

Негонококковые уретриты у мужчин

К.Л. Локшин

Урологическая клиника им. Р.М. Фронштейна
ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

Уретрит представляет собой воспалительное заболевание мочеиспускательного канала, которое может иметь как инфекционный, так и неинфекционный характер.

Чаще всего причиной уретрита являются **передающиеся половым путём** бактерии: гонококки, хламидии, микоплазмы и др., реже – вирусы и простейшие (трихомонады). Наиболее авторитетными и регулярно обновляющимися клиническими рекомендациями по диагностике и лечению инфекций урогенитального тракта сегодня являются рекомендации Центра Контроля Заболеваемости (CDC – Centres for Disease Control) [1] и Европейской Ассоциации урологов [2]. Данная статья представляет собой попытку обобщения основных положений этих рекомендаций касательно одного из наиболее распространённых заболеваний среди инфекций, передающихся половым путем – негонококкового уретрита.

Негонококковый уретрит (НГУ) считается полиэтиологичным заболеванием и может быть вызван различными возбудителями. **Из года в год имеет место рост заболеваемости негонококковыми уретритами.** С 1972 года этот показатель превосходит заболеваемость гонореей.

Наиболее часто выявляемым и потенциально опасным этиотропным агентом является **хламидия (*Chlamydia trachomatis*)**, являющаяся причиной негонококкового уретрита у 15–55 % больных. Немаловажным представляется и тот факт, что **хламидии одновременно выявляются у 30–45 % больных гонореей.** По современным эпидемиологическим данным, у молодых людей заболеваемость инфекциями, вызванными *Chlamydia trachomatis*, каждый год увеличивается на 5 % [3].

Другими причинами негонококкового уретрита могут быть *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, вирус простого герпеса и аденовирус. Немаловажно, однако, что вызывать воспаление мочеиспускательного канала может и банальная флора, в частности, кишечная палочка (*Escherichia coli*). **У 20–30 % больных причину негонококкового уретрита установить не удаётся.** У большинства из них не представляется возможным убедительно доказать, что негонококковый уретрит был вызван микоплазмой, трихомонадами, вирусом простого герпеса, аденовирусом или другими микроорганизмами.

Инкубационный период при негонококковом уретрите составляет 1–5 недель с момента полового контакта, однако, зачастую имеет место и более продолжительный инкубационный период. Хламидийный уретрит может осложниться эпидимитом, простатитом и синдромом Рейтера (сочетание уретрита с конъюнктивитом и артритом).

Воспаление мочеиспускательного канала у мужчин бывает бессимптомным, но все-таки чаще сопровождается характерными проявлениями: гнойными или слизисто-гнойными выделениями, резью или болью при мочеиспускании и повышенной чув-

ствительностью наружного отверстия мочеиспускательного канала.

Учитывая, что у больного негонококковым уретритом с большой долей вероятности причиной может являться микроорганизм, передающийся половым путем, важен сбор анамнеза интимной жизни за последние 2 месяца (количество половых партнерш, незащищенные барьерными методами оральные, генитальные и анальные контакты).

Лабораторным подтверждением диагноза «уретрит» является наличие при исследовании мазка по Граму > 5 полиморфноядерных лейкоцитов в п/зр (× 1000) и/или выявление более 10 лейкоцитов при исследовании осадка (× 400) первой порции мочи. Мазок из уретры с окраской по Граму позволяет не только документировать наличие воспалительного процесса, но и, при выявлении **внутриклеточных грамотрицательных диплококков**, с 99 % специфичностью и 95 % чувствительностью диагностировать уретрит гонококковой природы.

Культуральные методы идентификации возбудителей **негонококковых уретритов** (посев на среды куриных эмбрионов – для диагностики *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma IST* тест – на *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*) обладают высокой специфичностью и позволяют определять чувствительность выявленного микроорганизма к антибиотикам. Чувствительность культуральных методов, однако, не очень высока и составляет 40–85 %. На сегодняшний день разработаны и используются высокочувствительные некультуральные методы диагностики основных возбудителей НГУ (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* и *Trichomonas vaginalis*), такие как метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), лигазной цепной реакции. В связи с высокой чувствительностью этих тестов, составляющей 70–95 %, для ПЦР может использоваться не мазок, а моча пациента. Эти методы заслуженно получают всё большее распространение в клинической практике в силу их информативности и возможности быстрого получения результата теста (обычно, через 24–36 часов).

