

Тактика ведения пациентов с негонококковым уретритом: результаты многоцентрового описательного исследования

И. В. АНДРЕЕВА¹, С. Н. КОЗЛОВ², С. В. КОРОЛЕВ², А. Н. БЕЛИКОВ⁴, А. В. ГРИНЕВ⁵, В. В. ЕВСТАФЬЕВ⁶, Н. Н. КИРПИЧЕВА⁷, М. В. СЕРДЮЦКАЯ⁸, О. У. СТЕЦЮК¹, А. А. ФОКИН³, А. А. ХРЯНИН^{9,10}

¹ НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Смоленск

² Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Смоленск

³ ООО «Фонд развития эффективной медицины», Многопрофильный медицинский центр «Уромед», Тула

⁴ ГУЗ «Калужский областной кожно-венерологический диспансер», Калуга

⁵ Кафедра урологии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Смоленск

⁶ ОГУЗ «Смоленский областной кожно-венерологический диспансер», Смоленск

⁷ ГУЗ «Кожно-венерологический диспансер Псковской области», Псков

⁸ Медицинский центр «Green Hall», Смоленск

⁹ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Новосибирск

¹⁰ РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск

Diagnostic and Treatment Patterns in Management of Male Patients with Nongonococcal Urethritis: Results of Russian Multicentral Cross-Sectional Study

I. V. ANDREEVA, S. N. KOZLOV, S. V. KOROLEV, A. N. BELIKOV, A. V. GRINEV, V. V. EVSTAFIEV, N. N. KIRPICHEVA, M. V. SERDYUTSKAYA, O. U. STETSYUK, A. A. FOKIN, A. A. KHRYANIN

Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk

Department of Clinical Pharmacology, Smolensk State Medical Academy, Smolensk

Effective Medicine Development Foundation, Medical Centre Uromed, Tula

Kaluga Regional Dermatovenerologic Dispensary, Kaluga

Department of Urology, Smolensk State Medical Academy, Smolensk

Smolensk Regional Dermatovenerologic Dispensary, Smolensk

Pskov Regional Dermatovenerologic Dispensary, Pskov

Medical Centre Green Hall, Smolensk

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

Association of Obstetric Gynecologists and Dermatovenerologists, Novosibirsk

Изучены подходы к диагностике и антимикробной терапии негонококкового уретрита (НГУ) у мужчин, сложившиеся в городах РФ. В 2009 году в 5 центрах 4 городов центрального региона России (Калуга, Псков, Смоленск — 2 центра и Тула) было проведено одномоментное ретроспективное исследование. Сбор и анализ информации по диагностической и лечебной тактике в отношении НГУ у мужчин в возрасте ≥ 16 лет осуществлялся с использованием специально разработанных индивидуальных регистрационных карт. За исследуемый период было проанализировано 556 случаев острого уретрита у мужчин, из них диагноз НГУ был правомочен в 401 случае. Средний возраст пациентов составил 29,8 лет (16–68 лет). В 95% случаев были использованы следующие диагностические методы: мазок из уретры (314/82,4%), ПЦР для выявления *C.trachomatis* (113/29,7%), ИФА (155/40,7%); *T.vaginalis*: ПЦР (106/27,8%); *U.urealyticum* и *M.hominis* соответственно: культуральное исследование (140/36,7% и 126/33,1%), ПЦР (110/28,9% и 108/28,3%); *M.genitalium*: ПЦР (110/28,9%). В 60,3% случаев в качестве терапии использовались только антимикробные препараты (АМП) и в 37,8% случаев — комбинация АМП + не-АМП. Наиболее часто используемыми АМП были азитромицин (27,5%), флуконазол (16,4%), доксициклин (13,6%) метронидазол (11,2%), офлоксацин (7,3%), цефтриаксон (4,4%) джозамицин (4,2%). Согласно полученным результатам использование стандартных методов диагностики уретритов, вызванных атипичными патогенами, было достаточно редким (*C.trachomatis* 29,7%, *U.urealyticum* 36,7%, *M.hominis* 28,9%, *M.genitalium* 28,3%). Сомнительные по диагностической ценности тесты для проведения культуральной диагностики использовались для определения *U.urealyticum* и *M.hominis* в 36,7 и 33,1% случаев соответственно. Антимикробная терапия в ряде случаев не соответствовала требованиям современных практических руководств по терапии ИППП и НГУ у мужчин.

Ключевые слова: острый уретрит, мужчины, негонококковый уретрит, НГУ, диагностика, лечение, антимикробные препараты.

The aim of the study was to estimate the diagnostic and treatment patterns in the management of acute nongonococcal urethritis (NGU) in males in some cities of Russia. Retrospective cross-sectional study was conducted in 2009 in 5 centers of 4 cities in the

Central Part of Russia (Kaluga, Pskov, Smolensk — 2 centres and Tula). The data on the diagnostic and treatment approaches to the management of NGU in male subjects ≥ 16 years old were collected and analyzed with the use of specially designed case report forms. 556 cases of acute urethritis

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции:

were analyzed during the study. The diagnosis of NGU was confirmed in 401 cases. The average age of the patients was 29.8 years (16–68 years). The following diagnostic methods were used in 95% of the cases: urethral smear microscopy (314/82.4%), *C. trachomatis* — PCR (113/29.7%), ELISA (155/40.7%); *T. vaginalis* — PCR (106/27.8%); *U. urealyticum* and *M. hominis*, respectively — bacteriology (140/36.7% and 126/33.1%), PCR (110/28.9% and 108/28.3%); *M. genitalium* — PCR (110/28.9%). The treatment patterns included antimicrobials AMs alone in 60.3, and AMs + non-AMs in 37.8% of the cases. The most frequently prescribed AMs were azithromycin (27.5%), fluconazole (16.4%), doxycycline (13.6%), metronidazole (11.2%), ofloxacin (7.3%), ceftriaxone (4.4%), josamycin (4.2). According to the results use of the standard methods for NGU diagnosis was rather rare. The use of PCR for atypical pathogens was the following: *C. trachomatis* 29.7%, *U. urealyticum* 36.7%, *M. hominis* 28.9%, *M. genitalium* 28.3%. Doubtful culture methods were used for detection of *U. urealyticum* and *M. hominis* (36.7% and 33.1%). The AMs treatment in some cases was not in compliance with the up-to-date practical guidelines for STD and NGU.

