изменения (специфический комплекс признаков, характеризующих ядро и цитоплазму клеток);
- метод окрашивания по Папаниколау позволяет определить минимальную или очаговую плоскоклеточную дифференцировку, выявить признаки

ороговения цитоплазмы, что невозможно выявить при использовании красителей, содержащих азур-эозин;

- метод окрашивания биологического материала с шейки матки по Папаниколау вследствие много-

этапности более сложен и длителен, что особенно проявляется при ручной окраске. Методы окрашивания с использованием красителей, содержащих азур-эозин, занимают значительно меньше времени и просты в исполнении.

Таблица 1. Особенности окрашивания плоского эпителия шейки матки по методу Папаниколау и азур-эозиновыми красителями (по методу Романовского)

Структуры клеток и внеклеточный материал	Метод Папаниколау (цвет после окрашивания)	Метод Романовского (цвет после окрашивания)
ядро	фиолетово-голубой	фиолетово-синий
хроматин	окрашен дифференцировано (гетерохроматин и эухроматин)	окрашен равномерно
Цитоплазма клеток:		
поверхностного и зрелых промежуточного слоев;	розовый, оранжеватый	светло-голубой
промежуточного;	зеленовато-голубой	голубоватый
базально-парабазального слоев	зеленовато-голубой, насыщенно зеленый	голубовато-синий
Резервные клетки	зеленовато-синий	голубовато-синий
Метаплазированный эпителий (в зависимости от степени зрелости)	зеленовато-голубой, розово-оранжеватый	голубовато-синий
Гиперкератоз (чешуйки плоского эпителия)	ярко оранжевый	светло-голубой, голубовато-синеватый
Фон мазка	специфическая прозрачность	специфическое окрашивание
Вирусные цитопатические изменения	визуализирует более четко	визуализирует менее четко
Некротические изменения	выявляются более четко	выявляются менее четко, цвет цитоплазмы становится розоватым
Элементы воспаления	Идентифицируются слабее	Идентифицируются хорошо
Эритроциты	розовато-желтый	оранжево-красный
Микрофлора, грибы	Розово-коричневый, сиреневатый, прокрашиваются неинтенсивно	сине-голубой, прокрашиваются интенсивно
Трихомонады	цитоплазма — светло-зеленая, голубоватая, слабо визуализируется	цитоплазма — светло-синяя визуализируется более четко

ЛЕЧЕНИЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, ПРЕПАРАТОМ «ГЕНФЕРОН»

С. И. Rogovskaya, В. Н. Прилепская, Т. Н. Бебнева, Е. А. Межевитинова, Р. А. Иванов, А. В. Солодахин

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий, Москва

Актуальность: Вопросы необходимости деструктивного лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени (LSIL), которые ассоциируются с вирусом папилломы человека, дискутируются. Продолжается поиск возможных консервативных средств, ускоряющих регресс данной патологии. Интерес представляет препарат Генферон в виде суппозиториев, который используется в лечении урогенитальных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии. Основными компонентами препарата Генферон являются интерферон человеческого рекомбинантный альфа-2b, таурин и анестезин.

Цель исследования: Изучение терапевтической эффективности и безопасности препарата «Генферон» для лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени, ассоциированных с вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенного риска.

Дизайн исследования: Сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование.

Материалы и методы. После получения информированного согласия 40 ВПЧ-положительных (по данным Digene-теста) женщин репродуктивного

возраста с анализами цитологических мазков, свидетельствующих о наличии субклинической формы ВПЧ-инфекции или CIN I, были рандомизированы на две группы: 23 пациенткам был назначен Генферон по 500 000 МЕ в форме суппозиториев вагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней с последующим назначением 1 раз в сутки через день в течение 3 месяцев, 17 — получали плацебо по той же схеме. У всех пациенток, включенных в исследование, проводились кольпоскопия, ВПЧ Digene-тест, Пап-тест, бактериоскопический анализ содержимого влагалища, ПЦР-диагностика инфекций (ВПГ1+2, ЦМВ и *Chlamydia trachomatis* в соскобе эпителия цервикального канала). Период наблюдения — 6 месяцев. На протяжении всего исследования женщины использовали барьерные методы контрацепции. В ходе исследования пациентки вели дневник, в котором отмечались побочные эффекты терапии, их выраженность и продолжительность. Через 3 месяца после первого введения суппозиториев проводились Пап-тест, кольпоскопия, Digene-тест на ВПЧ высокого онкогенного риска, бактериоскопия, осуществлялась ПЦР-диагностика на другие инфекции. Через 6 месяцев после первого введения суппозиториев женщине проводились Пап-тест, Digene-тест и кольпоскопия.

Результаты. Поскольку кольпоскопия является в некоторой мере субъективным тестом, основной акцент при оценке эффективности терапии был пе-

ренесен на данные Пап-теста и ВПЧ Дайджин-теста. При сравнении результатов лечения через 3 и 6 месяцев наблюдения была найдена значимая разница в числе случаев нормализации состояния эпителия ШМ группы 1 (с Генфероном) и группы 2 (с плацебо), которая составила, по данным Пап-теста, 30,4 и 23,5% через 3 месяца, 61,9% и 33,3% через 6 месяцев соответственно. ВПЧ-тест через 3 и 6 месяцев в группах 1 (Генферон) и 2 (плацебо) стал отрицательным в 39,1% и 11,8%, 71,4% и 26,7% случаев соответственно. При кольпоскопии в группах 1 (Генферон) и 2 (плацебо) положительная динамика состояния ШМ отмечалась по результатам всего исследования у 50% и 33,3% пациенток соответственно. Серьезных побочных эффектов не было отмечено в обеих группах. У одной женщины первой группы были гриппоподобные симптомы, по одной пациентке из первой и второй групп жаловались на кратковременный зуд вульвы.

Выводы. Препарат Генферон[®] безопасен и хорошо переносится при лечении по указанной схеме. Генферон[®] эффективен в лечении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени тяжести, ассоциированных с вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенного риска, и способствует их регрессу. Применение Генферона может способствовать снижению числа деструктивных методов лечения шейки матки.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА-2В

В. Н. Корсунский¹, А. Б. Брускин¹, Л. А. Денисов², Р. А. Иванов²,

¹ ГНЦ Институт биофизики, Москва; ² Центр инженерной иммунологии, пос. Любучаны, Московская область

Резюме. Суппозитории с рекомбинантным интерфероном-альфа (ИФНа) являются высокоэффективным и широко применяемым в клинической практике средством лечения большого числа заболеваний. Однако фармакокинетика ИФНа при вагинальном или ректальном введении интерферонсодержащих препаратов практически не изучена. Целью настоящего исследования стало сравнительное изучение фармакокинетики радиоiodированного рекомбинантного ИФНа-2b при различных способах его введения в организм. Образцы ИФНа-2b, меченного радиоизотопом иод-131 по оригинальной методике, вводились кроликам в виде суппозиториев ректально и вагинально, и их фармакокинетика исследовалась в промежутке 0—24 часа. Полученные данные сравнивались с фармакокинетикой препарата, вводимого внутримышечно. При ректальном и, особенно, вагинальном введении суппозиториев с ИФНа-2b наблюдалось замедленное поступление препарата в кровь, а также отмечалось более вы-

сокое накопление ИФНа-2b в органах малого таза, чем при внутримышечном введении. Таким образом, применение суппозиториев с ИФНа позволяет достичь пролонгированного воздействия данного цитокина на патологические очаги, находящиеся в органах и тканях малого таза. Результаты данного исследования являются экспериментальным обоснованием высокого терапевтического потенциала суппозиториев с ИФНа у больных с урогенитальными инфекциями.

Введение

Препараты интерферона, прежде всего генноинженерного происхождения, получили широкое распространение в практике здравоохранения, как в нашей стране, так и за рубежом. Это обусловлено тем, что интерфероны являются важнейшим звеном реакций врожденного иммунитета при самых различных заболеваниях. Особенно актуально применение препаратов интерферона при инфекционно-вос-

палительных заболеваниях урогенитального тракта, в патогенезе которых значительную роль играют вирусно-бактериальные ассоциации и вторичный иммунодефицит, нередко выражающийся в недостаточной продукции интерферона-альфа.

Экспериментальные исследования и опыт практического применения препаратов интерферона доказали, что их парентеральное введение целесообразно не при всех заболеваниях. Препараты, предназначенные для местного применения (мази, суппозитории, капли и т. д.), при ряде нозологических форм оказываются эффективнее, т. к. способны обеспечить более высокие концентрации препарата непосредственно в очаге поражения при отсутствии побочных эффектов, свойственных парентеральному введению высоких доз интерферона. Однако следует заметить, что при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта важным является не только местное действие интерферона, но и общее, позволяющее достичь системного иммуномодулирующего и противовирусного эффекта. Особенно большое значение имеет накопление препарата в органах малого таза, ввиду того, что распространение инфекции при этих заболеваниях нередко носит восходящий характер. Поэтому данные о фармакокинетике препаратов интерферона, вводимых в виде суппозитория, представляют большой научный и практический интерес.

Единичные исследования, посвященные фармакокинетике рекомбинантного ИФН α -2b, вводимого в виде суппозитория *per rectum*, свидетельствуют о том, что пик концентрации ИФН выворачивается через 2 часа после введения препарата, а снижение до первоначальных цифр наступает через 8 часов. Однако в литературе отсутствуют данные о распределении препарата в органах малого таза и, что особенно важно, об особенностях фармакокинетики препаратов интерферона, вводимых вагинально.

Следует отметить, что исследование фармакокинетики ИФН связано с определенными трудностями, связанными, прежде всего, с необходимостью дифференцировать эндогенный интерферон и вводимый извне препарат интерферона. Вместе с тем, известно, что введение экзогенного интерферона способно индуцировать выработку эндогенного цитокина, что может привести к неправильной интерпретации результатов фармакокинетического исследования. Поэтому в данном исследовании был использован рекомбинантный ИФН α -2b, помеченный радиоактивным изотопом иод-131, что позволило получить достоверные данные о его распределении в организме лабораторных животных после введения.

Данное исследование стало первым, продемонстрировавшим хорошую всасываемость ИФН α -2b при его вагинальном введении. Эти данные представляют значительный интерес, как для клиницистов, так и для фармакологов.

Материалы и методы

Препарат ИФН

Препарат рекомбинантного человеческого ИФН α -2b, использованный в исследовании, идентичен субстанции ИФН α -2b, используемой в производстве суппозитория «Генферон» (ЗАО «Биокад», Россия).

Методика радиоiodирования

К 0,3 мл раствора интерферона (0,25 мг/мл) в 25 М ацетатном буфере добавляли 0,1 мл 0,2 М фосфатного буфера pH 7,4 и 0,05 мл раствора Na¹³¹I в том же буфере. К этой смеси добавляли 0,02 мл раствора Хлорамин Б (1 мг/мл) в дистиллированной воде и реакционную смесь перемешивали в течение 3 мин. Реакцию останавливали добавлением 0,04 мл раствора тиосульфата натрия (2 мг/мл) в воде, после чего реакционную смесь пропускали через хроматографическую колонку NAP-5.

Приготовление лекарственных форм

Раствор для инъекций готовили путем элюирования йодированного ИФН α -2b с колонки NAP-5 стерильным изотоническим раствором хлорида натрия.

Для приготовления суппозитория навеску суппозиторной массы расплавляли в водяной бане при температуре $41 \pm 0,3^\circ\text{C}$. В этот расплав добавляли очищенный йодированный интерферон в изотоническом растворе хлорида натрия, содержащем 2% декстрана 60000. Масса раствора составляла не более 1,8 от веса суппозиторной массы. Смесь перемешивали в течение 5—10 мин и фасовали в формы по 0,8—0,9 мл. После охлаждения свечи до упрочнения хранили в холодильнике при температуре $+4^\circ\text{C}$. Состав суппозиторной массы, применявшейся в эксперименте, аналогичен составу основы суппозитория Генферон (ЗАО «Биокад»). Основными компонентами препарата Генферон являются интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b типа, таурин и анестезин. Комбинация активных и вспомогательных веществ, входящих в состав Генферона, не только позволяет сохранить активность и физические свойства ИФН, но и расширяет спектр действия препарата, обладая аддитивным эффектом. Генферон обладает иммуномодулирующим, противомикробным, противовирусным, регенерирующим, репаративным, противовоспалительным, мембранопротекторным, антиоксидантным, нормализующим метаболические процессы действием. Генферон высокоэффективен при генитальном герпесе, хламидиозе, острых конических кондиломах, хроническом простатите и других инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта.

Биологический эксперимент

Исследование фармакокинетики радиоiodированного интерферона было проведено на 20-ти кроликах породы Шиншилла обоих полов весом

2200—3000 г. Препарат вводили внутримышечно самцам (контрольная группа), ректально самцам и интравагинально самкам. Через 1, 3, 5 и 24 часа после введения препарата животных подвергали эвтаназии. У всех животных выделяли следующие ткани и органы: кровь (1 мл), щитовидную железу, сердце, легкие, печень, селезенку, почки, прямую кишку, мочевой пузырь, семенники, мышечную ткань. При внутримышечном введении дополнительно забирали мышечную ткань в месте введения и интактную мышечную ткань, симметричную месту введения. При ректальном введении дополнительно выделяли нижний отдел прямой кишки (место введения), а при интравагинальном — нижнюю часть влагалища (место введения), яичники, матку с верхней частью влагалища. Все органы и пробы тканей взвешивали; из печени брали 3 навески из различных частей органа. Мочевой пузырь при вскрытии перевязывали лигатурой и извлекали с содержимым, затем взвешивали. Содержанке радионуклида в органах и тканях определяли методом прямой радиометрии на автоматическом спектрометре НК-350 (Венгрия). По результатам радиометрии рассчитывали процентное соотношение накопленной активности в органе или ткани по отношению к введенной активности.

Результаты и обсуждение. Введение в молекулы белков и пептидов радиоизотопов йода (радиоирование) может осуществляться прямым или непрямым способом. В первом случае объектом йодирования являются ароматические ядра аминокислот, в первую очередь тирозина. Источником частицы I^+ является раствор иодида натрия, на который воздействуют различные окислители — хлорамин Т, пероксидаза, йодоген, электрический ток и другие. Во втором случае к N-концу исходного полипептида либо присоединяют специально приготовленный аминокислотный остаток, который затем легко йодируется, либо присоединяют заранее меченый фрагмент. Литературные данные свидетельствуют о том, что для сохранения нативной конформации и биологической активности интерферона-альфа предпочтительно использование прямого метода радиоирования с использованием хлорамина в качестве окислителя. Хлораминовый метод радиоирования, разработанный и примененный нами, позволяет достичь выхода меченого белка не менее 70%. При этом его биологическая активность соответствует нативному интерферону, что свидетельствует о сохранности конформации белка и, следовательно, особенностей его фармакокинетики.

При проведении фармакокинетических исследований белков, меченных радиоактивной меткой, важно дифференцировать радиоактивность, источником которой является непосредственно меченый белок, и излучение свободных молекул радиоактивного йода, возникающих при распаде меченого белка. Поскольку свободные молекулы йода преимущественно накапливаются в щитовидной железе, тот факт, что в нашем исследовании активность пре-

парата в этом органе составляла не более 2% от введенной дозы, свидетельствует о высокой стабильности меченого белка. Таким образом, полученные при измерении радиоактивности данные говорят о распределении в тканях и органах именно молекул интерферона.

Анализ содержания препарата в крови после внутримышечного введения подтверждает литературные данные о быстром всасывании интерферона из мышечной ткани. Пик концентрации ИФН в крови при внутримышечном введении находился между 1 и 3 часом. При этом в месте введения через 3 часа оставалось менее 1% от начальной активности. При ректальном и, особенно, вагинальном пути введения всасывание препарата замедлено (рис. 1). Пик концентрации ИФНа-2b приходился на 5 часов после введения суппозитория. При этом абсолютный уровень активности в крови был ниже, чем при внутримышечном введении. Замедленное всасывание ИФН при его введении в форме суппозитория позволяет поддерживать высокую концентрацию препарата в крови в течение длительного времени. Это дает возможность достигать максимального терапевтического эффекта при введении суппозитория 1—2 раза в сутки. Вместе с тем, более низкие пиковые концентрации ИФН не влекут за собой снижения терапевтической эффективности ИФН при инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта. Это связано с тем, что при данных заболеваниях терапевтический эффект достигается, прежде всего, за счет локального противовирусного действия и системного иммуностимулирующего эффекта. При этом выраженность иммуностимуляции больше именно при воздействии низких доз ИФНа-2b. В этом состоит коренное отличие принципов интерферонотерапии урогенитальных инфекций от, например, интерферонотерапии вирусных гепатитов, при которых основное значение имеет именно системный противовирусный эффект, достигаемый за счет высокой концентрации экзогенного интерферона в сыворотке крови.

Таблица 1. Распределение препарата (в % от введенной активности/кровь)

	способ введения		
	вагинально	ректально	в/м
1 час	0,05	0,35	4,2
3 часа	0,6	6,8	15,23
5 часов	6,5	12,6	10,5

Исследование распределения препарата в отдельных органах выявило значительные его отличия в зависимости от пути введения. Так, при внутримышечном введении меченого белка он практически не определялся в семенниках, тогда как через 5 часов после ректального введения суппозитория с ИФНа-2b в семенниках обнаруживалось до 2% от введенной дозы препарата. Высокие концентрации меченого ИФНа-2b определялись после интра-

вагинального введения в яичниках и матке (рис. 2). При этом концентрации препарата в других органах независимо от пути введения не превышали 1%. Таким образом, отмечено избирательное накопление ИФН α -2b в органах малого таза после введения в виде суппозитория. Следует отметить также, что при данном пути введения достигается очень высокая локальная концентрация препарата. Так, через 1 час после интравагинального введения суппозитория во влагалище самок сохранялось свыше 90% введенного ИФН, а через 3 часа — около 10%. Клиническое значение этих данных очевидно — именно суппозиторное введение ИФН пациентам с урогенитальными инфекциями позволяет достичь высокой концентрации препарата в очаге патологического процесса, что является необходимым условием ока-

зания противовирусного и бактериостатического эффекта.

Таким образом, особенности фармакокинетики ИФН при его применении в виде ректальных и вагинальных суппозитория делают эти пути введения оптимальными для лечения урогенитальных инфекций. Высокая концентрация ИФН в месте введения и в органах малого таза обеспечивает выраженное этиотропное действие препарата, в то время как пролонгированное поступление ИФН в кровь оказывает мощный и продолжительный иммуностимулирующий эффект. Эти выводы подкрепляются клиническими данными о высокой эффективности применения препарата «Генферон» в составе комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта.