Основными способами **профилактики НГУ** являются: ограничение/прекращение беспорядочных половых связей, а также использование барьерных методов контрацепции (презервативов) при генитальных, оральных и прочих интимных контактах.

Принципы лечения больного негонококковым уретритом следующие:

1. Назначение больному антибиотика.
2. Одновременное лечение полового партнера/половых партнеров, с которыми был контакт за последние 2 месяца.
3. Воздержание от интимной близости в течение 7 дней терапии.

Антибиотикотерапия назначается эмпирически исходя из известной чувствительности *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma urealyticum* – микроорганизмов, наиболее часто вызывающих НГУ. Лечение должно проводиться таблетированными антибактериальными препаратами. Наиболее эффективными лекарственными средствами в отношении перечисленных выше возбудителей являются препараты группы тетрациклинов и макролидов. Инъекционная терапия при негонококковых уретритах нецелесообразна, а проведение каких либо инстилляций в уретру (как при негонококковых, так и при гонококковых уретритах) даже противопоказано в связи с доказанной опасностью хронизации воспалительного процесса.

Рисунок. Отношение шансов по показателю эрадикации *C. trachomatis* на 4-й неделе терапии

| Исследования | Доксициклин n/N | Азитромицин n/N | Peto OR 95 % CI | Удельный вес, % | Peto OR 95 % CI |
|-----------------|--------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| Martin 1992 | 29/29 | 34/34 | | | Не достоверно |
| Nilsen 1992 | 34/34 | 35/35 | | | Не достоверно |
| Lauharanta 1993 | 26/26 | 24/26 | ← ■ | 26,09 | 0,13 (0,01, 2,14) |
| Lister 1993 | 12/12 | 13/16 | ← ■ | 36,20 | 0,15 (0,01, 1,63) |
| Stamm 1995 | 23/23 | 27/30 | ← ■ | 37,71 | 0,16 (0,02, 1,63) |
| Всего (95 % CI) | 124 | 141 | ◆ | 100 | 0,15 (0,04, 0,62) |

Все случаи: 133 (Азитромицин), 124 (Доксициклин)
Тест на гетерогенность: $\chi^2 = 0,01$, $df = 2$ ($P = 0,99$), $F = 0$ %
Тест на общий эффект: $Z = 2,62$ ($P = 0,009$)

0,01 0,1 1 10 100

В соответствии с современными международными клиническими рекомендациями [1, 2] препаратами выбора для лечения НГУ являются:

Доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки 7 дней или **азитромицин** 1 г однократно.

В качестве альтернативных представлены следующие схемы лечения:

- эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки, 7 дней;
- офлоксацин 300 мг внутрь 2 раза в сутки, 7 дней;
- левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки, 7 дней;
- рокситромицин 150 мг внутрь 2 раза в сутки, 7 дней;
- кларитромицин 250 мг внутрь 2 раза в сутки, 7 дней.

При трихомонадном уретрите рекомендуется назначение внутрь:

- метронидазола 2 г однократно либо тинидазола 2 г однократно.

Поскольку у ряда больных этиотропный агент НГУ установить не удаётся, признаки воспаления после первичной терапии могут выявляться у 20–40 % пациентов, что обычно требует проведения дополнительного лечения альтернативными антибактериальными препаратами.

Следует отметить, что современные клинические рекомендации по лечению больных НГУ не лишены недостатков. Основным из них является тот факт, что за исключением случаев трихомонадной инфекции, выбор препарата для эмпирической терапии НГУ не зависит от выявляемого возбудителя и, главным образом, основывается на его активности в отношении *Chlamydia trachomatis*.

Доксициклин и азитромицин стали препаратами первой линии, поскольку мета-анализ, опубликованный в 2002 году [4], показал сходную и достаточно высокую их эффективность при лечении больных с хламидийной инфекцией. Отметим, однако, что данный мета-анализ обобщает результаты применения рассматриваемых препаратов в лечении хламидиоза не только у мужчин с НГУ, но и у женщин с цервицитами. Данный факт делает не вполне корректной экстраполяцию его результатов на когорту мужчин с НГУ.