Key words: acute urethritis, males, nongonococcal urethritis, nongonococcal urethritis, diagnostic patterns, treatment, antimicrobials.

Негонококковый уретрит (НГУ) — широко распространённое заболевание. В мире ежегодно регистрируют 89 млн новых случаев НГУ [1]. Заболеваемость НГУ значительно превысила заболеваемость гонококковым уретритом, что обусловлено не только действительным ростом числа уретритов, вызываемых различными микроорганизмами, за исключением *Neisseria gonorrhoeae*, но и повышением качества лабораторных методов идентификации возбудителей НГУ [2, 3].

По данным официальной статистики, в России заболеваемость урогенитальной хламидийной инфекцией (ХИ) в 2007 г. составила 91,1 на 100 тыс. населения, и при этом выявляется около 350 тыс. случаев НГУ ежегодно, однако показатели заболеваемости как ХИ, так и НГУ явно занижены ввиду полной регистрации этих инфекций во многих коммерческих клиниках, с одной стороны, и высокой распространённости самолечения, с другой [3–5].

В РФ в 2005 г. утверждены Стандарты медицинской помощи больным гонококковой и трихомонадной инфекцией (Приказы Минздравсоцразвития № 173 и 176 от 28 февраля 2005 г.), кроме того, действует Приказы Минздрава РФ № 415 от 20.08.2003 г. «Об утверждении протокола ведения больных «Гонококковая инфекция» и от 14.01.2005 г. «Об утверждении протокола ведения больных «Урогенитальный трихомониаз». В то же время в связи с отсутствием до недавнего времени единых стандартов терапии пациентов с НГУ тактика ведения такого рода больных в рутинной клинической практике в значительной степени варьирует.

Цель настоящего исследования — изучить подходы к диагностике и антимикробной терапии НГУ у мужчин, сложившиеся в городах центрального региона РФ, и оценить их соответствие современным рекомендациям.

Материал и методы

В 2009 г. в 4 городах Центрального региона РФ (Калуга, Псков, Смоленск и Тула) было проведено ретроспективное одномоментное описательное исследование, посвящённое анализу диагностики и фармакотерапии острого уретрита (ОУ) у мужчин. Объектом исследования являлись амбулаторные карты пациентов мужского пола в возрасте ≥16 лет, проходивших обследование и получивших амбулаторное лечение по поводу ОУ.

Амбулаторные карты, соответствующие критериям включения, отбирались в хронологической последовательности с учётом даты обращения за медицинской помощью, начиная с 10.01.2009 г. по 31.10.2009 г. На каждый случай ОУ заполнялись специально разработанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК), в которых указывались инициалы пациента, демографические данные, диагноз, использованные методы диагностики, назначенные лекарственные средства (ЛС) (торговые названия препаратов, режимы применения, путь введения, длительность лечения) и исход лечения.

Все сведения, внесённые в ИРК, вводились в электронную базу данных и обрабатывались с помощью компьютерной программы, разработанной на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows. ЛС кодировались в соответствии с АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) классификацией. Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP. Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (качественный, количественный) для всей группы в целом и по каждому центру отдельно. По этическим соображениям при анализе данных по отдельным центрам были использованы кодовые номера, а не название клиник.

Результаты исследования

Всего было проанализировано 556 амбулаторных карт пациентов с ОУ, из них гонококковая и смешанная этиология уретрита была диагностирована у 155 пациентов. Диагноз НГУ был правомочен в 401 случае обращения по поводу ОУ, из них в 254 (63,3%) случаях пациенты обращались в государственные ЛПУ и в 147 (36,7%) — в негосударственные ЛПУ (табл. 1). Средний возраст пациентов с НГУ составил 29,8 лет, наименьший был зарегистрирован в Центре 1 (16 лет), наибольший — в Центре 2 (68 лет).

Дополнительные методы диагностики уретрита использовались в 381 (95,0%) случае. Частота использования различных диагностических методик в значительной степени варьировала в зависимости от центра. Для установления диагноза ОУ микроскопия мазка из уретры использовалась, в среднем, у 82,4% пациентов (58% — в Центре 4, 95,9% — в Центре 3 и 96,9% — в Центре 5). ПЦР-диагностика использовалась с различной частотой: так, для обнаружения «атипичных» патогенов (*Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*) в Центрах 1, 2 и 4 — в единичных случаях, в Центре 3 — в 63 и в 100% всех обращений в Центре 5. В среднем,

Таблица 1. Распределение амбулаторных карт пациентов с НГУ по исследовательским центрам

Государственные учреждения, n/%			Негосударственные учреждения, n/%	
Смоленск (Центр 1)	Псков (Центр 2)	Калуга (Центр 3)	Смоленск (Центр 4)	Тула (Центр 5)
46/11,5%	135/33,6%	73/18,2%	83/20,7%	64/16,0%

Примечание. * — от общего количества карт во всех городах.