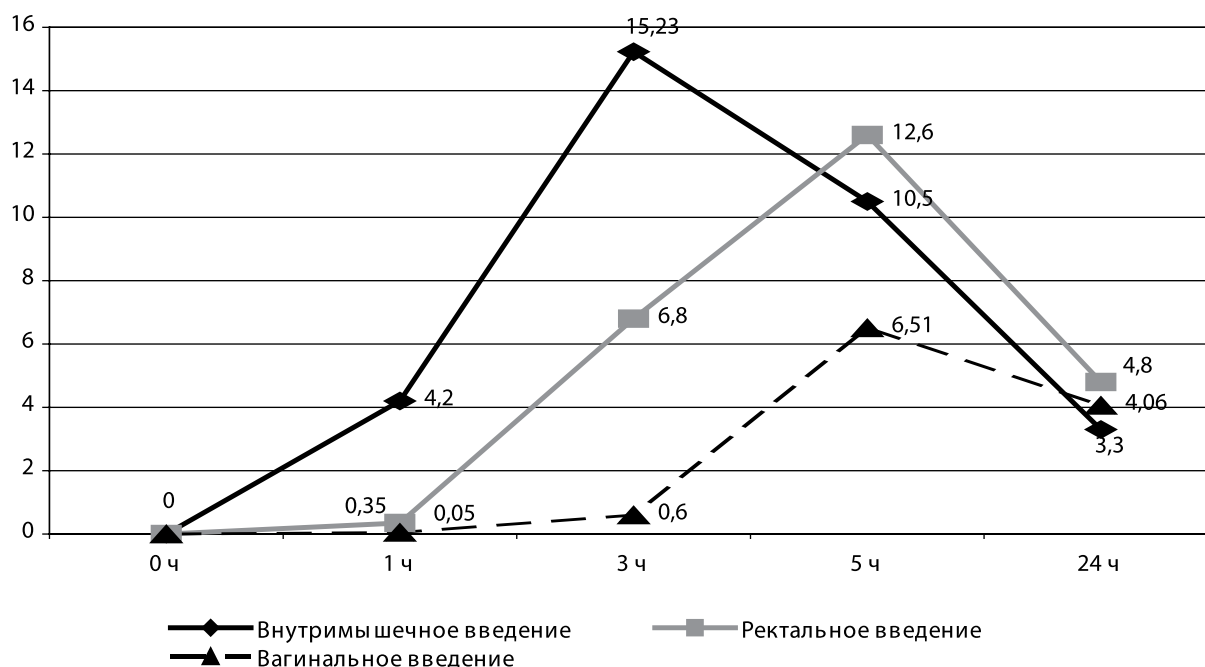


Рис. 1. Содержание меченого белка (в % от введенной дозы) в крови кроликов в зависимости от пути введения и срока исследования

Таблица 2. Распределение препарата (в % от введенной активности/орган)

Время	1 час			3 часа			5 часов			24 часа		
	вагинально	ректально	в/м	вагинально	ректально	в/м	вагинально	ректально	в/м	вагинально	ректально	в/м
Орган/ткань												
Почки	0,66	17,59	3,06	3,57	0,63	3,72	32,21	14,94	2,45	12,25	12,37	0,66
Прямая кишка	0,50	0,88	0,06	1,78	15,90	0,16	2,58	9,55	0,37	0,65	0,34	0,10
Мочевой пузырь	0,55	1,97	0,16	1,56	0,49	5,57	3,63	13,17	5,12	20,56	6,79	2,87
Матка	0,33	0,35	0,07	1,32	0,70	0,20	4,33	2,50	0,03	0,32	0,40	0,00
Яичники	0,27	0,90	0,05	0,92	1,70	0,20	2,02	2,10	0,08	0,30	0,53	0,04
Семенники		0,38	0,06		0,60	0,16		2,14	0,05		0,41	0,06

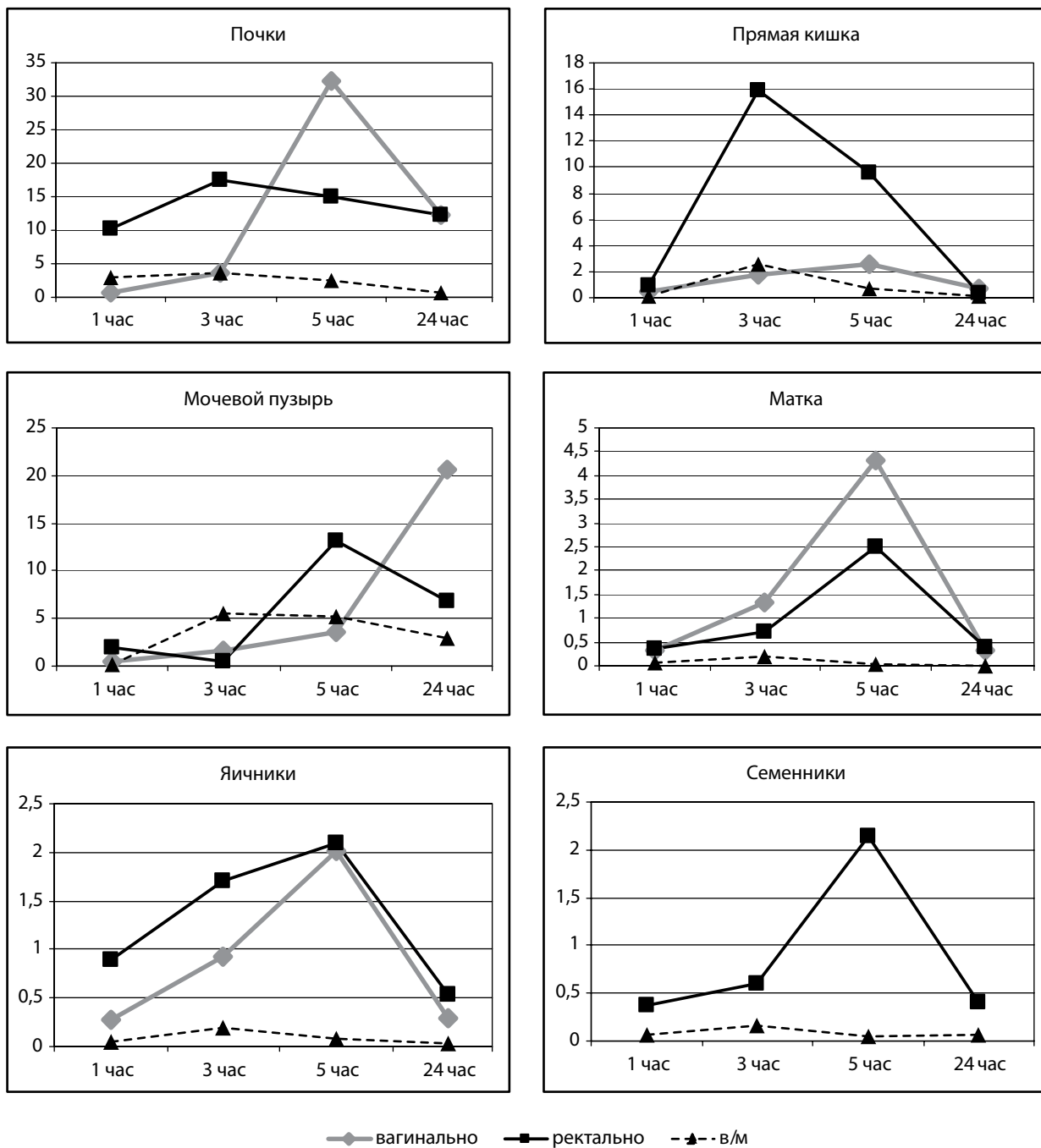


Рис. 2. Содержание меченого белка (в % от введенной дозы) в различных органах кроликов в зависимости от пути введения и срока исследования

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ ЖЕНЩИН: ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

Е. В. Липова,

Курс лабораторной диагностики и лабораторной микологии при кафедре дерматовенерологии и клинической микологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Цель исследования: Изучить особенности клиники, диагностики и терапии урогенитального кандидоза женщин.

Материалы исследования: Обследовано 120 женщин репродуктивного возраста, обратившихся в кожно-венерологические учреждения с разнообразными заболеваниями.

разными жалобами со стороны мочеполовой системы. На основании комплексного клинико-лабораторного обследования был верифицирован диагноз урогенитального кандидоза.

Методы исследования: клиническое субъективное и объективное обследование, данные анамнеза, лабораторные исследования — микроскопия, ПИФ, ИФА, ПЦР в реальном времени, культуральная диагностика.

Результаты и обсуждение. Наряду с инфекциями, передаваемыми половым путем, — сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз, паховая лимфогранулема, шанкроид, генитальные бородавки, герпетическая и папилломавирусная инфекция и др. — возрастающее клиническое и медико-социальное значение приобретают урогенитальные заболевания, обусловленные резидентной условно-патогенной бактериальной и грибковой биотой (6, 10, 12, 16, 18). По нашим данным, в 77,0% случаев (n=488;100%) этиологическую структуру инфекционно-воспалительных заболеваний нижнего отдела мочеполовой системы женщин, первично обратившихся в кожно-венерологические учреждения с лечебной целью, составляют ассоциации аэробных, факультативных и облигатных анаэробных микроорганизмов. К числу последних относятся дрожжевые грибы рода *Candida*, вызывающие развитие урогенитального кандидоза (УГК) — заболевания мочеполовой системы с вероятностью вовлечения в инфекционно-воспалительный процесс ампулы прямой кишки.

В соответствии с МКБ-10 (переводной вариант получен в 1998 году) УГК выведен из числа инфекций, передаваемых половым путем, и, соответственно, с 1999 года в России отменен официальный ежегодный статистический учет показателей заболеваемости. Однако в период с 1993 по 1998 гг. было отмечено увеличение показателей заболеваемости в 3,2 раза, а удельный рост УГК в структуре ИППП составлял 17,8%. В настоящее время, по данным различных отечественных и зарубежных авторов, УГК является одним из наиболее распространенных заболеваний нижнего отдела половой системы женщин и занимает до 50% в их структуре (3,5,10,11). Стойкая тенденция к увеличению заболеваемости УГК вызывает особую тревогу в отношении не только здоровья женщин в целом, но и сохранения репродуктивной функции, что представляет проблему междисциплинарной, решением которой занимаются врачи смежных специальностей — дерматовенерологи, акушеры и гинекологи, урологи, врачи клинической лабораторной диагностики (15,16,18).

По нашим данным, что согласуется с результатами других отечественных и зарубежных авторов, пик заболеваемости УГК приходится на период ранней репродукции, 22,7 лет (n=120; 100%). Заболевание диагностируется с практически одинаковой частотой как у женщин, состоящих в браке (50,8%), так и у женщин, имеющих несколько половых контактов (49,2%), что подтверждает значимость патогенетических факторов риска (15,16). Последние были выявлены нами

во всех случаях, из них в 63,3% эндогенного характера, в 36,7% — экзогенного. Очевидно, что своевременное выявление и, по возможности, устранение факторов риска является гарантом эффективности противогрибковой терапии. В группу обследования были включены женщины, не имеющие инфекций, вызванных облигатными патогенами. Заболевание в большинстве случаев протекало в форме смешанной кандидозно-бактериальной инфекции (69; 57,5%), причем в роли ассоциантов выступали условно-патогенные микроорганизмы, населяющие урогенитальный тракт в норме, включая микоуреаплазмы (27; 22,5%) и микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом (20; 16,7%).

Заслуживает внимания тот факт, что в большинстве случаев УГК протекал в хронической форме, отсутствовала клиническая манифестация, диагностировались малосимптомные, стертые формы инфекционно-воспалительного процесса (101; 84,2%), доля острого кандидоза (первичный эпизод) составила только 15,8% (n=19). Отсутствие выраженной клинической симптоматики в значительной степени затрудняет установление клинического диагноза, назначение пациенту соответствующего лабораторного обследования и в результате — отсутствие своевременной и адекватной терапии. Необходимо отметить, что в последние десятилетия клиническая картина УГК претерпела определенный патоморфоз, заключающийся в «стертости» клинических симптомов — выделения из влагалища отмечают только 50,0% женщин, зуд и/или жжение — 57,5%, почти у трети женщин (29,2%) единственной жалобой является чувство дискомфорта в области гениталий, усиливающегося в предменструальный период. В то же время почти у четверти пациенток (24,2%) развивается клиника уретрита, у каждой десятой — проктита (13,3%), что ранее не считалось характерными симптомами урогенитального кандидоза женщин. «Ожидаемая» клиническая картина УГК в виде жалоб на зуд или жжение, обильных творожистых выделений, отека и гиперемии слизистых оболочек была отмечена только у 25,8% (n=31), в остальных случаях клинические проявления были невыразительными и разнообразного характера.

Стертость клинической симптоматики, длительное хроническое течение, отсутствие своевременной терапии обуславливают многоочаговость инфицирования у 95,0% больных, из них у 37,5% одновременно инфицировалось три отдела, у 37,5% — два отдела. Отмечены случаи изолированного поражения уретры в 9,2% и ампулы прямой кишки — в 5,8%. Корректно установленный топический диагноз позволяет клиницисту назначить адекватную терапию, то есть санировать все отделы инфицирования, и, соответственно, избежать рецидивов.

Таким образом, превалирование хронических, инаппарантных форм УГК, многоочаговость инфицирования требуют совершенствования как клинической, так и лабораторной диагностики.

Стандартными методами лабораторной диагностики УГК как в России, так и за рубежом являются микроскопия и культуральное исследование (1,2,7,8,9). Серологические и молекулярно-генетические методы исследования до настоящего времени не входят в число методов, регламентированных нормативными документами. Наиболее распространенным и доступным в практическом здравоохранении методом лабораторной диагностики является микроскопия нативных и окрашенных препаратов. Многочисленные публикации исследователей и наш собственный опыт работы свидетельствуют о том, что микроскопия при наличии хронической формы УГК малоинформативна (3,5,9). На основании проведенных собственных исследований было показано, что при микроскопии вегетирующие формы грибов обнаруживаются только в случаях остро выраженных клинических симптомов заболевания. В случаях хронического течения вне стадии обострения (29,9%) микроскопия выявляет единичные бластоспоры, не имеющие диагностического значения.

Важнейшее значение имеет соблюдение правил получения клинического образца для микроскопического исследования. Целесообразно обследование женщины в период овуляции, по прошествии 5-ти и более дней после последнего соитуса, отсутствие приема системных антибактериальных, противогрибковых, протистотических лекарственных препаратов в течение 2-х месяцев, предшествующих исследованию; отсутствие применения местных (влагалищных) форм в течение 3-х недель, предшествующих исследованию; отсутствие спринцеваний накануне и в день обследования; задержка мочеиспускания в течение 3—4-х часов до момента получения биопробы. Исследованию должно подвергаться отделяемое всех возможных отделов инфицирования, а именно — уретры, заднего бокового свода влагалища, цервикального канала, ампулы прямой кишки. Соблюдение требований получения клинического образца из уретры для микроскопии в сравнении с произвольным взятием биопробы позволяет повысить выявление лабораторных признаков воспаления почти в три раза и дрожжевых грибов рода *Candida* почти в два раза, 12,2,1% и 35,4%, 13,4% и 23,2% соответственно; из заднего свода влагалища в 1,5 раза, 62,2% и 87,8% соответственно; из цервикального канала почти в 1,5 раза, 54,9% и 81,7% соответственно; из ампулы прямой кишки почти в 2,4 раза, 6,1% и 14,6% соответственно (7). Результаты микробиологического исследования в комплексе с результатами клинико-анамнестического обследования позволяют установить полноценный топический диагноз и санировать все отделы инфицирования, предотвращая рецидивы.

В случаях хронического течения урогенитального кандидоза вне стадии обострения единственным достоверным диагностическим критерием является культуральное исследование с количественной характеристикой, позволяющее дифференцировать состояние контаминации/носительства и инфекции,

проводить идентификацию до вида, определять чувствительность выделенного штамма к антимикотикам, выполнять макро — и микроскопию колоний. Результаты большинства исследований доказывают ведущую роль *C. albicans* в развитии УГК, порядка 10% в структуре УГК в целом (4,9,16). *C. albicans* отличается высокой природной чувствительностью к противогрибковым препаратам, отсутствием резистентности к полиеновым антимикотикам, что определяет высокую эффективность стандартной противогрибковой терапии при условии правильно установленного диагноза. Выделение неальбиканских видов дрожжевых грибов рода *Candida* требует индивидуального подхода к терапии с учетом чувствительности выделенного штамма к противогрибковым препаратам. По нашим данным в большинстве случаев (89,6%) у женщин с УГК был идентифицирован *C. albicans*, неальбиканские виды выделены в 10,4%, из них у 7,5% пациентов *C. krusei*, у 2,9% *C. glabrata*. При исследовании отделяемого различных отделов мочеполовой системы — уретры, заднего бокового свода влагалища, цервикального канала, женщин с верифицированным диагнозом хронический рецидивирующий урогенитальный кандидоз было обнаружено, что у 59,1% больных из всех трех отделов выделяется *C. albicans*, обладающий одинаковой чувствительностью к антимикотикам, у 22,7% больных — *C. albicans*, но с разной чувствительностью к антимикотикам, у 18,2% пациентов — в разных локализациях обнаруживаются разные виды *Candida*. Различная чувствительность дрожжевых грибов рода *Candida*, выделенных от больных, определяет индивидуальный подход к выбору противогрибковой терапии, особенно в случаях рецидивирующего течения заболевания. Очевидно, что в последних двух группах для достижения терапевтической эффективности противогрибковой терапии требуется увеличение суточных и курсовых доз антимикотиков.

Идентификация *Candida* до вида с определением чувствительности к противогрибковым препаратам показана пациентам с хроническим рецидивирующим процессом при отсутствии заболевания у полового партнера, то есть исключении возможности реинфицирования от полового партнера, страдающего малосимптомными формами кандидозного баланопостита. Так, по нашим данным, у 57,1% мужчин — постоянных половых партнеров женщин, страдающих хроническим рецидивирующим урогенитальным кандидозом, диагностирован малосимптомный кандидозный баланопостит (7). Вероятно, в данной группе женщин имело место постоянное реинфицирование от нелеченных половых партнеров, а не рецидивирование кандидозной инфекции.

Лечение урогенитального кандидоза (УГК) представляет собой актуальную, сложную проблему, окончательно нерешенную до настоящего времени. Тактика ведения больных урогенитальным кандидозом в значительной степени определяется формой течения и этиологической структурой инфекционно-воспалительного процесса. Грибы рода *Candida* колонизируют/

инфицируют преимущественно многослойный плоский эпителий, что объясняется гликогенофилией гриба. Первоначально грибы рода *Candida* инфицируют поверхностные слои эпителия, воспалительная реакция слабо выражена или вовсе отсутствует. При таких формах поражения достаточно эффективны и предпочтительны местнодействующие противогрибковые препараты (4, 7, 15, 16, 17, 18). Высокой эффективностью и безопасностью обладает полиеновый макролидный антибиотик натамицин (11,12), в состав которого входят элементы буферного раствора (лактоза и молочная кислота), что способствует восстановлению рН влажалоического содержимого и опосредованно блокирует избыточное размножение дрожжевых грибов рода *Candida*. Натамицин обладает фунгицидным действием, широким спектром противогрибковой активности (дрожжи, дрожжевые грибы, возбудители дерматомикозов, *Aspergillus*, *Penicillium*), доказано отсутствие резистентности в клинической практике. Препарат выпускается в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (100 мг), 2% вагинального крема, вагинальных суппозиториях (100 мг). Отсутствие системного всасывания при пероральном и местном использовании (6,8,14) позволяет применять натамицин во время беременности и лактации. Кроме того, натамицин малорастворим в воде, стабилен при рН 4,5—9, не имеет цвета и запаха. Эффективность местного лечения натамицином УГК (первичный эпизод) в качестве монотерапии и в комплексе с системными азоловыми антимикотиками при ХРУГК объясняется созданием высоких терапевтических концентраций непосредственно в очаге инфицирования, отсутствием резистентности *Candida spp.* к натамицину, что позволяет в короткие сроки добиться регресса субъективной и объективной клиники воспаления без развития побочных реакций. Нами предложена следующая схема терапии УГК женщин натамицином: первые три дня утром и вечером после спринцевания влажалоища 1,5% раствором перекиси водорода вводится 2% крем натамицина, вечером дополнительно вагинальные суппозитории (100 мг); следующие четыре дня — два раза в день (утром и вечером) после спринцевания влажалоища производится смазывание слизистых оболочек преддверия и влажалоища 2% кремом натамицин (6,8). Применение данной схемы терапии при острых формах УГК позволяет достичь терапевтического эффекта в 97,7%, в комбинации с системными азоловыми антибиотиками при ХРУГК удается повысить клинико-этиологическое излечение в 1,5—2,0 раза. Не исключается применение системных антимикотиков короткими курсами: флуконазол — 150 мг однократно, интраконазол — 200 мг два раза в сутки, один день, кетоконазол — 200 мг два раза в сутки, в течение 5—10 дней (Климко Н. Н. и др., 2001). Однако предпочтительным в случаях острого кандидоза является использование местнодействующих форм противогрибковых препаратов,

Большие трудности для клинициста представляет лечение хронического рецидивирующего кандидоза

(ХРУГК), поскольку при этой форме заболевания грибы рода *Candida* проникают до базального слоя эпителия, что доказано электронно-микроскопическими исследованиями. Также, при гистологическом исследовании биоптата псевдоэрозии шейки матки больных хроническим кандидозным вульвовагинитом удалось обнаружить мицелий не только в эпителиальном, но и в подслизистом и мышечных слоях, что свидетельствует о высокой инвазивности дрожжевых грибов рода *Candida*. Лечение ХРУГК предусматривает курсовое назначение системных антимикотиков согласно чувствительности выделенного штамма гриба к противогрибковым препаратам. Однако число неудач в лечении ХРУГК не снижается, несмотря на использование высокоактивных широкого спектра антимикотиков.

В поисках причин упорного, рецидивирующего течения урогенитального кандидоза многие авторы изучали состояние иммунитета больных. Было установлено участие всего комплекса иммунологической защиты при развитии кандидозной инфекции: выработка антител, представленных иммуноглобулинами всех классов, роль комплемента, Т-лимфоцитов, NK-клеток и др.

Однако в настоящее время доказано, что именно нейтрофильная реакция лежит в основе естественной резистентности, предотвращая прогрессирование оппортунистических микозов (2, 11). Так, по данным Perfect J. et al. (1996), у иммунокомпрометированных пациентов, в отличие от иммунокомпетентных, многие грибы вызывают инфекцию, проявляющуюся фунгемией. Таким образом, в условиях иммунодефицита штамм гриба, считавшийся непатогенным, может проявлять патогенные свойства, что установлено на основании результатов многочисленных наблюдений за развитием микозов у больных с нейтропенией. Остается неясной значимость различных звеньев иммунитета в развитии инфекции, обусловленной слабопатогенными грибами. На основании собственных исследований Винокурова С. М. и др. (2000) сделали вывод об определяющем значении в развитии кандидоза снижения функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов на фоне снижения их общего числа, что сопровождается выраженной эозинофилией, являющейся компенсаторным механизмом недостаточности фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов. Несколько иную точку зрения высказал Белянин В. Л. и др. (2001), основываясь на результатах экспериментальных исследований с различными по патогенности видами *Candida albicans* и *Candida maltosa*, обнаружив существенные отличия в реакции неспецифической резистентности. Авторы установили, что развитие оппортунистического микоза зависит, главным образом, от количества нейтрофильных лейкоцитов и, в значительно меньшей степени, от их функциональной активности. Напротив, при развитии микозов, обусловленных первично патогенными грибами, основное значение приобретает Т-клеточное звено иммунитета. Соответственно,

обоснованным и целесообразным является включение в комплекс терапевтических мероприятий пациентам с хроническими рецидивирующими формами урогенитального кандидоза иммуномодулирующих лекарственных препаратов в соответствии с выявленными иммунологическими нарушениями.