В связи с этим, для сравнительной оценки доксициклина и азитромицина в лечении исключительно хламидийных НГУ у мужчин, а также с целью обновления данных по клинической и микробиологической эффективности рекомендуемых режимов антибиотикотерапии, в 2008 году российскими исследователями был проведён ещё один мета-анализ [5]. Для включения в мета-анализ отбирали только проспективные рандомизи-

рованные контролируемые клинические исследования (РКИ), сравнивающие эффективность и безопасность доксициклина 100 мг, применяемого в течение 7 дней, и азитромицина, назначаемого однократно в дозе 1,0 г у мужчин с НГУ. Отбирали исследования, в которые включались только мужчины, или исследования, из которых можно вычленили данные, касающиеся мужчин.

Из 160 оригинальных печатных работ по рассматриваемой теме (статьи в журналах, абстрактных конференций, записи библиографических баз данных) было найдено 17 публикаций, описывающих потенциально подходящие для включения в мета-анализ исследования. Однако только восемь из этих работ являлись проспективными рандомизированными исследованиями и полностью соответствовали критериям включения в мета-анализ.

В результате мета-анализа было установлено, что у пациентов, получавших доксициклин, достоверно чаще отмечалась эрадикация *C. trachomatis* на 4-й неделе терапии по сравнению с пациентами, получающими азитромицин (100 и 92,5 % соответственно). Отношение шансов, рассчитанных по методу Peto для этого показателя, составило 0,15 (CI: 0,04, 0,69, $p = 0,009$) (рисунок).

По другим параметрам эффективности и безопасности, таким как эрадикация возбудителя на 2-й неделе терапии, выздоровление (клиническая эффективность на 2-й неделе), стойкий клинический ответ (эффективность на 4-й неделе), количество нежелательных реакций, статистически достоверных различий выявлено не было.

Очевидно, что появление новых антибактериальных средств расширяет возможности врача при подборе оптимальной антимикробной терапии. Так произошло при появлении азитромицина в качестве средства для лечения хламидиоза. С другой стороны, как показало рассматриваемое исследование, доксициклин, относительно недорогой и достаточно давно используемый для лечения хламидийных НГУ препарат, имеет все основания считаться препаратом выбора, поскольку имеет преимущества перед азитромицином по показателю эрадикации *C. trachomatis* на 4-й неделе с начала терапии.

Необходимо отметить, что в настоящее время на фармакологическом рынке существуют разные лекарственные формы доксициклина, содержащие разные соли этого антибиотика. Установлено, что на безопасность применения доксициклина влияют два основных фактора – лекарственная форма и особенности его химического строения. Лекарственные формы по степени повышения безопасности можно расположить следующим образом: капсулы – таблетки – растворимые таблетки; соли соответственно гидрохлорид – гиклат – кареги-

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик широкого спектра действия из группы тетрациклинов. Действует бактериостатически, подавляет синтез белка в микробной клетке путём взаимодействия с 30S субъединицей рибосом.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции дыхательных путей (фарингит, бронхит острый и, обострение хронической обструктивной болезни лёгких, трахеит, бронхопневмония, долевая пневмония, внебольничная пневмония, абсцесс лёгкого, трахеит); инфекции ЛОР-органов (отит, тонзиллит, синусит и др.); инфекции мочеполовой системы (цистит, пиелонефрит, простатит, уретрит, уретроцистит, уrogenитальный микоплазмоз, острый орхоэпидидимит; эндометрит, эндоцервицит и сальпингоофорит в составе комбинированной терапии; в т. ч. инфекции, передающиеся половым путём: уrogenитальный хламидиоз, сифилис, неосложнённая гонорея, паховая гранулёма, венерическая лимфогранулёма); инфекции ЖКТ и желчевыводящих путей (холера, иерсиниоз, холецистит, холангит, гастроэнтероколит, бациллярная и амёбная дизентерия, диарея «путешественников»); инфекции кожи и мягких тканей (включая раневые инфекции после укуса животных), тяжёлая угревая сыпь (в составе комбинированной терапии); другие заболевания. Профилактика послеоперационных гнойных осложнений.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к тетрациклинам. Возраст до 8 лет. Беремен-