Таблица 2. Частота использования основных групп АМП в зависимости от этиологии ОУ (в % от общего количества назначений групп АМП при данном виде уретрита)

Группы АМП	Уретрит, вызванный атипичными патогенами	Трихомонадный уретрит ± атипичные патогены	Уретрит неуточнённой этиологии
Макролиды ¹	39,5	14,9	26,5
Противогрибковые препараты ²	20,5	2,1	6,8
Фторхинолоны ³	13,8	4,3	11,5
Тетрациклины ⁴	11,8	21,3	18,0
Нитроимидазолы ⁵	8,8	46,8	22,2
ЦС III поколения ⁶	2,0	2,1	10,3

Примечание. Наиболее часто используемые АМП: ¹ — в 79,8% случаев — азитромицин, 12,3% — джозамицин, 7,9% — кларитромицин; ² — в 96,8% случаев — флуконазол; ³ — в 63,1% случаев — офлоксацин, 13,1% — ципрофлоксацин, 9,5% — ломефлоксацин, 7,1% — левофлоксацин; ⁴ — в 100% случаев — доксициклин; ⁵ — в 59,7% случаев — метронидазол, 20,2% — секнидазол, 14,5% — ниморазол; ⁶ — 97,0% случаев — цефтриаксон.

ПЦР-диагностика для выявления внутриклеточных возбудителей использовалась у менее 30% пациентов, обратившихся в клиники по поводу ОУ. Иммуноферментный анализ (ИФА) чаще всего использовался для диагностики урогенитальной инфекции, вызванной *S. trachomatis* (40,7%), причем данный метод диагностики вообще не применялся в Центре 5, только в 5 случаях — в Центре 3 и при 13 обращениях — в Центре 1, а чаще всего для диагностики хламидийной этиологии заболевания ИФА использовался в Центре 2 — в 92 (71,3%) случаях и Центре 4 — в 46 (66,7%) случаях. Прямая иммунофлюоресценция (ПИФ) в 3 центрах не использовалась вообще, в Центре 3 в 9 случаях применялась для обнаружения *S. trachomatis*, а в Центре 4 — в 3 случаях диагностики микоплазм и уреаплазм. В ряде центров (2, 3, 4) для диагностики атипичных патогенов (урогенитальных микоплазм и уреаплазм) использовались культуральные тесты с частотой от 17,8% (диагностика *M. hominis* — Центр 3) до 80,6% (обнаружение *U. urealyticum* в Центре 2).

Следует отметить, что формулировка диагнозов НГУ, установленных пациентам в исследовательских центрах, значительно различалась: острый трихомонадный уретрит, бактериальный уретрит, хламидийный уретрит, уретроцистит, урогенитальный хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, уретеропростит, гарднереллёз, уретрит неясной этиологии, неспецифический уретрит и т. д. В связи с этим при обработке ИРК была проведена унификация диагнозов НГУ и распределение их на 2 группы: (1) негонококковый уретрит (уретрит, вызванный хламидиями, трихомонадами, микоплазмами и уреаплазмами) и (2) уретрит неуточнённой этиологии (т. е. если возбудитель при использовании рутинных методов диагностики не

был идентифицирован). В Центрах 2, 3 и 5 наиболее частым диагнозом был НГУ (в 75,6, 71,2 и 92,2% случаев); в Центрах 1 и 4 диагнозы НГУ и уретрит неуточнённой этиологии устанавливались примерно с одинаковой частотой (Центр 1 — 54,3 и 45,7%, Центр 4 — 44,6 и 55,4% соответственно).

В подавляющем большинстве случаев (98,3%, n=394) пациентам по поводу ОУ было назначено лечение. В Центре 2 в 7 (1,7%) случаях лечение назначено не было в связи с тем, что пациенты не явились для получения результатов обследований и назначения терапии, и в одном случае был зарегистрирован факт самолечения.

В структуре назначений ЛС преобладали антимикробные препараты (АМП — в 98,5% всех назначений, причем в 60,3% случаев назначались только АМП, в 37,8% — комбинация АМП и неантимикробных препаратов (не-АМП), в одном случае (Центр 4) — только не-АМП (0,2%). В Центре 1 и в Центре 5 в 100% случаев назначались только АМП, в то время как в Центрах 2 и 4 — в 60,7 и 45,8% случаев соответственно назначались только АМП, а Центре 3 преобладало назначение комбинации АМП + не-АМП (79,5%).

Учитывая упомянутое выше разнообразие диагнозов ОУ, которые устанавливались в центрах, для более детального описания тактики выбора АМП диагноз «негонококковый уретрит» был разделен на «уретрит, вызванный атипичными патогенами» и «трихомонадный уретрит ± уретрит, вызванный атипичными патогенами». Распределение групп АМП по частоте назначений при различных типах ОУ представлено в табл. 2.

Если рассмотреть ситуацию с назначениями АМП при всех случаях ОУ, то следует отметить, что из АМП наиболее часто использовались азитромицин (27,5%), флуконазол (16,4%), докси-

Таблица 3. Используемые режимы дозирования азитромицина, абс. (%)

Доза, длительность лечения	Центр 1	Центр 2	Центр 3	Центр 4	Центр 5	Всего
1 г однократно	5 (71,4%)	—	—	7 (77,8%)	12 (50,0%)	24 (13,6%)
1 г 1 раз в день 3 дня	—	—	—	2 (22,2%)	—	2 (1,1%)
0,5 г однократно	—	—	—	—	1 (4,2%)	1 (0,6%)
0,5 г 1 раз в день 3 дня	—	—	1 (2,3%)	—	—	1 (0,6%)
0,5 г 1 раз в день 6 дней	—	84 (90,3%)	—	—	—	84 (47,7%)
0,5 г 2 раза в день 2 дня	2 (28,6%)	—	—	—	—	2 (1,1%)
0,5 г 2 раза в день 6 дней	—	9 (9,7%)	—	—	—	9 (5,1%)
0,25 г 1 раз в день 3 дня	—	—	39 (90,7%)	—	—	39 (22,2%)
0,5 г 1 раз в день 1 день, затем 0,25 г 1 раз в день в течение 4 дней	—	—	3 (7,0%)	—	1 (4,2%)	4 (2,3%)
2,0 г однократно	—	—	—	—	10 (41,6%)	10 (5,7%)

циклин (13,6%) метронидазол (11,2%), офлоксацин (7,3%), цефтриаксон (4,4%) и джозамицин (4,2%), при этом азитромицин лидировал по частоте назначений в 3 центрах — Центре 2 (31,4%), Центре 3 (34,7%) и Центре 5 (35,3%), а доксициклин лидировал только в Центре 1 (51,6%). Всего для терапии 394 случаев НГУ назначения АМП проводилось в 730 случаях.