В целом принципы терапии хронических рецидивирующих форм урогенитального кандидоза (ХРУГК) заключаются в следующем:

1. Патогенетическая терапия (своевременное выявление и по возможности устранение факторов риска);
2. Этиотропная терапия (антимикотики). При выборе этиотропного лечения необходимо учитывать, что эффективность противогрибкового препарата определяется не столько минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) *in vitro*, спектром активности, сколько степенью накопления в участках инфицирования в терапевтических концентрациях. Здесь уместно цитировать Wolf Menhof (1997): «Независимо от того, насколько активно данное противогрибковое средство *in vitro*, если оно не накапливается в участке инфекции, результаты его применения *in vivo* окажутся разочаровывающими». В этой связи наибольшее применение в лечении УГК находят противогрибковые препараты полиеновой и азоловой групп.
3. Гипосенсибилизирующие препараты (дрожжевые грибы являются полноценными антигенами);
4. Антиоксиданты;
5. Витаминотерапия (особенно В₁, В₂, С, РР);
6. Ферменты, улучшающие пищеварение;
7. Иммуномодуляция (строго по показаниям!);
8. Гепатопротекторы (по окончании курса антимикотика);
9. Местное лечение:
 - а/ препараты йода;
 - б/ анилиновые красители;
 - в/ алкоголизирующие средства;
 - г/ местные антимикотики;
 - д/ ФЗТ-мероприятия.

Рекомендуется курсовое лечение ХРУГК — 2—3 курса противогрибковых препаратов с перерывом 7—10 дней. Обследование постоянных половых партнеров и при необходимости их лечение.

С целью повышения эффективности терапии ХРУК женщин целесообразно наряду с системной противогрибковой терапией выполнять местное лечение. Местное лечение выполняется врачом или специально обученной медицинской сестрой один раз в день в течение 10-ти дней. Производятся следующие мероприятия: 1) массаж уретры на полном мочевом пузыре с последующим мочеиспусканием и инстилляцией в уретру растворов антимикотиков; 2) спринцевание влагалища стерильными растворами слабых кислот с целью очищения слизистых оболочек от патологических выделений, затем — влагалищная ванночка с растворами местнодействующих антимикотиков; 3) эндоцервикаль-

ное введение местнодействующих антимикотиков; 4) микроклизма с местнодействующим антимикотиком. По нашим данным местное лечение позволяет повысить эффективность терапии системными антимикотиками у больных ХРУГК почти в два раза, 92,3% и 55,6% соответственно.

Топика поражения, как известно, во многом определяет выбор противогрибкового препарата. Так, при диагностированном кандидозном уретрите препаратом выбора является флуконазол, кандидозный проктит требует назначения кетоконазола, в комплекс терапевтических мероприятий урогенитального кандидоза, являющегося частным проявлением системного кишечного кандидоза, целесообразно назначение системных полиеновых макролидных антимикотиков, в частности натамицина.

Выводы. Несмотря на широкий арсенал широкого спектра противогрибковых препаратов, в ряде случаев не удается добиться эффективности проводимой терапии, предотвратить рецидивирование заболевания. Анализируя возможные причины рецидивов, считаем наиболее важными следующие:

- 1) не установленные и не устраненные патогенетические факторы риска;
- 2) неполный клинический диагноз (например, не диагностирован уретрит и/или проктит);
- 3) недостаточный объем противогрибковой терапии и/или неправильный выбор группы противогрибковых препаратов;
- 4) отсутствие обследования и при необходимости лечения полового партнера (реинфицирование);
- 5) подавление неспецифической резистентности организма;
- 6) наличие кишечного резервуара *Candida spp.*;
- 7) повышение вирулентности *Candida spp.*;
- 8) потеря чувствительности *Candida spp.*, обусловленная бактериальной биотой;
- 9) реакция немедленной гиперчувствительности;
- 10) подавление колонизационной резистентности влагалища и снижение местных факторов иммунитета.

В качестве практических рекомендаций по повышению эффективности диагностики и лечения хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза могут служить следующие:

- 1) материалом для лабораторного исследования у женщин должно служить отделяемое всех возможных очагов инфицирования — уретры, заднего бокового свода влагалища, цервикального канала, ампулы прямой кишки;
- 2) при отсутствии эффекта после первого курса стандартной противогрибковой терапии рекомендуется выполнение культурального исследования с целью видовой идентификации дрожжевых грибов рода *Candida* и определения чувствительности выделенного штамма к антимикотикам;
- 3) обследование и при необходимости лечение постоянного полового партнера;
- 4) обязательное выполнение местного лечения.

ХРОНИЧЕСКИЙ УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРИХОМОНОЗ У МУЖЧИН КАК МИКСТ-ИНФЕКЦИЯ: ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

В. В. Андрейчев, В. А. Гриценко,

ММУЗ Муниципальная городская клиническая больница им. Н. И. Пирогова, ГУ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург

Актуальность проблемы. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), остаются острой медико-социальной проблемой и представляют серьезную угрозу репродуктивному здоровью населения. Они часто вызываются не одним возбудителем, а ассоциациями патогенов разных видов, которые не только вступают между собой в сложные симбиотические взаимодействия, но и оказывают поливалентное действие на макроорганизм, способствуя развитию бесплодия, осложнений течения беременности и родов, перинатальной патологии (Тиктинский О. Л., 2006). В структуре ИППП одно из ведущих мест занимает трихомоноз, которым, по данным ВОЗ (WHO, 1995), в мире ежегодно заболевает 180—200 млн. человек. В России регистрируемая в период 2003—2007 гг. заболеваемость урогенитальным трихомонозом находилась на уровне около 200 случаев на 100 тыс. населения (Кубанова А. А., 2008). Причем у мужчин данная патология выявляется значительно реже, чем у женщин — соотношение достигает 1:4, а к клиническим особенностям трихомоноза у мужчин следует отнести его склонность к хроническому и маломанифестному течению, что затрудняет адекватную диагностику заболевания, отдаляет проведение необходимой этиотропной терапии, и, как следствие, ведет к росту распространенности данной патологии в популяции (Дмитриев Г. А., 2007; Фриго Н. В. с соавт., 2008).

Цель работы. Оценить эффективность микроскопического и культурального методов в лабораторной диагностике хронического трихомоноза у мужчин и проанализировать клинико-микробиологические особенности течения данной патологии.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 50 мужчин репродуктивного возраста (18—45 лет) с хроническим трихомонозом, у которых при лабораторном обследовании в урогенитальном тракте были выявлены *Trichomonas vaginalis*. Для диагностики трихомоноза проведено микроскопическое исследование мазков (окрашенных по Граму) отделяемого уретры и эякулята (после форсированного мочеиспускания), а также посев этого материала на жидкую питательную среду для культивирования трихомонад (НПО Питательных сред г. Омск). Всем пациентам проведено комплексное клинико-микробиологическое обследование по принятым алгоритмам (Дмитриев Г. А., Сяч Н. И., 2005; Дмитриев Г. А., 2007), в том числе с выявлением таких возбудителей урогенитальных инфекций, как гонококки, хлами-

дии, уреоплазмы, микоплазмы. Полученные данные обработаны методами вариационной статистики и корреляционного анализа (Лакин Г. Ф., 1990).

Результаты исследования. При микроскопии окрашенных по Граму мазков отделяемого уретры и эякулята от 50 больных трихомонады обнаружены в 42,0±7,1% случаях (у 30,0±6,5% мужчин *T. vaginalis* выявлялась только в уретре, у 4,0±2,8% — только в эякуляте, а в 8,0±3,9% случаев простейшие регистрировались как в уретре, так и эякуляте). При культуральной диагностике *T. vaginalis* регистрировались у всех пациентов, причем простейшие высевались из уретры и эякулята — у 56,0±7,1%, только из уретры — у 26,0±6,3% и только из эякулята — у 18,0±5,5% мужчин. Обращает на себя внимание тот факт, что световая микроскопия позволяет обнаружить трихомонады в отделяемом уретры в 38,0±6,9% окрашенных мазков, а в эякуляте — лишь в 12,0±4,6% случаев, то есть в 3,5 раза реже, что, вероятно, связано с меньшей степенью инфицированности трихомонадами простато-везикулярного комплекса, и, возможно, более выраженной морфологической трансформацией простейших в нем, затрудняющей их микроскопическую детекцию на фоне обильного количества клеточных элементов в мазке. В то же время, культуральный метод диагностики позволяет зафиксировать наличие *T. vaginalis* в отделяемом уретры в 1,9 раза, а в эякуляте — в 6,2 раза чаще, чем при световой микроскопии окрашенных мазков, что отмечали и другие авторы (Шаповалова О. В., 2001; Теличко И. Н. с соавт., 2006; Petrin D. et al., 1998). Последнее особенно важно, в частности, для определения вовлеченности простато-везикулярного комплекса в патологический процесс и внесения необходимой коррекции в тактику лечения данного заболевания.

Следует подчеркнуть, что только у 22,0±5,9% пациентов урогенитальный трихомоноз протекал как моноинфекция, у остальных регистрировалась би- или поликомпонентная микст-инфекция: хламидии выявлены у 64,0±6,9% мужчин, уреоплазмы, микоплазмы и гонококки — в 16,0±5,2; 6,0±3,4 и 4,0±2,8% случаях соответственно. Это свидетельствует о том, что при хроническом трихомонозе у мужчин персистенция простейших часто ассоциируется с паразитированием в урогенитальном тракте других возбудителей ИППП, что может отразиться на клинической картине заболевания и необходимо учитывать при проведении диагностики и терапии данной патологии.

При анализе клинико-лабораторных данных обследованных пациентов установлено, что на момент обследования только $68,0 \pm 6,7\%$ мужчин считали себя больными, в том числе $44,0 \pm 7,1\%$ — знали о ранее перенесенных ИППП, а $26,0 \pm 6,3\%$ — о наличии в анамнезе трихомоноза. В то же время, при тщательном опросе большинство больных ($96,0 \pm 2,8\%$) предъявляли те или иные жалобы, сигнализирующие о возможном наличии у них ИППП, а именно: наличие выделений из уретры ($58,0 \pm 7,1\%$), как правило, безболезненных ($50,0 \pm 7,1\%$), необильных ($48,0 \pm 7,1\%$) и мутных ($36,0 \pm 6,9\%$); жжения и зуда ($64,0 \pm 6,9\%$) или жжения и боли ($14,0 \pm 5,0\%$), в частности, в уретре ($56,0 \pm 7,1\%$), паховой ($38,0 \pm 6,9\%$) и лобковой ($30,0 \pm 6,5\%$) областях и промежности ($18,0 \pm 5,5\%$); половых расстройств ($38,0 \pm 6,9\%$), в том числе неполной эрекции ($32,0 \pm 6,7\%$) и снижения либидо ($24,0 \pm 6,1\%$); дизурического синдрома ($82,0 \pm 5,5\%$) в виде частых ($40,0 \pm 7,0\%$) и ложных ($18,0 \pm 5,5\%$) позывов к мочеиспусканию, снижения интенсивности мочеиспускания ($24,0 \pm 6,1\%$) и др. При световой микроскопии мазков отделяемого из уретры у $82,0 \pm 5,5\%$ больных обнаруживалось повышенное количество лейкоцитов (>10 клеток/в поле зрения). По результатам общих анализов крови и мочи эозинофилия выявлена у $64,0 \pm 6,9\%$, а лейкоцитурия — у $40,0 \pm 7,1\%$ пациентов. При пальцевом исследовании предстательной железы у $58,0 \pm 7,1\%$ мужчин обнаруживалось ее уплотнение; с помощью УЗИ в $66,0 \pm 6,8\%$ случаях регистрировалась неоднородная эхогенность ее ткани.

При этом результаты корреляционного анализа позволили выявить взаимосвязь обнаружения *T. vaginalis* в эякуляте с рядом клинико-лабораторных признаков, в частности, с жалобами на жжение,

зуд и боли в уретре, дизурическим синдромом, эректильной дисфункцией, уплотнением и болезненностью при пальпации предстательной железы, неоднородной эхогенностью ее ткани, эозинофилией и др. ($r=0,28-0,50$; $p<0,05$), тогда как наличие микст-инфекции коррелировало лишь с дискомфортом в уретре ($r=0,30$; $p<0,05$). Представленные данные свидетельствуют о причастности трихомонад к развитию патологического процесса в таком внеуретральном биотопе репродуктивного тракта у мужчин, как простато-везикулярный комплекс, что определяет необходимость проведения им соответствующей этиопатогенетической терапии.

Заключение. Хронический урогенитальный трихомоноз у мужчин часто протекает как маломанифестная микст-инфекция, ассоциированная с персистенцией в урогенитальном тракте других возбудителей ИППП и частым вовлечением в патологический процесс простато-везикулярного комплекса. При подозрении на наличие у мужчин хронического трихомоноза (отягощенный анамнез, соответствующие жалобы) для выявления *T. vaginalis* в урогенитальном тракте требуется сочетанное использование микроскопического и культурального методов лабораторной диагностики. Вместе с тем, нельзя ограничиваться только исследованием отделяемого из уретры и сока предстательной железы, дополнительно необходимо проводить посев эякулята на питательные среды для культивирования трихомонад, что позволяет существенно повысить точность лабораторной диагностики данной патологии. При проведении адекватной терапии мужчин с хроническим трихомонозом необходимо учитывать указанные клинико-микробиологические особенности этого заболевания.

РОЛЬ КОМПЛЕКСНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА

А. В. Резайкин,

Городская поликлиника № 220 департамента здравоохранения, Москва

По данным официальной государственной статистики, наблюдается снижение показателя заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), на $22,5\%$ (2003—2007 гг.). Вместе с тем, в некоторых регионах Российской Федерации отмечается рост показателя заболеваемости хламидийной инфекцией [3].

Влияние ИППП на развитие хронического простатита является известным в науке фактом. В России хроническим простатитом страдает до 35% мужчин трудоспособного возраста, у $7-36\%$ больных он осложняется везикулитом, эпидидимитом, расстройствами мочеиспускания, репродуктивной и половой функции [1], что обуславливает целесообразность углубленного обследования больных ИППП для вы-

явления воспалительного процесса в мочеполовой системе.

Следует отметить, что внедрению возбудителей ИППП и развитию осложнений, а также возникновению резистентности к проводимой терапии могут способствовать венозные и гемодинамические осложнения [2], в связи с чем комплексное ультразвуковое исследование предстательной железы и венозного коллектора малого таза в практике дерматовенеролога приобретает обособленную актуальность.

В настоящее время существует множество инструментальных методик, позволяющих оценивать состояние сосудистой системы на различных уровнях. К ним относятся реовазография, плетизмография, капилляроскопия, лазерная флоуметрия, ангиогра-

фические методики (рентгеноконтрастные и магниторезонансные), радионуклидные методики. Между тем, основное место на современном этапе в исследовании сосудистой системы пациентов занимают ультразвуковые методики, основанные на применении эффекта Доплера — ультразвуковая доплерография и дуплексное сканирование.

Целью настоящего исследования явилось изучение характера кровотока в простатическом венозном сплетении при воспалительных заболеваниях предстательной железы методом трансректального дуплексного сканирования.

Материалы и методы: Обследовано 70 мужчин в возрасте от 18 до 40 лет ($29,4 \pm 5,5$ лет), у 8 из них наблюдалась клиничко-лабораторная картина острого бактериального простатита — ОБП (средний возраст $24,4 \pm 4,0$); у 48 — (средний возраст $28,7 \pm 7,1$) — хронического бактериального простатита (ХБП); у 10 — (средний возраст $32,1 \pm 5,3$) — небактериального простатита (НБП), у 4 — (в возрасте 26, 28, 30, 36 лет) — простатодинии (ПД). Контрольную группу составили 16 пациентов (средний возраст $28,2 \pm 3,3$).

Результаты: В В — режиме сглаженность междолевой борозды выявлена у 8 больных с ОБП, у 40 — с ХБП, у 2 — с НБП, у всех — с ПД. Умеренные изменения внутрижелезистой дифференциации обнаружены у всех пациентов с ХБП и у 7 — с НБП, выраженные — у всех с ОБП и с ПД, у 3 — с НБП. Очаговых изменений структуры ткани при ПД выявлено не было, при ОБП и ХБП очаговые изменения структуры ткани простаты выявлены у всех больных, при НБП — у 3. Кистозные изменения семенного бугорка установили у 3 больных с ОБП, у 20 — с ХБП, у 3 — с НБП, у больных с ПД данной патологии не выявлено.

Средняя ширина вен простатического сплетения (ВПС) у пациентов с ОБП составляла в среднем 4,5 мм ($3,2-7,4$ мм), с ХБП — 3,2 мм ($1,3-6,7$ мм), с НБП — 2,7 мм ($1,7-3,2$ мм), с ПД — 5,8 мм ($4,9-11,3$ мм), у лиц контрольной группы — 1,9 мм ($1,1-2,4$ мм). Частота расширения вен простатического сплетения при ОБП и ПД составила 100%, ХБП — 65%, НБП — 36%.

При дуплексном сканировании в норме кровоток в венах простатического сплетения монофазный, синхронизирован с актом дыхания, максимальная скорость 8—11 см/с. Выделено 3 типа измененного кровотока (по скорости, фазности, синхронизации с дыханием). Различные типы измененного кровотока выявлены: при ОБП и при ПД у всех больных, при ХБП — у 38, при НБП — у 5. В ряде случаев расширение вен простатического сплетения не сопровождалось нарушением кровотока. Проведенное исследование показывает различную реакцию кровотока в венах простатического сплетения при воспалительных заболеваниях предстательной железы у мужчин репродуктивного возраста. Для обоснования причин данных реакций, учитывая патофизиологические механизмы развития и течения воспалительного процесса в предстательной железе, нами предложено следующее объяснение. Раскрытие артериоло-вену-

лярных шунтов в процессе развития воспалительной реакции в таком стромальном органе, как простата, приводит к увеличению венозного оттока. Шунты позволяют сохранить «энергию систолы» и передать ее на вены. Этим объясняется возникновение псевдопульсации венозного кровотока в доплеровском спектре.

При этом в ходе работы было отмечено, что выраженность «псевдопульсирующих пиков» напрямую зависела от степени выраженности клинических симптомов воспаления и признаков воспалительной реакции простаты по данным лабораторных исследований. Под «выраженностью» мы понимаем не столько увеличение максимальной скорости (учитывая то, что данный показатель не может быть достаточно объективным, так как измерение происходит в сплетении, а не в линейно расположенных сосудах), сколько отсутствие взаимосвязи с актом дыхания. Последнее выражается в равномерности распределения «псевдопиков» на изолинии и отсутствии различий в их высоте над ней, то есть одинаковой максимальной скорости на всем протяжении при получении доплеровского спектра на конкретном участке вены простатического сплетения.

В свою очередь, увеличение объема оттока венозной крови приводит к увеличению давления в просвете вен простатического сплетения. Особенности строения венозной стенки вследствие увеличения внутрисосудового давления не позволяют вене по истечении воспалительного процесса (при условии отсутствия достаточно быстрого регресса воспалительной реакции) принять первоначальную форму — ширину просвета. Увеличение ширины просвета вен простатического сплетения приводит к снижению скорости венозного оттока от предстательной железы (уже после проведенного лечения и на фоне отсутствия клиничко-лабораторных данных за наличие простатита). Это, в свою очередь, может способствовать хроническому «закислению» межучасточного вещества простаты и возникновению хронического воспаления без специфических патогенов, то есть простатодинического синдрома. Возможно, что данные изменения могут происходить при отсутствии острого начала, а их причиной будет длительно текущий, с фазами ремиссий и обострений хронический воспалительный процесс.