ность и период лактации. Тяжёлые нарушения функции печени и/или почек. Порфирия.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Обычно продолжительность лечения составляет 5–10 дней. Внутрь, во время еды, таблетки растворяют в небольшом количестве воды (около 20 мл) с получением суспензии, можно также проглотить целиком, разделить на части или разжевать, запивая водой. Взрослым и детям старше 8 лет с массой тела более 50 кг назначают 200 мг в 1–2 приёма в первый день лечения, далее – по 100 мг ежедневно; при тяжёлых инфекциях – по 200 мг ежедневно в течение всего лечения. Детям 8–12 лет с массой тела менее 50 кг средняя суточная доза – 4 мг/кг в первый день, далее – по 2 мг/кг (в 1–2 приёма). В случае тяжёлых инфекций – в дозе 4 мг/кг в течение всего лечения. При инфекции, вызванной *S. pyogenes*, принимают не менее 10 дней. При неосложнённой гонорее (за исключением аноректальных инфекций у мужчин): взрослым – по 100 мг два раза в сутки до полного излечения (в среднем 7 дней) либо в течение одного дня назначают 600 мг – по 300 мг в приёме (второй приём через 1 ч после первого). При неосложнённых уrogenитальных инфекциях, вызванных *Chlamydia trachomatis*, цервиците, негонококковом уретрите, вызванным *Ureaplasma urealyticum*, назначают по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Разделы: Фармакокинетика, Фармакодинамика, Способ применения и дозы, Побочные действия, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

нат – моногидрат [6]. В отличие от применявшейся ранее соли гидрохлорида, доксициклин в виде моногидрата не оказывает повреждающего воздействия на слизистую оболочку пищевода и существ-

венно реже вызывает диспепсические расстройства (тошноту, рвоту, горечь во рту, изжогу, боль в эпигастрии и т. д.). Более того, доксициклина моногидрат в форме диспергируемых таблеток (Юни-

Юнидокс Солютаб®

доксициклина моногидрат, 100 мг

Когда третий не лишний!

Уникальная лекарственная форма доксициклина в виде нейтральной соли моногидрата

- Хорошо переносится и не раздражает пищевод
- Обладает максимальной биодоступностью за счет диспергируемой лекарственной формы
- Удобен и прост в применении



Признанный стандарт в лечении уrogenитальной хламидийной инфекции

докс Солютаб) имеет более высокую, чем у капсул, биодоступность действующего вещества (абсолютная биодоступность достигает 95 %).

Весьма значимой и актуальной является проблема оптимальной антибиотикотерапии нехламидийных НГУ. Наиболее часто при нехламидийных НГУ выявляются *Mycoplasma genitalium* (у 23,8 % пациентов) и *U. urealyticum* (у 18,8 %). И если НГУ, вызванные *U. urealyticum*, очень хорошо поддаются терапии препаратами первой линии (доксисицином и азитромицином), то в случае инфицирования *M. genitalium* результаты лечения указанными препаратами являются далеко не такими однозначными. Так, к примеру, в одном из недавно (2006 г.) проведённых исследований неэффективность лечения при стандартном однократном приёме азитромицина в дозировке 1 г достигала 28 % [8]. Эффективность терапии фторхинолонами уретритов, вызванных *M. genitalium*, низкая, а данные по тетрациклинам противоречивые.

Возможные пути повышения эффективности терапии заболеваний, обусловленных *M. genitalium*, представляются в использовании более длительных схем назначения азитромицина (5 дневный курс: 0,5–0,25–0,25–0,25–0,25), применении более активных в отношении данного микроорганизма макролидов (например, джозамицина) или использовании антибактериальных препаратов других групп (фторхинолоны IV поколения) [9].

Пока идёт накопление информации о роли и особенностях (чувствительность к антимикробным препаратам, методы культивирования и т. д.) разных микоплазм в развитии инфекций репродуктивных органов у мужчин, основным критерием выбора антимикробных препаратов должны быть результаты клинических исследований.