Следует остановиться на режимах дозирования азитромицина, поскольку именно для этого АМП отмечалась значительная вариабельность в дозировании (табл. 3). Так, в каждом центре наиболее часто использовалась лишь один определенный режим дозирования азитромицина: в Центрах 1, 4 и 5 — 1 г однократно (71,4, 77,8 и 50% соответственно), в Центре 2 — 0,5 г 1 раз в день в течение 6 дней (90,3%), в Центре 3 — 0,25 г 1 раз в день в течение 3 дней (90,7%). Кроме этого, в Центре 5 в 41,6% случаев назначался азитромицин с замедленным высвобождением в дозе 2 г однократно, а также в единичных случаях использовались самые различные режимы дозирования и сроки назначения (см. табл. 3). В среднем наиболее часто азитромицин назначался в дозе 0,5 г 1 раз в день в течение 6 дней (47,7%, преимущественно за счёт Центра 2), 0,25 г 1 раз в день в течение 3 дней (22,2%, преимущественно за счёт Центра 3) и 1 г однократно (13,6%).

В 42,3% случаев для лечения НГУ использовалась монотерапия, в 36,4% — комбинация двух АМП. В Центрах 1, 4 и 5 наиболее часто использовалась монотерапия (68,1, 41,6 и 48,4% соответственно), в Центрах 2 и 3 — комбинация двух АМП (53,3 и 53,4%). В Центре 5 в 26,6% случаев назначалась комбинация 4 и более АМП.

Как упоминалось выше, для лечения НГУ чаще всего (в 27,5% случаев) использовался азитромицин, причем из 201 назначения азитромицина в 96 (47,8%) случаях он использовался в комбинации с другими АМП. Наиболее частыми сочетаниями были азитромицин + офлоксацин + флуконазол (24,2%) и азитромицин + флуконазол (18,3%), причем они были стандартными в Центре 2. В ряде случаев азитромицин комбинировался с метронидазолом (7,8%), встречались и ком-

бинации макролидов с доксициклином, назначение одновременно 3—4 препаратов (например, азитромицин + секнидазол + флуконазол + доксициклин), макролидов и фторхинолонов и т. д. — всего во всех центрах использовалось более 40 вариантов комбинаций АМП.

При анализе путей введения лекарственных средств во всех центрах преобладало назначение АМП внутрь (в среднем в 94,7% случаев). В Центрах 3 и 4 частота в/м пути введения составила 11,6 и 17,9% соответственно. В 1 случае в Центре 4 метронидазол назначался в/в.

Длительность назначения АМП при ОУ варьировала от 1 (т. е. однократного применения АМП) до 16 дней. Средняя длительность лечения во всех центрах составила $6,4 \pm 3,0$ дня.

Из не-АМП наиболее часто использовались сухой экстракт плодов пятнистой расторопши (карсил) — в 29,3% случаев, оксодигидроакридинилацетат натрия (неовир) — в 13,3%, антигистаминный препарат I поколения хифенадин (фенкарол) — в 8,8%, человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2 (виферон) — 5,5%, аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (имунофан) — в 5% случаев и другие т. н. иммуностимулирующие и иммунокорректирующие препараты и витамины. Всего в качестве дополнений к антимикробной терапии пациентам с НГУ не-АМП был назначен в 181 случае.

Следует отметить, что в Центрах 1 и 5 не-АМП не использовались вообще, а чаще всего препараты данной группы назначались в Центре 3 (38,7% от всех назначений не-АМП), в Центре 2 (30,9%). При этом карсил назначался только в Центре 2 (94,6% от назначений всех не-АМП в этом центре), а фенкарол и неовир использовались только в Центре 3 (22,7 и 27,1% соответственно). В Центре 4 чаще всего использовались имунофан (16,4%), витапрост (12,7%), вобэнзим (10,9%), генферон (5,5%) и полиоксидоний (5,5%).

Что касается подходов к оценке эффективности терапии, то из наиболее часто использовавшихся во всех центрах методов следует отметить клиническую оценку (213 случаев, 53,1%; от 2,4% в Центре 4 до 91,8% — в Центре 3) и микроскопиче-

ское исследование (133, 33,2%). Микроскопическое исследование реже всего использовалось для оценки эффективности лечения в Центре 1 (4,3%), Центре 4 (4,8%) и Центре 2 (10,8%), в остальных двух центрах у подавляющего большинства пациентов микроскопия проводилась в 81,2% случаев (Центр 5) и в 83,6% случаев (Центр 3). В среднем частота проведения микроскопического исследования для оценки эффективности лечения составила 33,2%. Бактериологическое исследование и ПЦР диагностика использовались нечасто (78 и 56 случаев, 19,5 и 14,0% соответственно). В Центрах 2 и 4 ПЦР-диагностика для оценки излеченности вообще не использовалась, в Центре 1 назначалась только в одном случае, в Центре 3 применялась у 21,9% пациентов, а в Центре 5 ПЦР-диагностика наиболее часто использовалась и для установления диагноза (в 100% случаев), и для контроля излеченности (76,6%). Более чем в трети случаев (156, 38,9%) оценка эффективности не проводилась, причем наиболее часто — в Центре 4 (85,5%) и Центре 2 (43,7%), что вероятно связано с неявкой пациентов на контрольные визиты.