Учитывая строение предстательной железы (предстательная железа является стромальным органом и не имеет резерва капиллярного русла), можно представить следующий механизм формирования патологических типов кровотока в венах простатического сплетения. Фазовое течение воспаления в простате приводит к определенным патологическим изменениям ее капиллярного русла. Выраженность этих изменений напрямую зависит от выраженности обострений и их частоты. Это также приводит к открытию артериоло-венулярных шунтов, хотя и в меньшей степени, чем при остром воспалении. Соответствующим образом эти про-

цессы находят свое отражение в форме и характере доплеровского спектра. На фоне монофазной кривой определяются признаки псевдопульсации той или иной степени выраженности. Увеличение венозного оттока в данном случае с повышением внутрисосудового давления в венах простатического сплетения в меньшей степени приводит к расширению их просвета. Однако, при наблюдении таких пациентов в динамике примерно в течение года в венах простатического сплетения с шириной просвета до 4,5 мм на видимых «прямых участках» отмечается выраженное снижение скорости кровотока до 3 см/с. При этом в анализах простатического сока отмечается увеличение количества лейкоцитов до 15—20 в поле зрения на фоне отсутствия возбуди-

телей специфических инфекций мочеполовых путей. Пальцевое исследование безболезненно, отмечается выраженная в той или иной степени отечность простаты, сглаженность междолевой борозды.

Таким образом, современная ультразвуковая аппаратура способна достаточно эффективно улавливать изменения венозного кровотока в простатическом сплетении при наличии воспалительного процесса в простате у больных или лиц с перенесенными инфекциями, передаваемыми половым путем.

Выражаю глубокую благодарность заведующему консультативно-диагностическим центром ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», доктору медицинских наук Абудуеву Н. А. за оказанную помощь при выполнении работы.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

*А. А. Камалов, Е. А. Ефремов, С. Д. Дорофеев, Д. А. Охоботов, Я. И. Мельник,
Д. А. Бедретдинова,*

ФГУ НИИ урологии Росмедтехнологий, Москва

Введение. Хронический простатит является самым распространенным урологическим заболеванием у мужчин моложе 50 лет и третьим по частоте урологическим диагнозом у мужчин старше 50 лет. Базисной характеристикой терапии хронического бактериального простатита должна быть комплексность, при этом большое значение имеет применение иммуномодуляторов, в частности, интерферонов (IFN). Интерфероны способны стимулировать активность натуральных киллеров, макрофагов, простагландиновой и кортикостероидной систем, а также подавлять активность В-лимфоцитов. В результате происходит усиление фагоцитарных и цитотоксических реакций в зоне воспалительного очага, что ведет к эффективной элиминации инфекционного агента.

Материалы и методы. Проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование 40 пациентов с подтвержденным хроническим бактериальным простатитом, целью которого являлось изучение клинико-иммунологических аспектов хронического бактериального простатита на фоне проведения иммуномодулирующей терапии Генфероном (ректальные суппозитории с рекомбинантным IFN α -2b, таурином и анестезином). Средний возраст пациентов составил 38,8 \pm 9,05 лет. Все пациенты были разделены на две равные группы по 20 человек в каждой. Пациенты группы 1 получали препарат Генферон в виде ректальных свечей 2 раза в сутки в течение 10 дней, пациенты группы 2 — плацебо по аналогичной схеме. Обе группы в качестве базовой терапии получали ципрофлоксацин (500 mg

per os 2 раза в день в течение 10 дней). Пациенты наблюдались в течение 3 месяцев. Выраженность клинических симптомов хронического бактериального простатита до и после лечения, а также через 3 месяца после завершения терапии оценивалась по шкале NIH-CPSI. В эти же временные периоды исследовались клинические показатели крови и мочи, а также выполнялся бактериологический и микроскопический анализ секрета предстательной железы. Кроме этого, в эти же периоды времени выполнялись исследования концентраций интерферонов альфа и гамма (IFN α , IFN γ), иммуноглобулинов классов sIgA, A, M и G, а также определение функциональной активности нейтрофилов при помощи спонтанного и стимулированного NBT-теста с нитросиним тетразолием.

Результаты. Сумма баллов по шкале NIH-CPSI до и после лечения, а также через три месяца в первой группе составила 25,65 \pm 6,24, 17,20 \pm 5,42, и 13,55 \pm 7,61, во второй — 26,25 \pm 3,19, 20,70 \pm 3,57 и 18,20 \pm 3,91 соответственно. Между первой и второй группами наблюдались статистически значимые различия после лечения, а также через 3 месяца после окончания терапии, что позволяет оценить эффективность лечения препаратом как высокую ($p < 0.05$). В микроскопическом анализе секрета предстательной железы выявлено снижение количества лейкоцитов статистически значимое в первой группе ($p < 0,05$). До лечения концентрации IFN в крови пациентов были ниже нормальных показателей (IFN- α : 112,75 \pm 5,6МЕ и 114,64 \pm 4,4МЕ, IFN- γ : 58,49 \pm 3,84МЕ и 61,73 \pm 2,77МЕ, в I и II группе соответственно). После лечения наблюдалось статистически значимое увеличе-

ние показателей, наиболее выраженное в I группе (150,47±4,9 vs. 132,01±6,15 для IFN-α и 87,575±2,79 vs. 73,515±3,11 для IFN-γ; $p < 0,05$). При выполнении спонтанного NBT-теста показано статистически значимое повышение показателя в I группе (6,94 ± 0,59% vs. 13,03 ± 0,88%), что подтверждает компенсирование и реактивацию фагоцитов. По результатам стимулированного NBT-теста получены такие же результаты в I группе (19,31±0,86% vs. 32,3±2,63%), что демонстрирует активацию способности фагоцитов завершать фагоцитоз в I группе ($p < 0,05$). Сравнение уровней sIgA (40,54,5 pg/ml в I группе и 33,0 3,0 pg/ml в контрольной группе, $p < 0,05$) показывает увеличение локального иммунного ответа в группе интерферонотерапии. Сравнение уровней сывороточных иммуноглобулинов демонстрирует эту же тенденцию: статистически значимое снижение показателей

в I группе, что демонстрирует нормализацию иммунологических показателей.

Выводы. В ходе настоящего исследования выяснено, что для пациентов с хроническим бактериальным простатитом характерны патологические изменения иммунологических показателей, свидетельствующие о депрессии иммунной системы (снижение уровней IFNα и IFNγ, sIgA, функциональной активности нейтрофилов, повышение концентраций IgA, IgG, IgM).

Препарат Генферон эффективен и безопасен при хроническом бактериальном простатите. При его применении снижается выраженность клинических симптомов хронического бактериального простатита, уменьшается выраженность воспалительных явлений в предстательной железе, стимулируется иммунная система пациента, что проявляется нормализацией иммунологических показателей.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГЕНФЕРОН-ЛАЙТ ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

*В. Ф. Коколина, Е. И. Рубец,
ГОУ ВПО РГМУ, Москва*

В последние годы отмечается рост числа воспалительных заболеваний урогенитального тракта у детей. Частота встречаемости урогенитальных инфекций, в частности хламидиоза, среди детей до 14 лет повысилась в 6,7 раз, среди детей 15—17 лет в 7,4 раз; герпетической инфекции в 4,7 и 29,8 раз, соответственно.

В структуре гинекологической патологии у девочек воспалительные заболевания занимают первое место. Частота встречаемости у детей от 1 месяца до 15 лет составляет 63—83%.

Высокая заболеваемость урогенитальными инфекциями у подростков обусловлена ранним началом половой жизни (половой дебют 14,1 лет), частой сменой половых партнёров, низким уровнем санитарно-гигиенической и репродуктивной культуры.

По клиническому течению вульвовагиниты у девочек подразделяют на острые и хронические. При остром вульвовагините ребёнок может предъявлять жалобы на боли в области влагалища при ходьбе, зуд, жжение, усиливающиеся при мочеиспускании, возможны боли внизу живота, иррадиация болей в поясничную область. При осмотре отмечают гиперемию, отёчность вульвы, гнойные выделения. При переходе заболевания в хроническую стадию выраженность гиперемии и экссудации снижается, уменьшается интенсивность болей. Вульвовагиниты у девочек имеют чаще всего бактериальное происхождение и нередко сопровождаются аллергическим компонентом.

Нами было проведено исследование, целью которого явилось изучение переносимости и терапев-

тической эффективности препарата Генферон Лайт (ЗАО «Биокад», Россия) в составе комплексной терапии урогенитальных инфекций у детей.

В связи с этим было обследовано 70 пациентов в возрасте 13—17 лет (средний возраст 15,1 лет). Все пациенты прошли общеклинические обследования, которые включали в себя: сбор анамнеза, физикальное исследование, осмотр наружных половых органов, бимануальное прямокишечно-брюшностеночное исследование, общий анализ крови, общий анализ мочи, бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из влагалища, ультразвуковое исследование органов малого таза. Осуществлялась ПЦР — диагностика *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, вируса простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов, цитомегаловируса.

Пациенты были разделены на две равнозначные группы. В первую группу вошли пациенты с урогенитальной инфекцией, которые получали препарат Генферон Лайт 250 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней параллельно стандартной терапии. Пациенты из группы сравнения получали стандартную терапию.

Включение Генферона Лайт в комплексную терапию урогенитальных инфекций было обусловлено следующими свойствами компонентов препарата: интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 повышает активность естественных киллеров, фагоцитарную активность нейтрофилов, продукцию секреторного IgA, усиливает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости I типа. Ин-

терферон оказывает прямое ингибирующее действие на репликацию вирусов и хламидий, повышает чувствительность бактерий к антибиотикам. Таурин пролонгирует действие интерферона за счет антиоксидантных свойств, ускоряет эпителизацию и регенерацию поврежденных тканей за счет выраженного репаративного эффекта.

Полученные результаты позволяют констатировать, что комплексная терапия пациентов первой группы, получавших наряду со стандартной терапией препарат Генферон Лайт, была более эффективной. Следует отметить, что уже на третий день лечения в первой группе пациентов с применением препарата Генферон Лайт, было достигнуто устранение симптомов заболевания по данным вагиноскопии у 20% пациенток, тогда как в контрольной группе к этому моменту не было зафиксировано ни одного подобного случая. К десятому дню в первой группе пациентов устранение симптомов заболевания было достигнуто у 90% пациентов, элиминация инфекционного агента по данным ПЦР наблюдалась в 100% случаях.

Во второй группе сравнения на 10 день результаты лечения были несколько скромнее: устранение симптомов заболевания наблюдалось только в 70% случаев, а элиминация инфекционного агента по данным ПЦР в 87,5% случаев.

На основании анализа результатов данного исследования были сделаны следующие выводы:

1. Препарат Генферон Лайт в дозе 250 000 МЕ безопасен для применения у детей, не вызывает побочных явлений и хорошо переносится.
2. При лечении урогенитальных инфекций у детей использование препарата Генферон Лайт в комплексной терапии обеспечивает большую эффективность, чем только стандартная терапия.
3. Препарат можно рекомендовать для применения в педиатрической практике, как в амбулаторных, так и в стационарных условиях для лечения урогенитальных инфекций у детей в составе комплексной терапии генитального герпеса, хламидиоза, уреоплазмоза, микоплазмоза и цитомегаловирусной инфекции.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ПАНАВИРА ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

А. А. Халдин,

Кафедра кожных и венерических болезней лечебного факультета ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Значительный рост частоты встречаемости разнообразных клинических проявлений вируса простого герпеса (ВПГ) и особенно часто рецидивирующих форм инфекции ставит перед специалистами ряд новых вопросов. Одним из наиболее важных является вторичная профилактика обострений, т. е. восстановление иммунного контроля над уже «проснувшимся» возбудителем.

Начиная с середины прошлого столетия, накоплен значительный опыт применения интерферонов в терапии ПГ. На основе обобщения этого опыта, а также изучения иммунопатогенеза вирусного процесса, сегодня можно сделать ряд обобщений, определяющих место так называемых индукторов интерферона при лечении герпетической инфекции, а также дать некоторые характеристики этой группе препаратов.

Препарат «Панавир» изначально позиционировался как противовирусное средство. Основанием для этого служили исследования его действия на герпес-вирусы *in vitro*. Опыты показали, что «Панавир», вызывая экспрессию белков ВПП, предотвращает размножение возбудителя. В последующем способность «Панавира» повышать продукцию альфа- и гамма-ИФ была отмечена и у больных ПГ. Вместе с тем, отмечалось, что эффективность препарата отличается значительной вариабельностью, как при купирова-

нии рецидивов, так и в плане профилактики обострений, что далеко не всегда зависит от клинических проявлений заболевания.

Целью нашего исследования стало определение клинико-иммунологических критериев назначения «Панавира» для вторичной профилактики герпесвирусной инфекции. Для реализации поставленной в работе цели нами было обследовано и пролечено 30 пациентов — 19 женщин и 11 мужчин в возрасте от 18 до 52 лет, страдающих частыми рецидивами ПГ. Всем больным перед началом терапии и после ее окончания (через 1, 3 и 6 месяцев) проводилось тестирование иммунного статуса, включавшего фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), индекс CD4+/CD8+, продукцию интерлейкинов 1-бета, 4 и 6. Дополнительно, после курсового лечения оценивались параметры интерферонового статуса (альфа- и гамма- ИФ). Терапия «Панавиром» проводилась согласно рекомендациям по стандартной методике: внутривенно струйно по 5 мл 0,004% раствора, трехкратно с интервалом в 48 часов. После окончания курса лечения все пациенты наблюдались амбулаторно в течение 6—12 месяцев. Полученные нами результаты в целом соответствуют имеющимся представлениям о месте иммуномодуляторов в терапии ПГ. Не обсуждая в контексте данного исследования возможность применения Панавира для купирова-

ния клинических манифестаций вирусного процесса, следует лишь подчеркнуть, что профилактический эффект значительно выше, если лечение начинается в межрецидивный период.

Следующим моментом, на который следует обратить внимание, является целесообразность лабораторного тестирования для определения типа иммунопатогенеза ПГ. Действительно, ни в одном из исследований по оценке эффективности различных индукторов интерферона нет данных, свидетельствующих о 100% положительном результате. В основном удается достичь сокращения частоты рецидивов у 50—60 пациентов. Результаты клинической эффективности Панавира (66,7%), полученные нами в общей группе, на первый взгляд, также далеки от идеальных. Однако среди пациентов с Т-клеточным типом иммунопатогенеза мы наблюдали положительную динамику во всех случаях. Это лишний раз подтверждает, что у больных ПГ могут формироваться различные типы иммунного реагирования на активацию ВПГ, из которых только Т-клеточный способен адекватно отвечать на иммунокорректирующую терапию.

Немаловажным аспектом проведенного исследования является отмеченный нами различный по степени выраженности клинический эффект после окончания лечения. Данный факт нашел свое объяс-

нение после дополнительного анализа иммунограмм пациентов. В случаях достижения клинического излечения вторичный иммунодефицит у больных не носил глубокого характера, а тестируемые показатели после терапии «Панавиром» приближались к показателям нормы. В остальных случаях (значительное улучшение и улучшение) более выраженные дефекты системы иммунитета, хотя и имели тенденцию к нормализации, были снижены и после лечения. По-видимому, курс из трех внутривенных вливаний достаточен не всегда, и это требует дальнейших исследований по совершенствованию схем лечения Панавиром в зависимости от глубины иммунодефицитного состояния пациента.

Таким образом, препарат Панавир, наряду с противовирусным действием, обладает высокой интерферогенной способностью, которая обуславливает возможность его применения для вторичной профилактики ПГ. Основными клинико-иммунологическими критериями для назначения Панавира с профилактической целью являются часто рецидивирующее течение заболевания и Т-клеточный тип иммунного реагирования на активацию ВПГ, что требует обязательного исследования иммунограмм пациентов перед началом лечения, которое целесообразно проводить в период ремиссии.

ВОЗМОЖНОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА ПРИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА (КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А. А. Халдин, О. Н. Комратова, Т. Б. Гетия,

Кафедра кожных и венерических болезней лечебного факультета ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Несмотря на достаточно широкий круг актуальных вопросов, связанных с проблемой простого герпеса (ПГ), одним из ключевых следует признать вопрос подходов к вторичной профилактике рецидивов инфекции. Более того, прогрессивный рост заболеваемости ПГ, особенно генитальной локализации, все чаще ставит перед врачом задачу не столько лечения заболевания, т. е. купирования обострения, сколько выбора подхода к предотвращению последующих клинических манифестаций вируса простого герпеса (ВПГ). Это обусловлено рядом ключевых моментов. Во-первых, большой частотой рецидивов ПГ, так как обычно высыпания в области гениталий ассоциированы с ВПГ-2 типа, более вирулентного, чем ВПГ-1 типа [3, 10]. Во-вторых, вокруг генитального ПГ (ГПГ) сложилось столько мифов и легенд, что это не могло не привести к формированию у пациентов фобий, связанных с этим диагнозом. Это, в свою очередь, нередко становится причиной возникновения

разного рода психосоматических нарушений [11]. И, в-третьих, — несовершенство современных подходов как к иммунологическому обследованию больных, так и к методологии назначения иммунной терапии, которая сегодня очень часто рекомендуется чисто эмпирически [6, 7, 9]. Такой подход является крайне опасным и может привести к непрогнозируемым последствиям. Более того, он вызывает заслуженную критику как среди зарубежных специалистов, так и ряда отечественных клинических иммунологов [9]. Мы много и часто останавливались ранее на этом вопросе. Однако большинство врачей по-прежнему необоснованно назначают иммунокорректирующую терапию, получая нередко вместо клинического эффекта нарастание тяжести течения герпес-вирусного процесса. Избежать этого можно, соблюдая достаточно простые рекомендации, предложенные нами еще в 2000 году [7]. Клинико-иммунологические критерии, позволяющие говорить о целесообразности вто-

ричной иммунной профилактики ПГ, можно сформулировать следующим образом:

1) частота рецидивов не менее 4—6 раз в год (независимо от локализации высыпаний);

2) подтверждение при иммунном тестировании Т-клеточного типа иммунопатогенеза заболевания (вторичный иммунодефицит с преобладанием индуцированной способности к продукции интерлейкина-6 над интерлейкином-4). Подобный подход прошел проверку временем и на сегодняшний день полностью себя оправдывает [1].

Вместе с тем внутри самой проблемы иммунной профилактики ПГ есть также нерешенные вопросы. Наряду с определением вектора иммунокоррекции (интерфероноген или герпетическая вакцина) врач сегодня нередко находится в затруднении, выбирая лекарственное средство. В настоящее время отечественный фармацевтический рынок предлагает около 20 иммуномодуляторов и интерфероногенов для профилактики рецидивов ПГ [4]. Если оценить имеющиеся данные по их клинической эффективности, то создается иллюзия, что все они примерно одинаковы и сравнимы между собой. Однако это далеко не так. Более того, предлагаемые профилактические схемы носят стандартный характер и не предусматривают индивидуальных подходов назначения в отличие от профилактики герпетической вакциной (2, 5). Недостатком стандартизации в этом случае является недооценка относительной кратковременности действия иммунных средств, а также индивидуальный характер и выраженность вторичного иммунодефицита, коррекция которого не может проводиться одинаково, а требует своих подходов. В качестве примера возможного решения данной задачи мы можем привести результаты собственных исследований клинико-иммунологической эффективности вторичной профилактики рецидивов ПГ препарата «Панавир» (растительный биологически активный полисахарид из класса гексозных гликозидов).

Дизайн и результаты исследования: Работа состояла из двух этапов. На первом, результаты которого частично были опубликованы ранее [8], препарат «Панавир» был применен у 50 пациентов, страдающих ПГ. Его основными целями были:

1) определить клинико-иммунологические критерии назначения препарата для вторичной профилактики заболевания;

2) оценить протективную эффективность стандартной методики применения при различной степени выраженности иммунодефицитного состояния и частоте обострений герпес-вирусного процесса.

Под наблюдением находились 29 женщин и 21 мужчина в возрасте от 18 до 56 лет с лабиальной и генитальной локализацией высыпаний с периодичностью клинических манифестаций не менее 6 раз в год. Препарат назначался по стандартной методике: внутривенно струйно по 5 мл 0,004% раствора трехкратно с интервалом в 48 часов. Профилактическое лечение начиналось не ранее чем через

две недели после полного регресса предыдущего рецидива.

Для определения клинико-иммунологических критериев назначения «Панавира» по разработанной ранее методике [7], всем больным в период ремиссии проводилось иммунное тестирование, включавшее оценку фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), индекса CD-4+/CD-8+, а также уровня индуцированной продукции ИЛ-4 и ИЛ-6. Наряду с оценкой терапевтической эффективности при наблюдении пациентов в течение одного года после окончания терапии, по завершению курсового лечения и через 3 и 6 месяцев спустя его окончания, исследовались параметры интерферонового статуса (титры эндогенного интерферона альфа (ИФ- α) и гамма (ИФ- γ)).

Анализ полученных на первом этапе работы результатов показал, что имеется достоверная корреляция профилактической эффективности препарата «Панавир» с клинико-anamnestическими данными, типом иммунопатогенеза ПГ, степенью нормализации интерферонового статуса (ИФС) и ее длительностью.

Так, у 34 пациентов с Т-клеточным типом иммунопатогенеза ПГ (превалирование индукции ИЛ-6) во всех случаях наблюдалась выраженная положительная динамика течения вирусного процесса разной степени выраженности. В частности, за весь период наблюдения рецидивы отсутствовали у 12 человек (клиническое излечение), в 15 случаях частота обострений сократилась в 3—4 раза (значительное улучшение), у 7 больных количество манифестаций уменьшилось вдвое (улучшение).