В настоящее время в России проводится открытое многоцентровое несравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности джозамицина (Вильпрафена®) в лечении НГУ у мужчин и цервицитов у женщин, вызванных *M. genitalium*. Препарат назначается в режиме 500 мг 3 раза в день, 10 дней. Оценка микробиологической эффективности (отделяемого уретры и первой порции утренней мочи) выполняется посредством двух методов амплификации нуклеиновых кислот – ПЦР и NASBA. Первые результаты исследования, опубликованные в конце 2008 г., свидетельствуют о высокой эффективности джозамицина в лечении мужчин с НГУ, вызванными *M. genitalium*: элиминация возбудителя была достигнута у 95 % пациентов [10].

Представляется очевидным, что для выработки оптимальной антимикробной терапии уретритов, вызванных микоплазмами, потребуются дальнейшее накопление и анализ данных по клинической эффективности разных схем терапии. В настоящее время это направление исследований является весьма актуальным.

Заключение

Негонококковый уретрит – весьма распространённое заболевание, в подавляющем большинстве случаев вызываемое возбудителями, передающи-

мися половым путем. В основе оптимальной терапии больных НГУ лежит точная этиологическая диагностика, а также рациональная антибиотикотерапия пациентов и их половых партнеров с учётом установленной на сегодняшний день чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам.

Данные наиболее актуального на сегодняшний день мета-анализа свидетельствуют о том, что доксициклин является наиболее эффективным и безопасным препаратом для лечения НГУ у мужчин, вызванного *Chlamydia trachomatis*. При этом важно отметить, что с точки зрения переносимости и удобства приёма предпочтение стоит отдавать доксициклину в виде соли моногидрата (Юнидокс Солютаб). Весьма актуальной представляется сегодня проблема определения оптимальных схем лечения НГУ, вызванных *Mycoplasma genitalium*, поскольку традиционно применяющиеся противохламидийные режимы терапии, в частности однократный приём азитромицина в дозе 1 г, в отношении данного возбудителя оказываются недостаточно эффективными. Джозамицин имеет высокую активность *in vitro* в отношении различных видов микоплазм, а результаты современных клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности этого макролида при НГУ, вызванном *Mycoplasma genitalium* у мужчин. Представляется перспективным дальнейшее накопление клинических данных по возможностям терапии джозамицином в рамках более крупных сравнительных рандомизированных исследований, что позволит определить место этого препарата в терапии больных НГУ.

Литература

1. CDC Recommendations on Sexually Transmitted Diseases. Published on Internet. www.cdc.gov; 2006. CDC MMWR. Recommendations and reports: Aug 4, 2006; 55/ № RR-11.
2. EAU Clinical Guidelines on management of Urinary and male genital tract infections, update 2008. http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/The Management of Male Urinary and Genital Tract Infections.pdf.
3. Greene J., Stafford E. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* among active duty male soldiers reporting to troop medical clinic for routine health care // South Med J. 2007; 100: 5: 478–481.
4. Lau C.Y., Qureshi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials // Sex Transm Dis. 2002 Sep; 29: 9: 497–502.
5. Рафальский В.В., Королев С.А. Сравнение эффективности доксициклина и азитромицина при хламидийном уретрите у мужчин: метаанализ рандомизированных исследований // Consilium Medicum. 2008; 10: 4.
6. Jaspersen D. Drug-Induced Oesophageal Disorders: Pathogenesis, Incidence, Prevention and Management // Drug Safety. 2000; 22: 3: 237–49.
7. Maeda S., Deguchi T. et al. Detection of *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* (biovar 1) and *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) in patients with non-gonococcal urethritis using polymerase chain reaction-microtiter plate hybridization // Int J Urol. 2004 Sep; 11: 9: 750–4.
8. Bradshaw C., Jensen J., Tabrizi S. et al. Azithromycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis // Emerg Infect Dis. 2006; 12: 7: 1149–1152.
9. Ross J., Jensen J. *Mycoplasma genitalium* as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing and treatment // Sex Transm. Infect. 2006; 82: 4: 269–271.
10. Бурцев О.А., Гуштин А.Е., Гомберг М.А. Клинические особенности течения и лечения уретрита у мужчин, вызванного *Mycoplasma genitalium*. 2008; 72–76.