При оценке исходов терапии ОУ оказалось, что в 50,4% случаев наступило выздоровление, причем в трёх Центрах — 1, 3 и 5 оно зафиксировано у 73,9, 78,2 и 82,7% пациентов соответственно. Улучшение отмечалось чаще всего у пациентов в Центре 3 (12,3%), в остальных центрах улучшение и состояние без динамики либо вообще не регистрировалось (Центр 1), либо отмечалось лишь у 1—2 пациентов. В Центре 2 исход был неизвестен более чем у половины пациентов (57%), а в Центре 4 — у 88% (в среднем по всем центрам — 43,9%).

Обсуждение результатов

Подходы к диагностике. Согласно Рекомендациям по лечению ИППП, разработанным Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (2010 г.), а также Европейскому руководству по ведению пациентов с негонококковым уретритом (2009 г.), все пациенты с клиникой уретрита должны обследоваться для выявления гонококковой и хламидийной этиологии заболевания [6, 7]. Для установления диагноза ОУ необходимо наличие одного из следующих признаков: (1) гнойные или слизисто-гнойные выделения из уретры, (2) ≥ 5 ПМЯЛ в поле зрения при большом ($\times 1000$) увеличении в мазке из уретры, окрашенном по Граму [8]; (3) положительный лейкоцитарный эстеразный тест с использованием первой порции мочи или микроскопическое исследование первой порции мочи [6]. Согласно российским рекомендациям микроскопическое исследование мазка из уретры является обязательной диагностической процедурой при ОУ.

Для идентификации *C.trachomatis* рекомендуется использование методов амплификации нук-

леиновых кислот (ПЦР-диагностика) [6, 7, 9—11]. В перечне возможных методик также имеется культуральное исследование, которое является «золотым стандартом» по специфичности, однако вследствие низкой чувствительности (40—60%), трудоёмкости, длительности технологического процесса культивирования хламидий использование его в рутинной практике имеет существенные ограничения [9].

Метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) отличается высокой степенью субъективной оценки результатов и низкой воспроизводимостью. Чувствительность и специфичность метода составляют 60—80%, причем чувствительность зависит от качества забора материала и квалификации персонала [10].

Иммуноферментный анализ (ИФА) или определение антихламидийных антител в сыворотке крови является наименее чувствительным и специфичным методом диагностики *C.trachomatis* по сравнению с вышеперечисленными исследованиями. Чувствительность метода составляет 20—85% в зависимости от тест-системы, и он не рекомендован современными руководствами (Рекомендациями CDC, Европейским руководством по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C.trachomatis*, Европейским руководством по ведению пациентов с негонококковым уретритом, Руководством «Урогенитальные инфекции», изданным Европейской урологической ассоциацией, клиническими рекомендациями «Хламидийная инфекция», разработанными Российским обществом дерматовенерологов и в протоколе ведения больных «Урогенитальная хламидийная инфекция» для использования в диагностике урогенитальной ХИ) [6—11].

В связи с этим в учреждениях практического здравоохранения следует отдавать предпочтение молекулярно-биологическим методам диагностики хламидийной инфекции [9, 10]. Поскольку во многих исследованиях было продемонстрировано превосходство метода ПЦР над всеми остальными методиками исследования при урогенитальной ХИ [12], в соответствии с Рекомендациями CDC и Европейским руководством по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C.trachomatis*, и клиническими рекомендациями «Хламидийная инфекция», разработанными Российским обществом дерматовенерологов, только эта методика может быть рекомендована для обнаружения *C.trachomatis* [6, 10, 11].

В центрах, принимавших участие в исследовании, были выявлены нижеследующие недочёты в подходах к этиологической диагностике ОУ.

1. Микроскопия мазка из уретры для диагностики уретрита проводилась, в целом, с частотой 82,4%, хотя данное исследование должно проводиться у 100% мужчин с клиникой ОУ.

2. Достаточно частое использование ИФА для диагностики хламидийной этиологии уретри-

та (от 40,7 до 71,3%). ИФА не является высоко-специфичным методом диагностики *C.trachomatis* и не рекомендован авторитетными зарубежными руководствами для использования в диагностике урогенитальной ХИ [6—11]. В Протоколах ведения больных «Инфекции, передаваемые половым путем», разделе «Урогенитальная хламидийная инфекция» указано, что серологические методы (определение антихламидийных антител в сыворотке крови) для диагностики локализованной ХИ не применяются [9].

3. Использование культурального метода для обнаружения *U.urealyticum*, *M.hominis* и *M.genitalium* (в среднем, в 36,7, 33,1 и 4,2% случаев соответственно). Чаще всего эту методику применяли в Центре 2 для диагностики *U.urealyticum* (80,6%) и *M.hominis* (71,2%), в Центре 4 — для диагностики *U.urealyticum* (29%), *M.hominis* (29%) и *M.genitalium* (21,7%), Центре 3 — *U.urealyticum* (21,9%) и *M.hominis* (17,8%). В данном случае речь идет не о классическом культуральном исследовании (т. е. «золотом стандарте» диагностики), которое, как было указано выше, является весьма трудоёмким, требует длительного технологического процесса и может проводиться лишь в единичных лабораториях на территории РФ. В настоящее время в РФ доступны несколько коммерческих тест-систем, выпускаемых в виде планшетов, предназначенных для культуральной диагностики микоплазм и уреоплазм, а также для определения их чувствительности к антибиотикам. Принцип метода основан на ингибировании антибиотиками метаболической активности урогенитальных микоплазм и уреоплазм в жидких питательных средах. Однако в настоящее время сравнение чувствительности и специфичности данной методики с методами амплификации нуклеиновых кислот и классическим культуральным исследованием не проводились, а рекомендации по использованию коммерческих тест-систем для

культурального обнаружения микоплазм и уреоплазм отсутствуют в современных руководствах по ведению пациентов с ОУ.