Сопоставление данных динамического наблюдения с предшествующим лечению анамнезом больных и результатами лабораторного контроля ИФС показало следующее:

1) наилучший клинический эффект наблюдался у пациентов с частотой рецидивов 6 раз в год, что, наряду с отсутствием обострений, подтверждалось практически полным восстановлением дефицита продукции ИФ (в первую очередь — γ), а главное, сохранением их нормальных титров на протяжении периода иммунологического мониторинга;

2) при достижении значительного улучшения и улучшения имела тенденция к затуханию восстановленных механизмов иммунного реагирования, что отражалось в постепенном снижении уровня выработки эндогенных ИФ и обычно наблюдалось у больных с более частыми эпизодами обострений (8 и более в год);

3) чем быстрее нарушалась способность лимфоцитов к поддержанию достаточного титра ИФ- γ в сыроворотке крови, тем раньше наблюдалось возобновление обострений ПГ, при этом негативная динамика быстрее развивалась у больных с более выраженным вторичным иммунодефицитом до лечения и, соответственно, с более тяжелым клиническим течением герпес-вирусного процесса.

В случаях же гуморального (10 пациентов) и недифференцированного (6 больных) типов иммунопа-

тогенеза ПГ профилактический эффект при применении «Панавира» отсутствовал [8].

Также было отмечено, что наилучший профилактический эффект наблюдался у пациентов молодого и среднего возраста — в нашем случае от 18 до 45 лет.

Таким образом, первый этап работы позволил определить три основных клинико-лабораторных критерия для назначения «Панавира» в качестве вторичной профилактики рецидивов ПГ:

- 1) частота рецидивов не менее 5—6 раз в год;
- 2) молодой или средний возраст пациентов;
- 3) Т-клеточный тип иммунопатогенеза ПГ.

Однако при клинико-лабораторном наблюдении больных стал очевидным тот факт, что стандартная методика назначения препарата не всегда дает высокие клинические результаты. Это, в свою очередь, и потребовало дальнейшего изучения его действия с целью подбора индивидуальных схем вторичной профилактики ПГ.

В соответствии с поставленной целью дополнительно была проведена профилактическая терапия «Панавиром» двум группам пациентов с ПГ. Критериями включения являлись обозначенные выше клинико-иммунологические показатели. Первую группу составили 23 больных (из них 12 женщин и 11 мужчин в возрасте от 23 до 42 лет), вторую 21 человек (из них 11 женщин и 10 мужчин в возрасте от 21 до 40 лет). Основным репрезентативным признаком для пациентов обеих групп являлась частота рецидивов герпесвирусного процесса — 8—10 раз в год. Выбор больных с такой периодичностью обострений был обусловлен тем, что, как показали предварительные исследования, именно у них наблюдался затихающий клинический эффект от проведенной терапии по обычной схеме, который выражался в постепенном восстановлении частоты рецидивов ПГ с прежней периодичностью.

Пациентам первой группы препарат «Панавир» назначался по схеме: внутривенно струйно по 5 мл 0,004% раствора трехкратно с интервалом в 48 часов, затем лечение повторялось через 6 месяцев. Методика у больных второй группы заключалась в назначении препарата в той же дозе и с тем же временным интервалом между инъекциями, но пятикратно. Все больные наблюдались в течение года. После окончания терапии, через 3 и 6 месяцев проводилось тестирование ИФС.

В результате клинико-лабораторного мониторинга за пациентами в течение одного года были получены следующие данные. Результаты терапии в первой группе больных были практически идентичны таковым при назначении «Панавира» по стандартной методике. У них также наблюдалось постепенное восстановление частоты обострений, что отража-

лось в прямой корреляции с угасанием активности интерферон-продуцирующих клеток (в первую очередь снижением выработки ИФ-гамма). Значительно лучшие результаты наблюдались у пациентов второй группы. Несмотря на то, что в течение первых 6 месяцев у 19 человек (90,5%) возникало обострение ПГ (которое в большинстве случаев клинически протекало значительно менее выражено, чем до лечения), после повторного курса профилактики достигался стойкий терапевтический эффект в виде клинического излечения или значительного улучшения. Полученные данные объективно подтверждались динамическими иммунологическими исследованиями. Так, при иммунологическом тестировании перед началом второго курса при относительно нормальных показателях продукции ИН-альфа (160—210 ед/мл) отмечалась выраженная тенденция к снижению титра ИН-гамма (в 2—4 раза от нижнего показателя нормы — 32 ед/мл). После повторного курса введения «Панавира» фиксировалось значительное повышение показателей ИС — титры ИФ-альфа достигали в среднем 300 ед/мл, ИФ-гамма составляли 64—128 ед/мл. Самое главное, что контрольное обследование через три месяца после окончания повторного курса лечения показало лишь незначительное снижение продукции альфа- и гамма — ИФ, которое не носило критического характера и находилось в пределах физиологической нормы.

Таким образом, проведенное исследование интерферогена «Панавир» при вторичной профилактике ПГ позволяет предложить патогенетически обоснованный алгоритм его назначения. Безусловно, основополагающим моментом служат клинико-иммунологические критерии, определенные на первом этапе работы. Это: 1) частота рецидивов не менее 4—6 раз в год; 2) молодой или средний возраст пациентов; 3) Т-клеточный тип иммунопатогенеза обострений ПГ. При сочетании всех трех критериев терапию пациентам целесообразно ограничить тремя инфузиями панавира, однако следует строго соблюдать сроки начала лечения — не ранее чем через 14 дней после стихания очередного обострения. Затем за больными устанавливается клиническое динамическое наблюдение. В том случае, если в течение 4—6 месяцев манифестаций ПГ не возникает, следует просто продолжать амбулаторный контроль. Если же в эти сроки есть активация ВПГ (даже при минимальных клинических проявлениях), то показан второй профилактический курс из трех инъекций «Панавира», который можно проводить без иммунологического тестирования. Количество курсов может быть несколько, однако интервалы между ними должны составлять не менее 4—6 месяцев.

ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ У БОЛЬНЫХ ОПОЯСЫВАЮЩИМ ГЕРПЕСОМ

*Ю. К. Скрипкин, Е. В. Матушевская, Б. И. Негматов,
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, КВКД № 1 ДЗ, Москва*

Острый Herpes zoster сопряжен со значительными социальными и экономическими потерями для общества преимущественно ввиду утраты больными трудоспособности и ограничений в повседневной активности вследствие выраженного болевого синдрома, который носит длительный, упорный характер, устойчив к традиционным методам противоболевой терапии и имеет тенденцию к хронизации в виде развития постгерпетической невралгии (ПГН). Лечебная тактика при опоясывающем герпесе (ОГ) включает два основных направления: противовирусная терапия и купирование невропатической боли, как в острый период заболевания, так и в стадии постгерпетической невралгии. Для купирования невропатического болевого синдрома у пациентов с ОГ согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ (2004) используются антиконвульсанты и антидепрессанты. В связи с этим поиск средств, обладающих не только высокой противогерпетической активностью, но и выраженным противоболевым эффектом, является весьма актуальным. Новый отечественный противовирусный препарат ПАНАВИР, зарегистрированный для лечения герпетических инфекций, не только тормозит репликацию вирусов в инфицированных клетках, но и обладает анальгетической активностью, что позволяет рассматривать его в качестве эффективного средства для лечения ОГ.

Целью исследования явилось изучение терапевтической эффективности панавира при лечении больных ОГ и профилактике развития постгерпетической невралгии на основании клинического анализа болевого синдрома.

В настоящее исследование включено 58 пациентов с ОГ. Все пациенты ОГ были рандомизированы на 2 группы методом случайной выборки. В I группу вошли 32 больных ОГ, которые получали комплексную терапию с применением препарата ацикловир, панавир и наружной терапии. II группу (группа сравнения) составили 26 пациентов с ОГ, которым проводилась общепринятая терапия: ацикловир, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), наружная терапия. Средний возраст пациентов I группы составил $58,00 \pm 14,05$ лет, в II группе — $53,00 \pm 14,12$ лет. В I группе больных было 14 (43,8%) женщин и 18 (56,3%) мужчин, в группе сравнения — 10 (38,46%) женщин и 16 (61,5%) мужчин.

Ацикловир назначали в дозировке 800 мг 5 раз в сутки в течение 7–10 дней; панавир вводили в/в

медленно по 5,0 мл с интервалом 48 часов, на курс 4 инъекции; наружная терапия включала применение растворов анилиновых красителей.

Для оценки интенсивности боли использовались визуальная аналоговая шкала (ВАШ) и Мак-Гилловский болевой вопросник. Диагностика наличия невропатической боли в острый период инфекции и при постгерпетической невралгии в отдаленные сроки осуществлялась при помощи специального диагностического вопросника невропатической боли — DN4, разработанного для врачей общей практики.

В результате проведенного лечения показана высокая эффективность панавира при лечении больных ОГ: клиническая эффективность в группе больных, получавших панавир, составила 90,7%, в группе сравнения — 80,8%. Применение панавира сопровождалось достоверным укорочением общеинфекционного синдрома, более коротким периодом везикуляции, формирования корок и эпителизации. Все пациенты I группы отмечали значительное уменьшение болевых ощущений через 48 часов после введения панавира, а после 2 инъекции панавира наблюдалось разрешение высыпаний. К концу курса терапии у больных сохранялись незначительная эритема, все эрозии находились в стадии полной эпителизации. Включение панавира в комплексную терапию ОГ дает возможность значительно сократить сроки формирования новых элементов, ускорить разрешение патологического процесса, уменьшить выраженность, продолжительность и частоту развития постгерпетической невралгии: в группе с применением панавира частота постгерпетической невралгии к 90-му дню после начала заболевания составила 12,5%, в группе сравнения она наблюдалась у 21% пациентов. Наибольший риск развития постгерпетической невралгии наблюдался у пациентов после 60 лет и не был связан с видом противовирусной терапии.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что специфическая противовирусная терапия ОГ приводит к значительному снижению интенсивности и продолжительности боли, а также профилактике развития ПГН в обеих группах. Более высокой клинической эффективностью и низким спектром побочных действий при лечении ОГ обладает панавир, что позволяет рассматривать данное средство в качестве препарата выбора в комплексном лечении ОГ.

ВАРИАНТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КУЛЬТУРАЛЬНОГО МЕТОДА В ДИАГНОСТИКЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

*Л. М. Алимбарова, А. А. Лазаренко, И. Ф. Баринский, Н. Д. Львов,
ГУНИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН, ММА им. И. М. Сеченова, Москва*

Проблема герпесвирусной инфекции (ГИ) привлекает внимание многих специалистов в связи с отмечаемым в последнее время ростом числа больных часто рецидивирующими формами заболевания различной локализации (лабиальный, орофарингеальный герпес, герпетическое поражение урогенитального тракта, офтальмогерпес, герпес кожи, герпетический энцефалит и т. д.). Высокая частота заболеваемости обусловлена высокой восприимчивостью человека к вирусам простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ 1 и 2), разнообразием путей передачи и способностью вируса к пожизненному персистенции в клетках нервной ткани. Все вышесказанное диктует необходимость в разработке новых подходов к диагностике заболевания. В настоящее время наиболее часто используются лабораторные методы, подразделяющиеся на две группы: методы, основанные на обнаружении возбудителя, и методы выявления антител к возбудителям ГИ в сыворотке крови. Первая группа методов включает: выделение возбудителя на культурах клеток (вирусологический метод), обнаружение вирусных антигенов (ИФА, МФА), выявление вирусного генома (ПЦР, молекулярная гибридизация). Вторая группа методов объединяет общепринятые методики выявления вирусспецифических антител в сыворотке крови (реакция биологической нейтрализации, реакция связывания комплемента, ИФА и т. д.).

Наиболее часто при диагностике ГИ применяется культуральный метод, который используется для выделения вируса простого герпеса (ВПГ) в культуре клеток и является «золотым стандартом» в системе лабораторной диагностики ГИ. Данный метод предполагает изоляцию вируса при заражении биологическим материалом чувствительных культур клеток с его последующей идентификацией. В качестве биологического материала для проведения лабораторных исследований на ГИ могут быть: содержимое герпетических пузырьков, смывы с органов, кровь, слизь, моча, слезная жидкость, спинномозговая жидкость, грудное молоко, эякулят, секрет простаты, соскоб со дна эрозий, слизистой оболочки уретры, стенок влагалища, цервикального канала, конъюнктивы глаза, отделяемое прямой кишки.

Для выделения вируса используют разнообразные клеточные культуры (ткани почек обезьян, человека, кролика, куриные и человеческие фибробласты), в которых вирус вызывает характерные цитопатические изменения, наблюдающиеся на 1—8-е сутки соответственно. Идентификацию вирусов проводят, как правило, на клеточных культурах с использова-

нием стандартных противогерпетических иммунных сывороток животных.

Преимуществами культурального метода по сравнению с другими методами исследования являются: высокая степень достоверности полученных результатов, чувствительность, специфичность и возможность изолирования чистой культуры вируса с последующим изучением выделенных штаммов, в частности, их чувствительности к антивирусным препаратам. Недостатками данного метода являются трудоемкость и длительность получения результата. Данный метод используется для постановки первичного диагноза ГИ, а также при бесплодии неясного генеза, беременности с отягощенным акушерским анамнезом, выявлении вируса у ВИЧ-инфицированных лиц или лиц со вторичными иммунодефицитными состояниями (онкологические больные после проведенных курсов лучевой и химиотерапии, трансплантации костного мозга; лица, получающие иммунодепрессанты; больные вирусным гепатитом), а также для оценки результатов проводимого лечения.

При проведении вирусологического метода следует учитывать, что частота выявления вируса в различных материалах от больных — у женщин и мужчин, варьирует. Чаще вирус удается выделить из содержимого пузырьков, отделяемого канала шейки матки и из эякулята, реже — из влагалища, уретры, слюны. Частота выделения вируса у женщин в значительной мере зависит от фазы менструального цикла. По данным разных авторов, вирус простого герпеса можно выявить наиболее часто в начале лютеиновой фазы у более, чем 70% пациенток. Значительный разброс в выделении вируса у женщин в различные дни менструального цикла показывает, что отрицательный результат, полученный при проведении однократного вирусологического исследования, не может исключить полностью диагноз генитального герпеса. Для подтверждения диагноза ГИ необходимо 2—4-кратное (в течение месяца) проведение вирусологических исследований биологических материалов от пациенток.

В последние годы появились сообщения, показывающие взаимосвязь между ВПГ и нарушением сперматогенеза. У мужчин, больных генитальным герпесом, нарушение сперматогенеза сопровождается резким уменьшением количества сперматозоидов в единице объема, снижением их подвижности, увеличением патологических форм, в том числе патологии головки. Электронная микроскопия эякулята позволила обнаружить сперматозоиды, содержащие нуклеокапсиды вируса герпеса различной степени

зрелости. Нарушение сперматогенеза у таких больных обусловлено способностью ВПГ подавлять систему интерфероногенеза, которая обеспечивает постоянство организма на уровне генома. На фоне ингибирования интерфероногенеза ВПГ внедряется в геном сперматозоида, который, в свою очередь, в связи с наличием гематотестикулярного барьера становится резервуаром для ГИ, недоступной для иммунной системы и лекарственных средств, непосредственно влияющих на репликацию вируса. В связи с вышеизложенным становится очевидным факт выделения вируса из эякулята у 33—54% мужчин, больных генитальным герпесом, независимо от фазы заболевания, в то время как в отделяемом из уретры вирус можно выделить только у мужчин с манифестной формой заболевания.

В связи с тем, что ВПГ редко определяется одновременно во всех образцах, полученных от больных, необходимо вирусологическое исследование максимального числа образцов от одного пациента (отделяемое канала шейки матки, влагалища, уретры, моча, слюна и др.) для уменьшения диагностических ошибок.

В настоящее время проводится ускоренный вирусологический метод выявления вируса, сущность которого заключается в том, что материал, полученный от больных, культивируют совместно с клетками Vero (стекла) в течение 24 ч, после чего проводят выявление антигенов вируса в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), в которой определяют вирусспецифические включения в виде образований с зеленой или желто-зеленой флюоресценцией в ядре и/или цитоплазме эпителиальных клеток. Включения могут иметь зернистую, гомогенную или смешанную структуру. Положительным результатом считают выявление не менее 5% светящихся клеток в препарате.

Уникальным вариантом использования культурального метода является изучение чувствительности штаммов вируса, выделенных из образцов клинического материала от больных, к ряду коммерческих противовирусных препаратов или их комбинациям в различных концентрациях. В результате проведенных исследований по изучению индивидуальной чувствительности пациента к противовирусным препаратам, лечащему врачу предоставляется возможность включить тот или иной препарат в комплексную схему терапии.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности различных модификаций культурального метода в диагностике ГИ.

Материалы и методы

Объекты исследования. Под наблюдением находилось 279 пациентов с подозрением на ГИ, а также с различными клиническими формами, длительностью и тяжестью течения ГИ: из них мужчины составляли 94 человека, женщины — 185 человек. Семейных пар было обследовано 13, в том числе с детьми — 5 пар. Возраст пациентов колебался в диапазоне от 1 года до 89 лет включительно. Было обследовано 20 чело-

век в возрасте до 15 лет (мужчин — 10, женщин — 10), до 19 лет — 4 человека (мужчин — 1, женщин — 3), от 20 до 29 лет — 76 (мужчин — 21, женщин — 55), от 30 до 39 лет — 62 (мужчин — 20, женщин — 42), от 40 до 59 лет — 97 (мужчин — 38, женщин — 59), от 60 и старше — 20 (мужчин — 4, женщин — 16). Верификацию диагноза проводили с учетом анамнестических и клинических данных, а также результатов лабораторных методов исследования.

Биологический материал. Материалом для исследования являлись образцы крови, слюны, мочи, эякулята, секрета из цервикального канала, из влагалища, из уретры.

Техника взятия материала. Взятие образцов биологического материала производилось в соответствии со стандартными методиками. Тем не менее, при исследовании на ГИ методом заражения культуры клеток следует учитывать, что перед взятием материала больные не должны принимать в течение месяца противовирусные препараты. При взятии материала для выделения вируса следует помнить, что оптимальным для присутствия и размножения вируса являются определенные участки цилиндрического эпителия мочеполовых путей (передняя уретра на глубине 2,5—4 см у мужчин, слизистая оболочка цервикального канала матки на глубине 1,5 см у женщин). Перед взятием материала из шейки матки сначала удаляют слизистую пробку с помощью ватного тампона и пинцета, а затем берут материал специальной щеточкой (cervix brush, voba-brush) или ложечкой Фолькмана. Для получения репрезентативного результата важно присутствие в образце клеток со всей поверхности цервикального канала и зоны трансформации.

Выделение вируса в культуре клеток VERO. При выделении вируса из клинического материала анализируемые пробы (0,1 мл) помещают в транспортную среду (1 мл) — среду ИГЛА, содержащую антибиотики для подавления сопутствующей флоры (пенициллин, 1000 ед./мл) и роста грибов (гентамицин, 50 мкг/мл), без добавления сыворотки. Предварительно среду разливают во флаконы по 1 мл и хранят при температуре +4°C в течение 2-х месяцев. Клинический материал после перенесения в транспортную среду может храниться при температуре +4°C в течение двух суток.

Процедура инфицирования клеток. С целью получения монослойной культуры перевиваемые клетки линии Vero, Vero — В, полученные из лаборатории культуры тканей ГУ НИИ вирусологии РАМН, высевают в культуральные флаконы в виде взвеси в среде Игла МЕМ, содержащей 10% сыворотки эмбрионов коровы, 2 мМ глутамин, 50 мкг/мл гентамицина. Культивирование клеток проводят при температуре (36±1) °С. После получения полноценного монослоя (как правило, через 24—48 часов) среду роста сливают, клетки 3 раза промывают средой Игла МЕМ от сыворотки, заражают материалом, полученным от больных, и ставят на контакт в течение 30—40 мин

в термостат при (36 ± 1) °С. После контакта клетки 3 раза промывают средой Игла и заливают средой поддержки, состоящей из среды Игла с глютамином, гентамицином и с 2% сыворотки эмбрионов коровы. Флаконы с культурой инфицированных клеток инкубируют при температуре (37 ± 1) °С до появления интенсивного цитопатического эффекта. Ежедневно клетки просматривают под микроскопом. В отсутствие характерного вирус-обусловленного цитопатического действия делают 2—3 слепых пассажа, материалом для которых является материал от предыдущих пассажей. После третьего пассажа проводится идентификация вируса в клетках по стандартным методикам.