Формулировка диагноза. Следует отметить отсутствие унифицированного подхода к формулировке диагноза во всех центрах. Как отмечено выше, в центрах использовались самые разнообразные трактовки диагнозов. В Международной классификации болезней X пересмотра (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version, 2007) присутствуют различные формы хламидийной, трихомонадной и кандидозной инфекции, которые применительно к поражению мочеиспускательного канала у мужчин (или термину «уретрит») могут быть указаны следующим образом:

- A56. 0 Хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта
- A59. 0 Урогенитальный трихомониаз
- B37. 4 Кандидоз других урогенитальных локализаций
- 34. 1 Неспецифический уретрит
- 34. 2 Другие уретриты

Таким образом, более корректными формулировками диагнозов, установленных в центрах, могли бы быть «Хламидийный уретрит», «Трихомонадный уретрит», «Кандидозный уретрит», «Неспецифический уретрит».

Подходы к выбору антимикробной терапии. Для лечения НГУ менее чем в трети случаев (27,5% случаев) использовался азитромицин, третьим по частоте назначений был доксициклин (13,6%), хотя в современных рекомендациях по ведению пациентов с НГУ в основные режимы терапии включены именно эти два АМП (т. е. является обоснованным назначение азитромицина в дозе 1 г однократно внутрь или доксициклина по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней); альтернативные режимы предусматривают использование эритромицина, офлоксацина, левофлоксацина

Таблица 4. Современные международные рекомендации по выбору АМП для терапии НГУ

Европейское руководство по ведению пациентов с негонококковым уретритом (2009 г.) [7]	Рекомендации по лечению заболеваний, передаваемым половым путем, Центров по контролю и профилактике заболеваний США (2010 г.) [6]	Руководство Европейской урологической ассоциации «Урогенитальные инфекции» (2010 г.) [8]	Европейское руководство по ведению пациентов с инфекцией, вызванной <i>C.trachomatis</i> (2010 г.) [11]
---	---	--	---

Основные режимы терапии

- Азитромицин 1 г внутрь однократно или
- Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней

Альтернативные режимы терапии

- | | | | |
|---|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Эритромицин 500 мг 2 раза в сутки 14 дней или • Офлоксацин 200 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки 7 дней | <ul style="list-style-type: none"> • Эритромицина основание 500 мг 4 раза в сутки 7 дней или • Эритромицина этилсукцинат 800 мг 4 раза в сутки 7 дней или • Офлоксацин 300 мг 2 раза в сутки 7 дней или • Левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки 7 дней | <ul style="list-style-type: none"> • Эритромицина основание 500 мг 4 раза в сутки 7 дней или • Эритромицина этилсукцинат 800 мг 4 раза в сутки 7 дней или • Офлоксацин 300 мг 2 раза в сутки 7 дней или • Левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки 7 дней | <ul style="list-style-type: none"> • Джозамицин 500—1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней • Курс лечения другим макролидом в соответствующих дозировках |
|---|---|---|---|

Таблица 5. Современные российские рекомендации по выбору АМП для терапии НГУ

Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов. «Хламидийная инфекция. Лечение хламидийной инфекции нижнего отдела мочеполовой системы, аноректальной области, хламидийного фарингита, хламидийного конъюнктивита» (2010 г.) [10]	Протокол ведения больных «Урогенитальная хламидийная инфекция» Лечение урогенитальной хламидийной инфекции у взрослых: уретрит, цервицит, проктит, конъюнктивит (2011 г.) [9]
<p>Препараты выбора</p> <ul style="list-style-type: none">• Доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или• Азитромицин 1,0 г внутрь однократно или• Джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки 7 дней или• Спирамицин 3 млн ЕД 3 раза в сутки 10 дней <p>Альтернативные препараты</p> <ul style="list-style-type: none">• Офлоксацин 300 мг 2 раза в сутки 7 дней или• Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки 7 дней или• Эритромицин 250 мг 4 раза в сутки 14 дней или• Джозамицин 500 мг 3 раза в сутки 7 дней	<p>Препараты выбора</p> <ul style="list-style-type: none">• Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки 7 дней или• Азитромицин 1 г внутрь однократно <p>Альтернативные препараты</p> <ul style="list-style-type: none">• Офлоксацин 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или• Левофлоксацин 500 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7 дней
<p>на, джозамицина в соответствующих дозировках длительностью 7 дней (табл. 4).</p>	<p>ко эта схема использовалась лишь в 4 (2,3%) случаях. В 47,7% случаев азитромицин назначался более 5 дней — такие сроки не указаны ни в одном из имеющихся руководств по терапии ОУ у мужчин, а длительность терапии 5 дней присутствует только в российских клинических рекомендациях «Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами» (<i>M.genitalium</i>, <i>U.urealyticum</i> и <i>M.hominis</i>) [14]. В Центре 5 в 41,6% случаев назначался азитромицин с замедленным высвобождением для приёма внутрь в дозе 2 г однократно. Уместно отметить, что официально одобренные показания к применению данной лекарственной формы включают пока только острый бактериальной риносинусит и внебольничную пневмонию, а для терапии НГУ она не предназначена [15].</p>
<p>Аналогичные препараты, режимы дозирования и длительность применения указаны в Российских рекомендациях по ведению пациентов с хламидийной инфекцией нижнего отдела мочеполовой системы (табл. 5).</p>	<p>Применение противогрибковых препаратов. При анализе терапии ОУ было выявлено, что пациентам достаточно часто назначались противогрибковые препараты (всего 123 случая назначений, в 16,4% от всех назначений АМП), среди которых лидировал флуконазол, при этом кандидозное поражение было установлено только в 6 случаях. Наиболее часто флуконазол использовался в Центре 2 (90 назначений при анализе 135 случаев терапии ОУ, т. е. данный препарат назначался 2/3 пациентов, обратившимся по поводу ОУ, в то время как кандиды при бактериологическом исследовании были обнаружены лишь в одном случае, а частота использования флуконазола в Центре 2 составила 30,1% от всех назначенных АМП). Режим дозирования флуконазола в Центре 2 также отличался от других центров — 50 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней, начиная с 5-го дня антимикробной терапии. В Центре 5 достаточно часто (20 назначений из 64 проанализированных случаев терапии НГУ) назначался комбинированный препарат сафоцид (азитромицин + секнидазол + флуконазол), т. е. данная комбинация назначалась 31,3% пациентов, обратившихся в клинику, при этом кандидозное</p>

поражение урогенитального тракта было диагностировано лишь у одного пациента.

Целью назначения флуконазола одновременно с основной антимикробной терапией по поводу ОУ явилась, видимо, профилактика грибковых осложнений, что является одной из самых распространённых ошибок при проведении антибактериальной терапии. Необходимо подчеркнуть, что при недлительном применении современных АМП у иммунокомпетентных пациентов риск грибковой суперинфекции минимален, одновременное назначение антимикотиков не оправдано и отсутствует в современных рекомендациях по антимикробной терапии острого уретрита негрибковой этиологии. Комбинация АМП с противогрибковым средством возможна только у больных, получающих цитостатическую или противоопухолевую терапию, или у ВИЧ-инфицированных пациентов [16–18], а такого рода пациентов при анализе карт в исследуемых центрах выявлено не было.

Сопутствующая терапия. Только в Центрах 1 и 5 для терапии ОУ применялись исключительно АМП. В 3 других центрах, помимо АМП, пациентам назначались и не-антимикробные средства. Так, в Центре 3 преобладало назначение комбинированной терапии АМП + не-АМП (79,5%), в Центрах 2 и 4 комбинированная терапия АМП + не-АМП имела место практически в половине случаев (у 39,3% и 53% пациентов соответственно). Из не-АМП назначались гепатопротекторы, антигистаминные препараты, иммуностимулирующие и иммуномодулирующие средства. Все применявшиеся в центрах не-АМП отсутствуют в современных российских и международных рекомендациях по терапии НГУ.

Отдельно следует остановиться на совместном применении с АМП антигистаминных ЛС. Так, антигистаминный препарат I поколения хифенадин (фенкарол) в Центре 3 использовался у каждого четвертого пациента с целью профилактики развития аллергических реакций. Однако сопутствующее назначение антигистаминных препаратов не предотвращает развитие аллергических реакций при использовании других ЛС, в частности антибиотиков, а при совместном назначении нескольких препаратов увеличивается риск неблагоприятного лекарственного взаимодействия, нежелательных лекарственных реакций и существенно возрастает стоимость лечения [19, 20].

Длительность антимикробной терапии. Что касается длительности антимикробной терапии, то однократное применение азитромицина внутрь для лечения неосложнённой хламидийной урогенитальной инфекции полностью согласуется с имеющимися международными и российскими рекомендациями. В то же время максимальная длительность терапии АМП в 4 центрах составляла более 14 дней (по 15 дней в Центрах 4 и 5, 16

дней — в Центрах 1 и 2). Средняя длительность терапии острого уретрита (без учёта препаратов, используемых однократно и коротким курсом) составила 6,4 дня. Однако имевшее место во всех центрах назначение АМП в течение более 7 дней по поводу острого уретрита самой различной этиологии не соответствует принятым на настоящий момент рекомендациям, в которых указано, что максимальная длительность применения антибиотиков не должна превышать 7 дней. Следует помнить о том, что длительное применение антибиотиков не улучшает исходы заболевания, характеризуется значительно меньшей комплаентностью, способствует возникновению нежелательных лекарственных реакций, включая развитие суперинфекции, увеличивает стоимость терапии и может быть причиной селекции резистентных штаммов микроорганизмов.

Подходы к оценке эффективности и исходы терапии. В соответствии с Российским Протоколом ведения больных «Урогенитальный трихомониаз», микробиологическая диагностика при трихомонадной инфекции проводится через 2 и 14 дней после лечения (дальнейшие исследования — по показаниям).

Что касается неосложнённой ХИ, то, за исключением случаев персистенции симптомов заболевания, предполагаемой некомплаентности пациента в отношении назначенного лечения или возможного реинфицирования, рутинное проведение визита оценки излечения (т. е. повторное обследование спустя 3–4 недели после завершения терапии) пациентам с подтверждённой хламидийной инфекцией не рекомендуется [6]. В то же время, поскольку у мужчин с подтверждённой ХИ отмечается высокая частота реинфицирования в течение 6 месяцев после лечения [21, 22], повторное обследование всех мужчин, у которых была диагностирована хламидийная инфекция, рекомендуется через 3–6 месяцев после лечения, независимо от того, уверены ли пациенты в лечении их сексуальных партнёров [6].

Европейское руководство по ведению пациентов с НГУ (2009 г.) придерживается аналогичной тактики. Контроль эффективности терапии необходимо провести через 2–3 недели, чтобы оценить комплаентность пациента в отношении назначенного лечения, убедиться в разрешении симптомов уретрита, а также оценить риск повторного заражения пациента от его непролеченного полового партнера, особенно у больных с положительными результатами обследований на хламидии. Не рекомендуется проводить обследование для подтверждения излеченности у пациентов с НГУ, у которых симптомы уретрита полностью разрешились [7].

В Европейском руководстве по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *S.trachomatis*,

отмечено, что проведение оценки излеченности не рекомендуется, поскольку до 4–6 недель после завершения лечения результаты метода амплификации нуклеиновых кислот могут оставаться положительными [11]. Но, в связи с тем, что перенесённая ХИ является фактором риска инфицирования ИППП в будущем, следует рассматривать как целесообразное контрольное обследование через 3 месяца [23].