При необходимости определяется инфекционная активность вируса методом титрования. Для этого часть флаконов с инфицированными клетками подвергается однократному замораживанию и оттаиванию (при -20 °С комнатной температуре для более полного разрушения клеток и увеличения содержания вируса в культуральной среде). Из надосадочных вирусосодержащих культуральных жидкостей отбираются пробы (по 0,1 мл), часть из которых замораживается, а часть титруется по общепринятой методике.

Процедура выявления устойчивости ВПГ к противовирусным препаратам. Изолятом вируса, выделенным от больного, заражают чувствительные клетки. К зараженным клеткам добавляют ростовую среду, содержащую 10% ЭТС и противовирусные препараты в серийных разведениях. Зараженные клетки инкубируют в течение 4—8 дней при температуре $+37$ °С в CO_2 -термостате. Чувствительность вируса к химиопрепаратам определяется по подавлению инфекции в зараженных клетках в сравнении с контрольными пробами вируса.

Результаты исследования. Из 279 обследованных пациентов ВПГ был выделен у 234 (83,9%) человек, в том числе у 82 (87,2%) мужчин и у 152 женщин (82,2%). У мужчин и женщин частота выявления вируса оказалась примерно одинаковой. Отрицательные результаты по выделению ВПГ были получены у 45 пациентов (16,2%), в том числе у 12 мужчин (12,8%) и 33 женщин (17,8%).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте распространения вируса в популяции и соответствуют эпидемиологическим данным, полученным ранее другими исследователями.

Следует отметить, что при проведении 3-х слепых пассажей на культуре клеток вирус был выделен нами во время первого пассажа (на 1—2-е сутки от момента инфицирования культуры клеток) у 124 пациентов (53,0%), после второго пассажа — у 49 человек (21,0%), после третьего пассажа — у 61 пациента (26,0%).

Раннее выявление цитодеструктивного действия вируса в культуре клеток на 1—2-е сутки в 53,0% случаев коррелировало с выраженностью инфекционного процесса и соответствовало первичному инфицированию или ранней стадии рецидива инфекции. Обнаружение цитодеструктивного действия вируса

после второго и/или третьего пассажей было характерно для пациентов с вялотекущим инфекционным процессом, а также при бессимптомном вирусовыделении и микст-инфекции.

Наиболее часто ВПГ выделяли из образцов мочи — в 44,7% случаев, из образцов слюны — в 38,3% случаев, из образцов урогенитального тракта и крови в 8,7% и 8,3% случаев соответственно. У 24,4% пациентов ВПГ выделяли одновременно из 2-х биологических материалов — из образцов слюны и мочи, у 3,9% пациентов — из 3-х материалов (из крови, слюны и мочи или из слюны, мочи, спермы). Последние данные особенно важны для определения степени генерализации ГИ и внесения необходимой коррекции в тактику лечения заболевания.

При обследовании 13 семейных пар нами были получены следующие данные: ВПГ был выделен одновременно у двух партнеров в 6 парах, у одного из членов семьи в 7 парах. Наиболее часто ВПГ выделяли из образцов слюны и мочи.

В последнее время в литературе появляется все большее число публикаций о штаммах ВПГ, резистентных к общепринятым противовирусным препаратам, что обусловлено бесконтрольным их применением. В связи с этим, на втором этапе исследований мы проводили изучение чувствительности выделенных нами изолятов к наиболее распространенным коммерческим противовирусным препаратам, в том числе к ацикловиру — одному из основных общедоступных специфических препаратов. Нами были выявлены штаммы вируса, резистентные к ацикловиру, даже в концентрации 50—100,0 мкг/мл у 2 человек (0,85%). ГИ протекала у данных пациентов на фоне выраженного иммунодефицита. Длительность заболевания и время приема ацикловира составляли более 6 лет. У большинства же пациентов была выявлена чувствительность к ацикловиру разной степени выраженности, от 0,25 мкг/мл и менее до 5,0 мкг/мл.

Для контроля проведения терапии проводилось вирусологическое обследование больных в динамике как в процессе лечения, так и через 1,5—2 месяца после окончания терапии, которое показало, что прекращение выделения вируса наблюдалось у 218 пациентов. У 16 пациентов вирус выделяли повторно, однако уровень инфекционной активности выделенного изолята был достоверно ниже уровня первоначального показателя. У 9 пациентов с повторным выделением вируса нам удалось изолировать вирус только из одного образца биологического материала.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что различные варианты культурального метода являются чувствительными и специфичными методами, дающими возможность определить этиологический агент заболевания, выбрать антивирусный препарат в наиболее оптимальных концентрациях для лечения пациентов, оценить эффективность противовирусной терапии после окончания терапии, и позволяют считать целесообразным включение их в комплекс лабораторной диагностики ГИ.

ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВЕНЕРИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ И ИППП В Г. ВОРОНЕЖ ЗА ПЕРИОД 1999—2007 гг.

Л. А. Новикова, Т. М. Бахметьева, О. В. Солопова, А. А. Бахметьев,

Воронежская Государственная Медицинская Академия им. Н. Н. Бурденко; МУЗ ГО г. Воронеж ГKB № 7

Динамика заболеваемости сифилисом в г. Воронеже за период 1999—2007 гг. такова: в 2000 году заболеваемость сифилисом снизилась на 15,7% в сравнении с итоговым значением заболеваемости в 1999 году и составила 100,1 на 100 тыс. населения (982 случая против 1165 случаев в 1999 году). В 2001 году был отмечен рост заболеваемости сифилисом на 20,1% в сравнении с 2000 годом, и составил 120,2 на 100 тыс. населения (1180 случаев против 982 случаев в 2000 году). Начиная с 2002 года и по 2007 год включительно, отмечалась неуклонная положительная динамика заболеваемости сифилисом по городу Воронежу, что отражается в снижении заболеваемости по годам. Так по итогам 2002 года заболеваемость сифилисом снизилась на 16,8% и составила 100,2 на 100 тыс. населения, что соответствует 982 случаям против 1180 случаев в 2001 году. По итогам 2003 года заболеваемость сифилисом снизилась на 22,6% и составила 77,8 на 100 тыс. населения, что соответствует 760 случаям против 980 случаев в 2002 году. По итогам 2004 года заболеваемость сифилисом снизилась на 31,4 и составила 53,4 на 100 тыс. населения, что соответствует 521 случаю против 760 случаев в 2003 году. По итогам 2005 года заболеваемость сифилисом снизилась на 27,3 и составила 40,8 на 100 тыс. населения, что соответствует 379 случаям против 521 случая в 2004 году. По итогам 2006 года заболеваемость сифилисом снизилась на 26,9 и составила 30,0 на 100 тыс. населения, что соответствует 277 случаям против 379 случаев в 2005 году. По итогам 2007 года заболеваемость сифилисом снизилась на 17,3 в сравнении с тем же отчетным периодом 2006 года и составила 24,9 на 100 тыс. населения, что соответствует 229 случаям против 277 случаев в 2006 году.

Снижение заболеваемости сифилисом объясняется волнообразностью течения инфекции, улучшением работы по серологическому обследованию на сифилис стационарных больных, лиц, обращающихся в женские консультации и роддома, а также санитарно-просветительной работой среди населения города Воронежа.

За последние годы отмечающееся снижение заболеваемости гонореей в г. Воронеж, что не отражает истинного положения дел, так как значительная часть больных возможно лечится в коммерческих структурах города, не регистрируется и не учитывается в цифрах общей заболеваемости по городу.

Динамика заболеваемости гонореей за период 1999—2007 гг. такова: в 2000 году заболеваемость

гонореей выросла на 7,6 в сравнении с итоговым значением заболеваемости в 1999 году и составила 129,3 на 100 тыс. населения (1269 случаев против 1179 случаев в 1999 году). В 2001 году было отмечено снижение заболеваемости гонореей на 3,5 в сравнении с 2000 годом и составило 124,9 на 100 тыс. населения (1225 случаев против 1269 случаев в 2000 году). Начиная с 2002 года и по 9 месяцев 2007 года включительно, отмечается неуклонная положительная динамика заболеваемости гонореей по городу Воронежу, что отражается в снижении заболеваемости по годам. Так по итогам 2002 года заболеваемость гонореей снизилась на 20,4 и составила 99,4 на 100 тыс. населения, что соответствует 975 случаям против 1225 случаев в 2001 году. По итогам 2003 года заболеваемость гонореей снизилась на 27,6 и составила 72,3 на 100 тыс. населения, что соответствует 706 случаям против 975 случаев в 2002 году. По итогам 2004 года заболеваемость гонореей снизилась на 16,6 и составила 60,4 на 100 тыс. населения, что соответствует 589 случаям против 706 случаев в 2003 году. По итогам 2005 года заболеваемость гонореей снизилась на 11,2 и составила 57,1 на 100 тыс. населения, что соответствует 531 случаю против 589 случаев в 2004 году. По итогам 2006 года заболеваемость гонореей снизилась на 22,9 и составила 44,1 на 100 тыс. населения, что соответствует 409 случаям против 531 случая в 2001 году. По итогам 2007 года заболеваемость гонореей снизилась на 8,3 в сравнении с тем же отчетным периодом 2006 года и составила 40,7 на 100 тыс. населения, что соответствует 375 случаям против 409 случаев в 2006 году.

За последние годы отмечается стабилизация заболеваемости хламидиозом, которая объясняется улучшением диагностики с внедрением новых методик лечения, санацией половых партнеров.

Динамика заболеваемости хламидиозом в г. Воронеже за период 1999—2007 гг. такова: в 2000 году заболеваемость хламидиозом снизилась на 28,2 в сравнении с итоговым значением заболеваемости в 1999 году и составила 77,4 на 100 тыс. населения (760 случаев против 1058 случаев в 1999 году). В 2001 году был отмечен рост заболеваемости хламидиозом на 7,5 в сравнении с 2000 годом, и составила 83,3 на 100 тыс. населения (817 случаев против 760 случаев в 2000 году). В 2002 году продолжился незначительный рост заболеваемости хламидиозом на 17,0 в сравнении с 2001 годом, и составила 97,5 на 100 тыс. населения (956 случаев

против 817 случаев в 2001 году). В 2003 году было отмечено снижение заболеваемости хламидиозом на 19,5 в сравнении с 2002 годом, и составила 116,9 на 100 тыс. населения (1142 случая против 956 случаев в 2002 году). В 2004 году был отмечен рост заболеваемости хламидиозом на 0,2 в сравнении с 2000 годом, и составила 117,2 на 100 тыс. населения (1144 случая против 1142 случая в 2000 году). В 2005 году было отмечено снижение заболеваемости хламидиозом на 16,3 в сравнении с 2004 годом, и составила 103,0 на 100 тыс. населения (958 случаев против 1144 случая в 2004 году). В 2006 году было отмечено снижение заболеваемости хламидиозом на 12,4 в сравнении с 2005 годом, и составила 90,6 на 100 тыс. населения (839 случаев против 958 случаев в 2005 году). По итогам 2007 года заболеваемость хламидиозом снизилась на 12,8 в сравнении с тем же отчетным периодом 2006 года и составила 79,4 на 100 тыс. населения, что соответствует 731 случаю против 839 случаев в 2006 году.

Заболеваемость трихомониазом в г. Воронеже имеет тенденцию к снижению, что объясняется диспансеризацией больных и санацией половых партнеров. А также снижение заболеваемости этими инфекциями может быть связано с неполной регистрацией всех случаев заболеваний в коммерческих медицинских учреждениях.

Динамика заболеваемости трихомониазом за период 1999—2007 гг. такова: в 2000 году заболеваемость трихомониазом снизилась на 19,3 в сравнении с итоговым значением заболеваемости в 1999 году и составила 279,2 на 100 тыс. населения (2740 случаев против 3396 случаев в 1999 году). В 2001 году был отмечен рост заболеваемости трихомониазом на 1,8 в сравнении с 2000 годом, и составила 284,4 на 100 тыс. населения (2789 случаев против 2740 случаев в 2000 году). В 2002 году был отмечен рост заболеваемости трихомониа-

зом на 51,7 в сравнении с 2001 годом, и составила 431,5 на 100 тыс. населения (4232 случая против 2789 случаев в 2001 году). В 2003 году был отмечен рост заболеваемости трихомониазом на 12,9 в сравнении с 2002 годом, и составила 489,2 на 100 тыс. населения (4777 случаев против 4232 случая в 2002 году). В 2004 году было отмечено снижение заболеваемости трихомониазом на 10,6 в сравнении с 2003 годом, и составила 437,5 на 100 тыс. населения (4269 случая против 4777 случаев в 2003 году). В 2005 году было отмечено снижение заболеваемости трихомониазом на 6,2 в сравнении с 2004 годом, и составила 430,4 на 100 тыс. населения (4004 случая против 4269 случаев в 2004 году). В 2006 году было отмечено снижение заболеваемости трихомониазом на 25,1 в сравнении с 2005 годом, и составила 323,4 на 100 тыс. населения (2996 случаев против 4004 случаев в 2005 году). По итогам 2007 года заболеваемость трихомониазом снизилась на 29,0 в сравнении с тем же отчетным периодом 2006 года и составила 231,0 на 100 тыс. населения, что соответствует 2125 случаям против 2996 случаев в 2006 году.

Таким образом, по итогам работы службы в 1999—2007 гг. заболеваемость венерическими болезнями и ИППП снизилась по всем основным нозологическим формам, что является результатом работы дерматовенерологической службы города Воронежа и смежных медицинских специалистов по обследованию больших контингентов (серологическое обследование на сифилис больных в стационарах, роддомах, женских консультациях и «контингентов риска» в других ЛПУ города), санации половых и бытовых контактов, внедрению новых методов лечения, доступностью современных методов диагностики ИППП в муниципальных и коммерческих медицинских учреждениях, санитарно-просветительной пропаганде здорового образа жизни.

Таблица заболеваемости венерическими болезнями и ИППП по нозологиям в абсолютных числах, на 100 тыс населения г. Воронежа (динамика в сравнении с предыдущим годом)

год	сифилис			гонорея			хламидиоз			трихомониаз		
	абсолют число	на 100 тыс	динамика %	абсолют число	на 100 тыс	динамика %	абсолют число	на 100 тыс	динамика %	абсолют число	на 100 тыс	динамика %
1997	2071	210,9		1021	103,9		1046	106,3		3349	340,6	
1998	1649	167,8	-20,4	891	90,6	-12,7	1125	114,5	+7,6	2968	301,9	-11,4
1999	1165	118,5	-29,4	1179	123,1	+32,3	1058	110,5	-6,0	3396	354,6	+14,4
2000	982	100,1	-15,7	1269	129,3	+7,6	760	77,4	-28,2	2740	279,2	-19,3
2001	1180	120,2	+20,1	1225	124,9	-3,5	817	83,3	+7,5	2789	284,4	+1,8
2002	982	100,2	-16,8	975	99,4	-20,4	956	97,5	+17,0	4232	431,5	+51,7
2003	760	77,8	-22,6	706	72,3	-27,6	1142	116,9	-19,5	4777	489,2	+12,9
2004	521	53,4	-31,4	589	60,4	-16,6	1144	117,2	+0,2	4269	437,5	-10,6
2005	379	40,8	-27,3	531	57,1	-11,2	958	103,0	-16,3	4004	430,4	-6,2
2006	277	30,0	-26,9	409	44,1	-22,9	839	90,6	-12,4	2996	323,4	-25,1
2007	229	24,9	-17,3	375	40,7	-8,3	731	79,4	-12,8	2125	231,0	-29,0

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА СРЕДИ ЖЕНЩИН Г. БАКУ

З. Г. Фараджев, Л. А. Сулейманова,

Азербайджанский медицинский университет; Республиканский кожно-венерический диспансер, Баку

Герпес занимает второе место по распространенности среди заболеваний, передающихся половым путем, после трихомониаза. Заболевания, вызванные ВПГ, занимают второе место (15,8%) после гриппа в качестве причин смерти от вирусных инфекций (не считая СПИДа) [1, 2, 5, 6].

ВПГ-2 в 80% является возбудителем генитального и неонатального герпеса, в 20% — ВПГ-1. Многие исследователи демонстрируют значительное увеличение частоты генитального герпеса с 60-х по 90-е гг. Причинами являются как улучшение качества диагностики, так и возрастание неонатального инфицирования (за последние 25 лет — в 10—20 раз) [3, 4, 7].

Материалы и методы исследования

Методом случайной выборки отобрали 494 пациентов в следующих возрастных рангах: менее 20 лет — 83 пациентки, 20—34 года — 97 пациенток, 35—49 лет — 124 пациенток, 50—55 лет — 106 пациенток, 55 лет и старше — 84 пациенток. Всех пациенток разделили на 3 группы. Первую группу составили 187 пациенток со смешанным генитальным герпесом (СГГ), вторую группу составили 163 пациентки с первичным генитальным герпесом (ПГГ), третью группу

составили 144 пациентки с рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ).

Результаты и обсуждение

В результате неоднократных контактов с пациентами и всесторонних их расспросов нами зафиксирована и проанализирована объективная симптоматика, которая не была связана с гинекологической заболеваемостью (ГЗ). Данные расспросы проведены во 2-й группе пациенток и для сопоставления в 3-й группе пациенток (табл. 1).

Приведенные в таблице 1 данные показывают, что ГЗ являются системными заболеваниями, вызывая патологические местные изменения в урогенитальном тракте и специфические проявления, оказывающие негативное воздействие на организм в целом. В частности, помимо традиционных симптомов ГЗ у 21,5±3,4% пациенток 3-й группы (РГГ) был выявлен широкий спектр другой симптоматики, отражающей неблагоприятное состояние здоровья, причем частота каждого симптома в отдельности варьировала от 1,4±0,9 до 4,9±1,8% ($X^2=2,87$; $P>0,05$).

Как видно из таблицы 1, во 2-й группе пациенток (с ПГГ) симптоматика, не свойственная ГЗ, была выявлена в среднем в 66,9±3,7% случаев ($X^2=63,37$;

Таблица 1. Частота и характер субъективной симптоматики среди пациенток с разными формами ГГ

Симптомы, жалобы	2-я группа: ПГГ. (n=163)		3-я группа: РГГ. (n=163)		Достоверные разницы	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
высыпания или покраснения в области ануса и ягодиц	15	9,2±2,3	2	1,4±0,9	8,92	<0,01
Снижение работоспособности	17	10,4±2,4	5	3,5±1,5	5,56	<0,02
периодически возникающие боли в нижних конечностях или боли «радикулитного» характера	42	25,8±3,4	4	2,8±1,4	31,72	<0,01
поражение геморроидальных узлов	44	27,0±3,5	—	—	—	—
головная боль	16	9,8±2,3	—	—	—	—
субфебрильная температура	3	1,8±1,0	2	1,4±0,9	0,16	>0,05
озноб	6	3,7±1,5	7	4,9±1,8	0,24	>0,05
покалывание, ощущение «ползания мурашек» на коже	35	21,5±3,2	2	1,4±0,9	29,09	<0,01
ухудшение общего состояния, утомляемость	40	24,5±3,4	3	2,1±1,2	23,16	<0,01
периодически возникающие тянущие боли внизу живота	39	23,9±3,4	5	3,5±1,5	19,44	<0,01
неврастении	7	4,3±1,5	7	4,9±1,8	0,16	>0,05
придают заболеванию чрезмерное внимание	7	4,3±1,5	4	2,8±1,4	0,30	>0,05
депрессия	18	11,0±2,5	2	1,4±0,9	11,70	<0,05
недомогание	47	28,8±3,6	6	4,2±1,7	26,05	<0,01
Прочее	3	1,8±1,0	4	2,8±1,4	0,33	>0,01
Всего	109	66,9±3,7	31	21,5±3,4	63,37	<0,01

Примечание: сумма симптомов больше числа пациенток в связи с одновременным выявлением у многих из них двух и более симптомов

$P < 0,01$); разница в рядах показателей каждого симптома, согласно критерию Ван-дер-Вардена, во 2-й группе пациенток также была достоверна ($X^2=6,13$; $P < 0,01$). Т. е. даже начальные стадии генитального герпеса (ГГ) уже оказывают на организм системное воздействие, расширяя симптоматику неблагополучия здоровья. Однако из-за неодинаковости удельных весов симптомов их можно разделить на 3 группы.

Первую группу составляют симптомы с наименьшим удельным весом — от $1,8 \pm 1,0$ до $4,3 \pm 1,5$ ($X^2=1,71$; $P > 0,05$). К ним относится 5 симптомов: субфебрильная температура; озноб; неврастения; придают заболевания чрезмерное внимание; прочее. Данная симптоматика в последнее время чаще беспокоит людей, но она не отражает ГЗ.

Вторую группу составляют симптомы с более высоким удельным весом, чем в первой группе ($X^2=3,12$; $P > 0,05$), частота которых варьирует от $9,2 \pm 2,3$ до $11,0 \pm 2,5\%$ ($X^2=0,36$; $P > 0,05$). К ним относятся 4 симптома: высыпания или покраснение в области ануса и ягодичноголовная боль; депрессия. Хотя они и могут отражать начальные стадии ГГ, но небольшой удельный вес и почти такой же уровень встречаются среди пациенток с РГГ, что дает основание считать их вспомогательными как в клиническом проявлении первичного ГГ, так и в диагностическом отношении в распознавании этого заболевания.