В исследуемых центрах подходы к оценке эффективности терапии в значительной степени различались. В 38,9% случаев оценка эффективности не проводилась (чаще всего в Центре 2 — 43,7% и Центре 4 — 85,5%). Клиническую и микроскопическую оценку, которые наиболее часто использовались в Центрах 1, 3 и 5, следует рассматривать как относительно целесообразные методы контроля излеченности. ПЦР-диагностика применялась для контроля излеченности чаще всего в Центре 5 (76,6%) и проводилась спустя 1 месяц после окончания лечения, что соответствует современным рекомендациям.

В целом, назначенная пациентам терапия, несмотря на выявленные недостатки, была эффективной — выздоровление наступило в 50,4% случаев (т. е. практически у всех пациентов, ко-

торые были доступны для проведения оценки излеченности), при этом в 43,9% оценить эффективность назначенного лечения не представилось возможным. В этих случаях можно лишь рекомендовать проведение повторного обследования через 3–6 месяцев.

Заключение

Таким образом, проведённое ретроспективное описательное исследование выявило целый ряд проблем, касающихся как подходов к диагностике, так и к тактике лечения мужчин с острым НГУ, которые в различной степени различались между центрами, принимавшими участие в исследовании. Активное внедрение современных клинических рекомендаций, посвящённых диагностической и лечебной тактике ведения пациентов с НГУ, в рутинную клиническую практику, разработка обучающих программ для врачей, проведение мероприятий по оценке эффективности мер внедрения, включая фармакоэпидемиологические исследования, являются безотлагательными, наиболее действенными и насущными методами, способствующими повышению эффективности контроля над острым уретритом, являющимся распространённым социально-значимым заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Terris M. K., Sajadi K. P. Common Problems of the Urethra. Urethritis. Updated: Aug 10, 2009. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/438091-overview>.
2. Clinical Manual of Urology / Hanno P. M., Malkowicz S. B., Wein A. J. (eds.), 3rd Edition. McGraw-Hill, N. Y. 2001.
3. Кисина В. И., Сидурский С. В., Фаттахетдинов Р. Ш. и др. Сравнительная эффективность лечения негонококкового уретрита у мужчин с помощью генерического и оригинального азитромицина. Клиническая дерматология и венерология 2008; 5: 64–66.
4. Какорина Е. П., Авдеева Л. Н., Иванова М. А. и др. ЦНИИ ОИЗ. Заболеваемость хламидийной инфекцией в субъектах РФ (2006–2007 гг.). Available from: http://www.mednet.ru/images/stories/files/statistika/dermatovenerologicheskaya_sluzhba/2008/zabolevaemost_hlamidiinoi_infekciei_v_subektah_rf_2007.pdf
5. Гомберг М. А., Соловьев А. М., Ковалык В. П. Негонококковые уретриты у мужчин: этиология и обоснование этиотропной терапии. Лечащий врач 2006; 7: 26–31.
6. Workowski K. A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010; 59 (RR-12): 1–10.
7. Shahmanesh M., Moi H., Lassau F., Janier M. IUSTI/WHO. 2009 European guideline on the management of male non-gonococcal urethritis. Int J STD AIDS 2009; 20: 7: 458–464.
8. Urogenital infections. European Association of Urology / Naber K. G., Schaeffer A. J., Hejns C. et al., eds. 2010.
9. Протокол ведения больных «Инфекции, передаваемые половым путем». «Урогенитальная хламидийная инфекция». Под ред. В. И. Кисиной. М.: Ньюдиамед. 2011: 164–191.
10. Российское общество дерматовенерологов. Инфекции, передаваемые половым путем. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс. 2010; 428.
11. Lanjouw E., Ossewaarde J. M., Stary A. et al. 2010 European guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections. Int J STD AIDS 2010; 21: 11: 729–737.
12. Watson E. J., Templeton A., Russell I. et al. The accuracy and efficacy of screening tests for *Chlamydia trachomatis*: a systematic review. J Med Microbiol 2002; 51: 1021–1031.
13. Протокол ведения больных «Инфекции, передаваемые половым путем». «Урогенитальный трихомоноз» / Под ред. В. И. Кисиной. М.: Ньюдиамед. 2011; 206–244.
14. Кубанова А. А., Рахматуллина М. П. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации. Consilium Medicum 2009; 6: 32–36.
15. Инструкция к препарату Зетамакс ретард. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/zetamax-retard.htm.
16. Cornely O. A., Böhme A., Buchheidt D. et al. Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors — guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2003; 82: Suppl 2: S186–200.
17. Ship J. A., Vissink A., Challacombe S. J. Use of prophylactic antifungals in the immunocompromised host. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 103: S6. e1–14.
18. Cruciani M., Mengoli C., Malena M. et al. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. Liver Transpl 2006; 12: 5: 850–885.
19. Patterson R., Grammer L. C., Greenberger P. A. Allergic Diseases: Diagnosis and Management. Lippincott Williams & Wilkins; 5th edition, 1997; 634.
20. Babe K. S., Serafin W. E. Histamine bradykinin, and their antagonists. In: Hardman J. G., Limbird L. E., Molinoff P. B., Ruddon R. W., eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996: 581–600.
21. Fung M., Scott K. C., Kent C. K. et al. Chlamydial and gonococcal reinfection among men: a systematic review of data to evaluate the need for retesting. Sex Transm Infect 2007; 83: 304–309.
22. Kissinger P. J., Reilly K., Taylor S. N. et al. Early repeat *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections among heterosexual men. Sex Transm Dis 2009; 36: 498–500.
23. Workowski K. A., Berman S. M., Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep. 2006; 55 (RR-11): 1–94.