Далее данные таблицы 1 показывают, что третью группу составляют симптомы с очень высоким удельным весом, достоверно превышающим вышеотмеченные ($X^2=9,44$; $P < 0,01$), их частота варьирует от $21,5 \pm 3,2$ до $28,8 \pm 3,6\%$ ($X^2=2,35$; $P > 0,05$). К ним относятся 6 симптомов: периодически возникающие боли в нижних конечностях или боли «радикулитного» характера; поражение геморроидальных узлов; покалывания, ощущение «ползания мурашек» на коже; ухудшение общего состояния, утомляемость, недомогание; периодически возникающие тянущие боли внизу живота. Это традиционные симптомы первичного острого ГГ, когда пациентки часто обращаются за квалифицированной помощью дерматовенерологов.

Наибольшую значимость в возникновении рецидивов герпеса имеет персистенция вирусов в ганглиях нервной системы, разрешающаяся инфекционным процессом в результате ослабления местного или общего иммунитета. Реакции иммунологической системы человека в ответ на внедрение вируса простого герпеса включают выработку антител, включение механизмов клеточной защиты и выработку интерферонов.

При герпетической инфекции возникает первичный и вторичный антительный ответ. Первичный — это продукция антител при первом контакте с конкретным герпесвирусом. В этом случае противогерпетические антитела начинают образовываться с 4 дня после контакта иммунной системы с антигенами вируса. Сначала образуются иммуноглобулины класса М, которые улавливают свободные вирионы,

покрывают их поверхность, способствуя распознаванию вирионов фагоцитирующими клетками. После представления антигенов иммунокомпетентным клеткам начинается образование антител класса IgG (с 14 дня). Этот вид антител более эффективен в сдерживании и подавлении герпесвирусной инфекции. Срок жизни IgM в среднем составляет 7 дней. В связи с этим стойкое повышение их титра в течение первых двух недель герпесвирусной инфекции говорит о первичной инфекции. Срок жизни противогерпетических IgG составляет в среднем 21 день. При росте титра IgG после четвертой недели от начала инфекции следует считать, что развитие первичной инфекции продолжается.

При смешанной герпесвирусной инфекции практически сразу же удается зарегистрировать повышенный уровень иммуноглобулинов класса G. Наибольшую опасность в плане распространения инфекции представляет сочетание рецидивирующего генитального герпеса с другими ИППП.

Необходимо отметить, что серологическое определение титра антител не всегда является достоверным показателем течения инфекции. Так, у инфицированных вирусом простого герпеса имеется пожизненное присутствие антител и, как правило, имеется несоответствие титра антител и клинических проявлений заболевания.

Среди всех наблюдаемых нами пациенток определяли в крови специфические иммуноглобулины М [IgM] на 5—7-й день; IgG отсутствуют, наличие специфических IgG к ВПГ-2 при отсутствии в анамнезе эпизодов ГГ, наличие специфических IgM и IgG при обследовании, эпизоды ГГ в анамнезе.

В этом отношении ситуацию в 1-й группе пациенток (СГГ) следует признать довольно благополучной, так как у большинства их в крови определяются специфические иммуноглобулины М [IgM] — $46,5 \pm 3,6\%$. IgG отсутствуют, наличие специфических IgG к ВПГ-2 при отсутствии в анамнезе эпизодов ГГ составлял — $28,3 \pm 3,3\%$ ($X^2=13,22$; $P < 0,01$).

Однако, у $15,5 \pm 2,7\%$ пациенток выявлено наличие специфических IgM и IgG при обследовании, эпизоды ГГ ($X^2=8,99$; $P < 0,01$), у $6,4 \pm 1,8\%$ — составили $27,0—28,9$ кг/м², ($X^2=7,92$; $P < 0,01$). Суммарно, у 47 из 187 пациентов данной группы показатели были повышенными, что, конечно, является неблагополучным прогностическим признаком ($25,1 \pm 3,2\%$). Обращает внимание, что 38 из 47 этих пациенток ($80,8 \pm 5,8$) только недавно были выявлены.

Убеждают в этом данные по пациентам 2-й группы ПГГ. Как видно, у значительного числа пациенток IgG отсутствуют, наличие специфических IgG к ВПГ-2 при отсутствии в анамнезе эпизодов ГГ: в $35,6 \pm 3,8\%$ случаев в крови определяются специфические иммуноглобулины М [IgM] на 5—7-й день, в $31,3 \pm 3,6\%$ случаев — наличие специфических IgG к ВПГ-2 при отсутствии в анамнезе эпизодов ГГ ($X^2=0,38$; $P > 0,05$), в $21,4 \pm 3,3\%$ случаев наличие специфических IgM и IgG при обследовании, эпизоды ГГ в анамнезе,

($X^2=4,04$; $P<0,05$). Т. е. у 144 из 163 пациенток данной группы показатели были весьма неблагоприятным для ГГ и намного превышали показатель 1-й группы пациенток — соответственно $88,3\pm 2,5$ и $25,1\pm 3,2\%$ ($X^2=140,36$; $P<0,01$).

Даже в 3-й группе пациенток РГГ ситуация была весьма тревожная, так как у $28,5\pm 3,8\%$ пациенток IgG отсутствуют, наличие специфических IgG к ВПГ-2 при отсутствии в анамнезе эпизодов ГГ, у $18,8\pm 3,3\%$ — в крови определяются специфические иммуноглобулины М [IgM] ($X^2=3,77$; $P>0,01$), у $10,4\pm 2,6\%$ — наличие специфических IgM и IgG при обследовании, эпизоды ГГ в анамнезе. ($X^2=4,01$; $P<0,01$).

Таким образом, активность клинических проявлений ГГ напрямую связана с состоянием иммунной системы организма, которая непосредственно влияет на развитие инфекционного процесса при герпесе путем увеличения или снижения активности тех или иных своих компонентов.

Согласно принятой классификации ГГ протекает в легкой, средней и тяжелой степени выраженности клинической картины, бывают как локализованными, так и генерализованными. Поэтому, для выработки эффективных подходов по лечению ГГ необходимы конкретизирующие исследования по особенностям их клинического течения.

С этой целью мы изучали особенности клинического течения ГГ среди 494 пациенток с разными формами ГГ: 1-я группа — 187 пациенток со СГГ, 2-я группа — 163 пациенток с ПГГ, 3-я группа — 144 пациенток с РГГ. Результаты приведены в табл. 2.

При герпетическом поражении наружных половых органов легкая и тяжелая формы наблюдаются

примерно в одинаковой степени — соответственно $8,7\pm 1,3$ и $9,7\pm 1,3\%$ ($X^2=0,46$; $P>0,05$). Несколько чаще наблюдается средняя форма — $13,0\pm 1,5\%$ ($X^2=2,58$; $P>0,05$). При герпетическом кольпите, цервиците, уретрите ситуация аналогичная — реже наблюдаются легкие и тяжелые формы заболевания — $12,1\pm 1,6$ и $12,3\pm 1,5\%$ ($X^2=0,07$; $P>0,05$), чаще его средние формы — $23,3\pm 1,9\%$ ($X^2=20,16$; $P<0,02$).

О пагубном воздействии ГГ на организм женщин, повышения риска ГЗ, приобретение ими тяжелого и затяжного характера и серьезными осложнениями в эффективном лечении свидетельствует высокий удельный вес посттерапевтических рецидивов. Хотя во всех группах пациенток за последние два года наблюдалась от 2 до 5 и более рецидивов, в соотношениях их удельного веса имеются заметные различия в зависимости от групп пациенток.

У каждой четвертой пациентки, страдающей ГГ, развиваются осложненные формы болезни. Типичная клиническая картина герпетических поражений органов мочеполового тракта проявляется симптомами неспецифического воспаления. Обычно больные предъявляют жалобы на выделения из влагалища, периодически появляющиеся боли в малом тазу, области проекции матки, яичников. Эти пациентки длительное время без эффекта лечатся у гинекологов антибактериальными и противогрибковыми препаратами. При этом значительное число женщин, у которых отсутствуют выделения и субъективная симптоматика, вообще не обращаются к врачу и длительное время остаются источником распространения инфекции.

Таблица 2. Характер клинического течения ГЗ среди пациенток с разными формами ГГ

Характер клинического течения ГЗ	Частота клинического течения ГЗ среди пациенток с разными формами ГГ							
	Всего		1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Герпетическое поражение наружных половых органов								
легкий	43	$8,7\pm 1,3$	2	$4,7\pm 3,3$	14	$32,6\pm 7,2$	27	$62,8\pm 7,4$
средний	64	$13,0\pm 1,5$	10	$15,6\pm 4,6$	19	$28,1\pm 5,7$	36	$56,3\pm 6,2$
тяжелый	48	$9,7\pm 1,3$	26	$54,2\pm 7,3$	17	$35,4\pm 7,0$	5	$10,4\pm 4,5$
Всего:	155	$31,4\pm 2,1$	38	$24,5\pm 3,5$	49	$31,3\pm 3,7$	68	$43,9\pm 7,2$
Герпетические кольпиты, цервициты, уретриты								
легкий	60	$12,1\pm 1,6$	22	$36,7\pm 6,3$	18	$30,0\pm 6,0$	20	$33,3\pm 6,1$
средний	115	$23,3\pm 1,9$	81	$70,4\pm 4,3$	26	$22,6\pm 3,9$	8	$7,0\pm 2,4$
тяжелый	61	$12,3\pm 1,5$	49	$80,3\pm 5,1$	9	$14,8\pm 4,6$	2	$4,9\pm 2,8$
Всего:	236	$48,8\pm 2,2$	152	$64,4\pm 3,1$	53	$22,5\pm 2,7$	31	$13,1\pm 2,2$

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОРНИДАЗОЛ (ТИБЕРАЛ) У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

З. Г. Фараджев, И. А. Гасимова,

Кафедра дермативенерологии Азербайджанского медицинского университета;

Республиканский кожно-венерический диспансер, Баку

В последнее десятилетие проблема генитальной инфекции находится в центре внимания многих исследователей. Возрастающее клиническое значение приобретают условно-патогенные микроорганизмы микробиоты урогенитального тракта. Следует отметить, что на долю таких форм инфекции, как бактериальный вагиноз и кандидозный вульвовагинит приходится более 90% всех случаев вульвовагинитов.

Научный и практический интерес к бактериальному вагинозу обусловлен не только его широким распространением, но и тем, что он, в ряде случаев, является причиной развития тяжелой инфекционной патологии женских половых органов, плода и новорожденного.

Материалы и методы исследования

Обследовано 60 женщин в возрасте от 15 до 45 лет, обратившихся в поликлиническое отделение Республиканского кожно-венерологического диспансера за 2006—2007 гг. с разнообразными жалобами со стороны мочевыделительной системы или без жалоб с целью планового осмотра. По данным клинико-лабораторных методов исследования пациенткам был поставлен диагноз БВ. Пациентки были разделены на 2 группы: в 1-ю группу входили 30 пациенток, течение заболевания которых носило рецидивирующий характер в течение 6 месяцев и более, во 2-ю группу 30 пациенток с длительностью заболевания менее 6 месяцев.

При обследовании женщин всех групп проводилось изучение анамнестических данных, а также использовались клинические, лабораторные, ультразвуковые и статистические методы исследования. Полученные данные вносились в индивидуальную карту пациенток. Особое внимание уделяли пациенткам с рецидивирующим БВ, применяемой ранее терапии с использованием тех или иных препаратов с антианаэробным действием, сопутствующей патологии. Изучение микроэкологии влагалища включало комплексное микробиологическое исследование вагинального содержимого, которое базировалось на культуральной диагностике и микроскопии мазков вагинального отделяемого, окрашенных по Граму, а также дополнительных тестах (рН-метрии и аминотесте). Облигатно-анаэробный компонент вагинальной микрофлоры выявляли при микроскопическом исследовании, при культуральном — определяли видовой и количественный состав факультативно-анаэробного компонента и лактофлоры, тем самым кос-

венно подтверждая или исключая принадлежность оцениваемой при микроскопии микрофлоры к строгим анаэробам. Для выделения факультативных анаэробов использовали сахарный агар с добавлением 5% донорской крови. Дрожжеподобные грибы культивировали на агаре Сабуро и хромогенном агаре Albicans ID2 (bioMerieux, France). Для выделения лактобацилл использовали агаризованный вариант минерально-растительной среды (МРС). Культивировали микроорганизмы в аэробных и микроаэрофильных условиях. Видовую идентификацию проводили общепринятыми методами, используя номенклатуру Берги и сведения, обобщенные в руководствах по клинической микробиологии. При микроскопии состояние вагинального микроценоза оценивали интегрально по следующим критериям: 1) состояние вагинального эпителия (принадлежность эпителиальных клеток к поверхностному, промежуточному, парабазальному слоям; наличие «ключевых» клеток); 2) наличие лейкоцитарной реакции; 3) состав вагинальной микрофлоры (качественная и количественная характеристика морфотипов бактерий).

Результаты и обсуждение

Большинство пациенток обеих групп предъявляли следующие жалобы в момент включения в исследование. В 1-й группе выделения из половых путей отмечали 26 (87,0±6,1%) женщин, неприятный запах из половых путей — 18 (60,0±8,9%), зуд в области вульвы и влагалища — 10 (33,0±8,6%), жжение во влагалище — 8 (27,0±8,1%). Во 2-й группе выделения из половых путей были у 28 (93,0±4,6%), неприятный запах из половых путей — у 22 (73,0±8,1%), зуд в области вульвы и влагалища — у 6 (20,07,3%), жжение во влагалище — у 2 (7,0%) пациенток.

Комплексный метод лечения 60 наблюдаемых нами больных бактериальным вагинозом включал прием антианаэробного препарата орнидазол (тиберал) внутрь по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. Первое контрольное исследование через 7—10 дней после окончания терапии позволило установить, что выделения и запах из половых путей сохранялись у 4 (13,0±6,1%) пациенток в 1-й группе и 2 (7%) во 2-й. Зуд и жжение в области наружных половых органов и во влагалище отмечали 3 (10,0±5,4%) женщины 1-й группы и 2 (7%) 2-й группы. При контрольном микробиологическом исследовании через 7—10 дней у 26 (86,7±8,1%) женщин в 1-й и у 27 (90,0±5,4%) во 2-й группе, по данным микроскопии вагинального

мазка, достигнута элиминация строгих анаэробов и гарднереллы, титр лактобацилл достиг нормативных значений. Отсутствовали «ключевые» клетки. У 4 (13,3±6,1%) женщин 1-й группы и 3 (10,0±5,4%) пациенток 2-й группы повторно диагностирован БВ.

При посеве вагинального отделяемого рост лактобацилл выявлен у 86,7±6,1% женщин 1-й группы и 90,0±5,4% пациенток 2-й группы, у которых терапия оказалась эффективной. Титр лактобацилл соответствовал норме репродуктивного возраста — 10^6 — 10^8 КОЕ/мл вагинального отделяемого. Повторное клинико-лабораторное исследование через 1 мес. по завершении терапии показало, что клинические симптомы, характерные для БВ, отсутствовали у 23 из 26 женщин 1-й группы и 25 из 27 — 2-й группы.

Результаты микробиологического исследования через 1 мес после окончания терапии показали, что вагинальный микроценоз в 88,5±6,3% случаев в 1-й группе и в 92,6±4,9% во 2-й группе соответствовал критериям нормы: лактобактерии выделены у всех женщин в титре 10^6 — 10^8 КОЕ/мл. Такие условно-патогенные микроорганизмы факультативно-анаэробного происхождения, как *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, обнаружены в небольшом титре ($<10^3$ — 10^4 КОЕ/мл).

Среди побочных явлений на фоне проводимой терапии отмечались аллергическая реакция у одной пациентки в 1-й группе, развитие вульвовагинального кандидоза у 3 (10%) пациенток 1-й группы и у 2 (6,7%) пациенток 2-й группы. Пациенткам с вульвовагинальным кандидозом был рекомендован флуконазол в дозе 150 мг однократно.

При ассоциации бактериального вагиноза с хроническим урогенитальным хламидиозом — этиотропную антибактериальную терапию азитромицином (азитрал) внутрь по схеме пульс-терапии 1,0 г на 1-й, 7-й, 14-й день (на курс 3,0 г); при ассоциации с микоплазменной инфекцией — 1,0 г однократно). Одновременно рекомендовали пациенткам спринцевания влагилица 0,01% раствором мирамистина 2 раза в сутки в течение 10 дней, симптоматическое лечение по показаниям (иммунотерапию вифероном в ректальных суппозиториях по 1 млн. МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней и ферментотерапию вобэнзимом внутрь по 5 табл. 3 раза в сутки в течение 20 дней).

С целью восстановления микробиоценоза влагилица использовался местнодействующий пробиотик (ацилакт) по 1 вагинальной свече на ночь в течение 10 дней.

На период лечения больные предупреждались о необходимости исключения половых контактов без презерватива вплоть до отрицательных результатов контроля у обоих половых партнеров.

Анализ динамики исчезновения жалоб и клинических проявлений заболевания, а также результатов лабораторных исследований, проводили в каждой из двух изучаемых групп в сроки 7—10 дней и 1—1,5 мес. после окончания лечения. Как оказалось, через 7—10 дней после окончания лечения при оценке

субъективных и объективных проявлений бактериального вагиноза и ассоциированных с ним кандидозного вульвовагинита, хронического урогенитального хламидиоза и микоплазмоза, было выявлено: в I и II группах полностью отсутствовали жалобы — 30 (100%) и 12 (100%) пациенток соответственно; объективно: слизистая оболочка вульвы и влагилица имела бледно-розовую окраску без патологических изменений — у всех пациенток данных групп. Выделения из половых путей наблюдались в I группе преимущественно в скудном — 76,7%, а во II группе — умеренном 66,7% количестве, вязкие — 93,3% и 83,3%, гомогенные — 100% и 58,3%, белого — 60,0% и 83,3% или желто-белого — 40,0% и 16,7% цвета (соответственно). Также в I и II группах отмечалось значительное уменьшение случаев контактной кровоточивости шейки матки. До лечения контактная кровоточивость шейки матки была выявлена в I группе — в 13,3%, в II группе — в 50,0% случаях, после лечения — в I группе — в 3,3%, в II группе — в 9,3% случаях. Аналогичная ситуация отмечалась при бимануальном осмотре — значительное уменьшение болезненности придатков матки (до лечения в I группе — 13,3%, во II группе — 8,3%; после лечения первое контрольное обследование в I группе — 3,3%, во II группе не выявлено).

Как оказалось, через 7—10 дней после окончания лечения при анализе результатов контрольных лабораторных исследований в I группе было выявлено: аминотест приобрел отрицательное значение в 100% случаях; pH вагинального нормализовался в 90,0% случаях; характерные для бактериального вагиноза микроорганизмы и «ключевые клетки» не выявлялись в 100% случаях; *Lactobacillus spp.*, как доминирующий морфотип, были выявлены в 53,3% случаях; количество лейкоцитов нормализовалось (не более 10 в поле зрения X280) в 100% случаях; дрожжеподобные грибы рода *Candida* не выявлялись в 100% случаях.

Во II группе было выявлено следующее: аминный тест приобрел отрицательное значение в 100% случаях; pH вагинального нормализовался в 75,0% случаях; характерные для бактериального вагиноза микроорганизмы и «ключевые клетки» не выявлялись в 100% случаях; *Lactobacillus spp.*, как доминирующий морфотип, были выявлены в 41,7% случаях; количество лейкоцитов нормализовалось (не более 10 в поле зрения X280) в 100,0% случаях; дрожжеподобные грибы рода *Candida* не выявлялись в 100% случаях.

Контрольные исследования с помощью методов ПЦР на выявление *Prevotella bivia*, *Mobiluncus curtisii*, *Fusobacterium spp.*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *S. trachomatis* проводились не ранее, чем через 1—1,5 месяца после окончания лечения.

Полученные результаты проведенного исследования свидетельствуют о важной роли разработанного алгоритма обследования и лечения женщин при обнаружении бактериального вагиноза и ассоциированных с ним патогенных и/или условно-патогенных возбудителей урогенитальных инфекций.

«ВПЧ-НЕГАТИВНЫЙ» И ВПЧ-НЕГАТИВНЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ: ТРИГГЕРНАЯ РОЛЬ ВПЧ ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА И АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

В. Я. Куцак,

Кафедра вирусологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Современная общепринятая концепция развития рака шейки матки (РШМ) постулирует этиологическую роль вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР). Эта группа вирусов включает 18 типов. ВПЧ 16 и ВПЧ 18 вызывают 72% случаев РШМ, двенадцать типов вируса (ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66) обуславливают развитие 94% РШМ.

Папилломавирусная инфекция повышает риск развития РШМ в 300 раз.

РШМ регистрируется у 3,5% инфицированных женщин.

Инфекционно-неопластический процесс, индуцированный ВПЧ ВКР, носит многостадийный многоступенчатый характер.

Кардинальным условием реализации онкогенных потенциалов ВПЧ ВКР является переход острой инфекции продолжительностью до 12—18 мес., в персистентную, возможно, пожизненную инфекцию. Папилломавирусная инфекция протекает как транзиторная с элиминацией вируса из организма в 80% случаев, как персистентная — у 20% пациентов.

Персистенция ВПЧ обусловлена двумя группами факторов: способностью вирусов преодолевать защитные иммунные реакции макроорганизма и неспособностью макроорганизма элиминировать вирус.

Человеческая популяция генетически и фенотипически неоднородна по признаку резистентности к ВПЧ. У лиц с низкой или высокой чувствительностью к ВПЧ, обусловленной сильным или слабым иммунным ответом на вирусные антигены, развивается, соответственно, острая инфекция с элиминацией вируса или хроническая инфекция с пожизненной персистенцией ВПЧ. «Слабые» и «сильные» гены контроля иммунного ответа сцеплены с генами определенных типов антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA). Так, у пациентов с генами HLA DQW3 сцеплены «слабые» гены иммунного ответа, острая инфекция переходит в хроническую, бессимптомная инфекция эволюционирует в манифестную — развивается папилломавирусная болезнь (остроконечные кондиломы и/или предраковые, раковые поражения гениталий в зависимости от типа ВПЧ). У пациентов с другими типами HLA, с генами которых сцеплены «сильные» гены иммунного ответа на антигены ВПЧ, наоборот, острая инфекция протекает как транзиторная, и развитие неоплазий, естественно, исключено при элиминации вируса из организма. Именно иммуногенетической гетерогенностью человеческой популяции по признаку чувст-

вительности к ВПЧ можно объяснить отсутствие инфекции у части половых партнеров в дискордантных парах, развитие болезни лишь у некоторых инфицированных партнеров.

Факторами персистирования ВПЧ являются нарушения клеточного иммунитета, интерферонового и цитокинового статуса. Указанные нарушения сопутствуют урогенитальным и системным инфекциям (герпес, цитомегалия, хламидиоз, уреамикоплазмоз, кандидоз, бактериальный вагиноз, ВИЧ-инфекция).

Смешанная вирусно-бактериальная инфекция чаще приводит к персистенции ВПЧ и более быстрому формированию тяжелой онкопатологии шейки матки. Синергидный эффект ВПЧ ВКР и ВПЧ низкого канцерогенного риска при микст-инфекции, гиперпролактинемия также являются факторами персистенции вируса.

Соматические заболевания (эндометриоз, диабет, онкогематологические процессы), иммунодепрессанты, цитостатики, кортикостероиды, антимагнетолиты, облучение организма способствуют хронизации инфекции.

Высокая изменчивость антигенной структуры вируса предопределяет его способность обходить иммунную ответную реакцию макроорганизма. ВПЧ 16 существенно отличается от других типов ВПЧ выраженной антигенной лабильностью и, как следствие, чаще, чем другие типы ВПЧ вызывает персистентную инфекцию.

Активность репродукции ВПЧ до концентрации малозначимой ($<10^2$ г.э./ 10^5 клеток), клинически значимой ($\geq 10^3$ г.э./ 10^5 клеток), или высокой вирусной нагрузки ($\geq 10^5$ г.э./ 10^5 клеток) предопределяет характер течения инфекции (транзиторный или персистентный) и вероятность развития вирусиндуцированного неопластического процесса. При низкой степени репликации ВПЧ ($<10^3$ г.э./ 10^5 клеток) создаются условия для формирования транзиторной инфекции с элиминацией вируса. Активное размножение ВПЧ до клинически значимой концентрации ($\geq 10^3$ г.э./ 10^5 клеток) является прогностическим маркером эволюции транзиторной инфекции в персистентную и развития предраковых поражений шейки матки. Следует отметить, что ВПЧ ВКР в клинически значимых концентрациях выявлялись лишь у 6,7% здоровых женщин и у 27,6% женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки (ЦИН I—III).

При высокой вирусной нагрузке ($\geq 10^5$ г.э./ 10^5 клеток) реализуются условия для прогрессии неопластического процесса до интраэпителиального рака

и затем РШМ. Исследования цервикальных соскобов и биоптатов показало, что высокая вирусная нагрузка в 50—87% случаев регистрируется у тех женщин, у которых впоследствии диагностируется тяжелая дисплазия и РШМ.

Интеграция вирусного генома (или его части, несущей неструктурные гены E1-E7) в клеточную ДНК — существенный патогенетический механизм персистенции вируса, манифестации онкогенных потенциалов ВПЧ ВКР и исключения спонтанной регрессии инфекции. Анализ результатов исследования цервикальных соскобов и биоптатов слизистой шейки матки выявил четкую закономерность более частой регистрации интегративного процесса при РШМ (до 87%), относительно низкой частоты интеграции при интраэпителиальных поражениях (35—65%) и отсутствия интеграционного механизма у здоровых женщин на ранних стадиях ВПЧ-инфекции при сохранении нормальной структуры инфицированных тканей.

Индукция и развитие неопластического процесса прямо зависят от активности реализации генетической информации вирусных генов E7/E6. Высокие уровни транскрипции генов E7/E6 (синтеза и-РНК) и трансляции (синтеза онкобелков E7/E6) — важные молекулярные маркеры прогнозирования неопластического процесса при ВПЧ-инфекции. Высокие уровни синтеза и-РНК и белков E7/E6 при персистой инфекции и манифестации онкогенных потенциалов ВПЧ регистрируются примерно в 10 раз чаще, чем при острой инфекции (27% против 2,6%).

Молекулярно-генетический механизм трансформации клеток связан с подавлением функции гена-супрессора E2 и депрессией генов E7/E6, наработкой онкобелков E7/E6. Последние нарушают митоз инфицированных клеток, функцию клеточных генов репарации повреждений клеточной ДНК, интерферируют с функцией белков-супрессоров роста клеток p53 и Rb. Эти процессы способствуют накоплению мутаций в клеточном геноме, повышению его генетической нестабильности («текучести») и возникновению новых мутаций, не связанных с прямым действием вирусных белков E7/E6. В результате указанных генетических процессов возникает множество клонов трансформированных клеток, более злокачественных, характеризующихся высокой скоростью митоза, и вытеснение клонов клеток с низкой митотической активностью. На поздних стадиях опухоль приобретает моноклональный характер.

Женские половые гормоны усиливают экспрессию генетической информации онкогенов E7/E6 и пролиферацию трансформированных клеток.

Важно подчеркнуть, что в ДНК трансформированных клеток возникают мутации типа делеций

(выпадений), которые приводят к утрате генетической информации вируса. Методом гибридизации *in situ* показано наличие генетической информации ВПЧ во всех клетках на ранних стадиях неопластического процесса и в единичных клетках на поздних стадиях опухоли. Доля ВПЧ-негативного неопластического процесса составляет на 1-й стадии РШМ 7,1%, на 2-й стадии — 42,3%, на 3-й стадии — 57%. Негативные результаты тестирования вирусспецифических нуклеотидных последовательностей регистрируются при аденокарциноме в 3 раза чаще, чем при плоскоклеточном РШМ.

Таким образом, «ВПЧ-негативный» РШМ обусловлен триггерной ролью вируса.

По-видимому, существует и небольшая группа истинно ВПЧ-негативного РШМ, реально не связанная с ВПЧ-инфекцией, а обусловленная альтернативными этиологическими факторами: канцерогенами, мутагенами, облучением. Сопутствующие урогенитальные инфекции (герпес, цитомегалия, хламидиоз, уреамикоплазмоз) могут играть коканцерогенную роль. В пользу этого предположения частично свидетельствует факт более частого выявления ВПЧ-негативного РШМ у женщин старшего возраста, чем у молодых пациенток. Так, у женщин до 40 лет ВПЧ-негативный РШМ регистрируется в 7,1%, в возрасте 40—65 лет — 69,2% случаев.

Маркеры ВПЧ-инфекции ВКР в таких случаях не выявляются как на ранних, так и на поздних стадиях опухолевого процесса. ВПЧ низкого канцерогенного риска могут определяться как вирусы-пассажиры, вызывающие инфекцию, которая сопутствует, но не находится в этиологической связи с неопластическим процессом.

Механизм развития неопластического процесса шейки матки связан с депрессией клеточных протоонкогенов под влиянием альтернативных этиологических факторов.

Таким образом, представленные данные подтверждают сформулированные ранее отечественными учеными положения об универсальных генетических механизмах канцерогенеза-индукции мутаций в геноме клеток под влиянием различных этиологических факторов (вирусов, мутагенов, канцерогенов, облучения) и единых иммунологических механизмах — неспособности иммунного ответа организма как подавлять размножение вируса и элиминировать его при продуктивной инфекции, экспрессию генетической информации неструктурных вирусных генов при abortивной инфекции, так и вызывать иммунный цитолиз и элиминацию инфицированных и трансформированных вирусными и невирусными агентами клеток.

ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ИНГИБИНА В

Т. О. Селиванов,

Кафедра клинической лабораторной диагностики ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Сегодня одной из важных и широко обсуждаемых проблем является изменение репродуктивного здоровья населения. Обращает на себя внимание тенденция к росту удельного веса мужского фактора. По данным ВОЗ варикоцеле в структуре причин мужского бесплодия занимает до 40% наблюдений. Однако, до настоящего времени нет единого мнения о патогенетических механизмах данной патологии и механизмах нарушения сперматогенеза при варикоцеле.

На базе НИИ Урологии РосЗдрава и ЗАО «Вымпел-Медцентр» проводилось обследование и наблюдение 34 пациентов с варикоцеле. В качестве группы контроля были обследованы 35 здоровых мужчин в возрасте 17—50 лет без диагностированного варикоцеле.

Цель работы состояла в оценке лабораторных маркеров фертильности при варикоцеле до и после проведения варикоцелэктомии, а также в определении возможности их использования в прогнозе эффективности лечения.

Материалы и методы. Средний возраст пациентов составил $24,4 \pm 1,3$ лет, средняя длительность варикоцеле с момента установления диагноза $2,3 \pm 0,3$ лет. В ходе обследования проводили ультразвуковое исследование мошонки. Функциональное состояние репродуктивной системы оценивали по показателям спермограммы и по уровню ингибина В, ЛГ, ФСГ, пролактина и тестостерона в сыворотке венозной крови. После первоначального обследования у 23 пациентов было выполнено лапароскопическое лигирование внутренней семенной вены на стороне поражения. Повторное обследование всех пациентов (как после оперативного лечения, так и без оперативного вмешательства) проводилось через 6 месяцев наблюдения.

Результаты. При первоначальном лабораторно-клиническом обследовании было установлено, что пациенты с варикоцеле имели изменения параметров спермограммы — средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составляла $26,79 \pm 3,42$ млн/мл, что является нижней границей нормальных значений. Качественный состав спермограммы не соответствовал норме — у 62% пациентов мы диагностировали снижение количества жизнеспособных сперматозоидов, а также уменьшение их подвижности и снижение количества неизмененных форм. Кроме того, у пациентов с варикоцеле были диагностированы изменения в гормональном профиле: у 53% пациентов с варикоцеле было диагностировано повышение уровня ФСГ, среднее значение гормона составило $11,68 \pm 0,80$ МЕ/л (при норме 2—13 МЕ/л). В группе сравнения среднее значение ФСГ составило $6,52 \pm 1,16$ МЕ/л ($p < 0,001$).

Значимое место в диагностике нарушений фертильности у мужчин занимает определение уровня ингибина В. На сегодняшний день этот гормон рассматривается как один из маркеров активности клеток Сертоли. Сред-

нее значение ингибина В у обследуемых пациентов с варикоцеле составило $141,53 \pm 16,1$ нг/л, тогда как в группе здоровых среднее значение гормона было $216,23 \pm 15,6$ нг/л.

При проведении корреляционного анализа установлено, что ингибин В имеет положительную статистически значимую корреляционную связь с тестостероном ($r = 0,77$; $p < 0,05$), отрицательную статистически достоверную связь с ФСГ ($r = -0,51$; $p < 0,005$) и положительную корреляционную связь с основными параметрами спермограммы. По мере увеличения ингибина В происходил и увеличение уровня тестостерона, повышение концентрации сперматозоидов в эякуляте, увеличение жизнеспособных форм, а также тенденция к снижению уровня ФСГ.

Через 6 месяцев у оперированных пациентов отмечалось повышение уровня ингибина В с $140,97$ нг/л до $162,28$ нг/л ($p = 0,06$), возрастание уровня тестостерона с $23,08$ нмоль/л до $24,90$ нмоль/л ($p = 0,09$) и снижение уровня ФСГ с $10,40$ МЕ/л до $9,57$ МЕ/л ($p = 0,09$). Также после оперативного лечения было выявлено увеличение среднего значения общей концентрации сперматозоидов в 1 мл эякулята ($\Delta 3,85$ млн/мл, $p = 0,07$), тогда как по остальным показателям спермограммы значимой динамики не отмечалось, т. е. подвижность и количество неизмененных форм сперматозоидов оставалась ниже нормальных значений, что можно объяснить малым сроком наблюдения.

Отмечено, что положительный исход оперативного лечения был у 65% пациентов, у 35% лечение оказалось не эффективным. Важно отметить, что у пациентов с положительными изменениями спермограммы изначально регистрировался значительно и более высокий уровень ингибина В ($181,2$ нг/л), а у пациентов без эффекта от лечения исходный уровень маркера был статистически достоверно более низким ($88,67$ нг/л). Повышение ингибина В сопровождалось увеличением концентрации сперматозоидов в эякуляте и повышением уровня тестостерона. При низком значении ингибина В (по нашим данным менее 82 нг/л) до оперативного лечения положительный эффект от варикоцелэктомии не наблюдался.

Для сравнения эффективности варикоцелэктомии была обследована группа пациентов с варикоцеле без оперативного лечения через 6 месяцев наблюдения. У данной группы больных мы не выявили значимых изменений ни со стороны гормонального профиля, ни со стороны показателей спермограммы.

Выводы: Ингибин В тесно связан с основными показателями фертильности мужчин и исходный его уровень является полезным дополнением к оценке прогноза лечения варикоцеле. Более того, определение ингибина В может использоваться при решении вопроса о целесообразности проведения оперативного лечения варикоцеле.

ИНФОРМАЦИЯ

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ МИКОЛОГИИ С КУРСОМ ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКИ И ЛАБОРАТОРНОЙ МИКОЛОГИИ
УЧЕБНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПЛАН НА 2009 г.**

№ п/п	Наименование цикла и контингент слушателей	Вид обучения (ОУ, ТУ, ПП) Форма обучения (очная, выездная, прерывистая)	Период проведения цикла	Продолжительность обучения (мес.)
1	Инфекции, передаваемые половым путем дерматовенерологи, урологи, акушеры-гинекологи	ТУ, очная	14.01—27.01	0,5
2	Дерматовенерология дерматовенерологи	ОУ, очная	28.01—25.02	1
3	Дерматовенерология дерматовенерологи	ОУ, очная	04.03—01.04	1
4	Клиническая микология дерматовенерологии, клинические микологи	ТУ, очная	08.04—21.04	0,5
5	Хронические дерматозы дерматовенерологи	ТУ, очная	29.04—14.05	0,5
6	Дерматовенерология дерматовенерологи	ОУ, выездная	21.05—18.06	1
7	Дерматовенерология дерматовенерологи	ОУ, очная	03.09—30.09	1
8	Дерматовенерология дерматовенерологи	ОУ, очная	07.10—03.11	1
9	Дерматовенерология дерматовенерологи	ОУ, очная	18.11—16.12	1
10	Клиническая микология врачи лечебных специальностей, выпуск до 2000 г.	ПП, очная	02.09—23.12	4

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КУРС ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛАБОРАТОРНОЙ МИКОЛОГИИ ПРИ КАФЕДРЕ
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ МИКОЛОГИИ
УЧЕБНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПЛАН НА 2009 ГОД**

№ п/п	Наименование цикла и контингент слушателей	Вид обучения (ОУ, ТУ, ПП) Форма обучения (очная, выездная, прерывистая)	Период проведения цикла	Число слушателей на цикле	Продолжительность обучения (мес.)	Число курсанто-месяцев
1	Актуальные вопросы лабораторной диагностики в дерматовенерологии Врачи клинической лабораторной диагностики, дерматовенерологи, урологи, гинекологи	ТУ очная	14.01– 10.02.	35	1,0	35
2	Клиническая лабораторная диагностика Врачи клинической лабораторной диагностики, дерматовенерологи, урологи, гинекологи	ОУ очная	25.02.-25.03.	15	1,0	15
3	Инфекции, передаваемые половым путем Врачи клинической лабораторной диагностики, дерматовенерологи, урологи, гинекологи	ТУ очная выездная	06.04.-05.05	30	1,0	30
4	Клиническая лабораторная диагностика Врачи клинической лабораторной диагностики, дерматовенерологи, урологи, гинекологи	ОУ очная выездная	11.05.-06.06	30	1,0	30
5	Лабораторная микология Врачи согласно Пр.112н от 11.03.08.	ПП, очная	02.09.-23.12.	5	4,0	20
6	Клиническая лабораторная диагностика Врачи клинической лабораторной диагностики, дерматовенерологи, урологи, гинекологи	ОУ очная	03.09.-30.09.	15	1,0	15
7	Лабораторная диагностика микозов Врачи клинической лабораторной диагностики, дерматовенерологи, урологи, гинекологи	ТУ очная	18.11.-01.12.	20	0,5	10

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Подготовка рукописи

Рукопись должна быть представлена в 2 экземплярах и напечатана с одной стороны стандартного листа белой бумаги формата А4 (210x297 мм).

Если используется компьютер:

1. Текст набирайте в программе Microsoft Word под Windows, кегль шрифта — 12—14, через 2 интервала.
2. Абзацный отступ НИКОГДА НЕ делайте табуляцией или пробелами.
3. Текст не форматировать и не делать переносов вручную. Не используйте автоматического форматирования заголовков, нумерации (нумерация должна быть сделана вручную).
4. Текст должен иметь поля следующих размеров: верхнее и нижнее — 20 мм, левое — 30 мм, правое — 10 мм
5. Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с титульной.
6. Для таблиц используйте только табличный редактор Winword'a, для диаграмм и графиков — Excel.
7. Таблицы, графики, диаграммы не нужно встраивать в текст, а приложить их отдельными файлами и распечатать на отдельных страницах. В тексте необходимо указать, где они должны располагаться (табл. 1, рис. 1 и т. д.).
8. Тщательно проверьте последнюю версию файла и ее соответствие распечатке.

Титульная страница

Титульная страница должна содержать название статьи, фамилию и инициалы каждого автора, название учреждения (института, где сделана работа). Должны быть указаны имя, отчество, фамилия, телефон, почтовый адрес (факс, электронный адрес) автора, ответственного за ведение переписки. Необходимо наличие подписей всех соавторов и печати лечебного учреждения. Подпись руководителя учреждения желательна.

Резюме и ключевые слова

Вторая страница должна содержать резюме объемом не более чем в 150 слов. Под резюме после обозначения «Ключевые слова» помещается от 3 до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

сированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

Текст

Текст статьи обычно, но не обязательно, делится на разделы с заголовками «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение» или «Выводы». Статьи типа описания случаев (клинические наблюдения), обзоры и редакционные статьи, могут быть оформлены иначе.

Таблицы и иллюстрации

Ограничьтесь теми таблицами и рисунками, которые необходимы для объяснения основных аргументов статьи и оценки степени их обоснованности. Используйте графики как альтернативу таблицам с большим числом данных; не дублируйте материал в графиках и таблицах. Ответственность за точность данных, в том числе математических, несут авторы.

Иллюстрации (рисунки) должны быть нарисованы и сфотографированы профессионально. Иллюстрации могут быть представлены в виде цветных слайдов.

Ссылки и список литературы.

Ссылки в тексте, таблицах и подрисуночных подписях должны быть пронумерованы арабскими цифрами в квадратных скобках.

В списке литературы ставятся точки между инициалами авторов и стандартными сокращениями названий и журналов.

Если цитируется книга, указывается количество страниц в ней. Если цитируется глава из книги, сначала приводится название главы, указываются ее первая и последняя страницы.

Предоставление рукописи

Рукопись должна быть отправлена в адрес редакции с сопроводительным письмом из учреждения. Направление в редакцию работ, опубликованных в других изданиях или посланных в другие редакции, не допускается. Необходимо также прислать 3,5-дюймовую дискету (файл с текстом и отдельно файлы с таблицами и иллюстрациями, название файла должно быть идентично названию текста) или отправить материал по электронной почте. Если возможно, формат текста и форму представления материала согласуйте с редакцией.

**Адрес редакции: г. Москва, 107076, ул. Короленко д. 3, стр. 2
(кафедра дерматовенерологии РМАПО).**

Тел.: (495) 964-11-52.

