

# Современные представления о проблеме негонококковых уретритов у мужчин

С.Н. КОЗЛОВ<sup>1</sup>, С.В. КОРОЛЕВ<sup>2</sup>, И.В. АНДРЕЕВА<sup>3</sup>, О.У. СТЕЦЮК<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра клинической фармакологии, ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации; <sup>2</sup>ООО Фонд развития эффективной медицины, Многопрофильный медицинский центр «Уромед», Тула; <sup>3</sup>НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России

## Contemporary approach to the management of non-gonococcal urethritis in men

S.N. KOZLOV, S.V. KOROLEV, I.V. ANDREEVA, O.U. STETSIOUK

Department of clinical pharmacology Smolensk State Medical Academy; Limited liability company «Foundation for the Development of Efficacious Medicine», Multidisciplinary Medical Centre «Uromed», Tula; Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical Academy

**В статье освещены современные представления о проблеме негонококковых уретритов у мужчин, этиологии, патогенезе, методах диагностики, контроля излеченности и лечения негонококковых уретритов.**

*Ключевые слова:* уретрит, негонококковые уретриты (НГУ), диагностика, лечение.

**The authors consider contemporary approach to the management of non-gonococcal urethritis in men with special reference to etiology, diagnostics and treatment.**

*Key words:* urethritis, non-gonococcal urethritis (NGU), diagnostics, treatment.

Уретрит — воспаление слизистой оболочки мочеиспускательного канала (уретры). Несмотря на то что к возникновению уретрита могут приводить разные как инфекционные, так и неинфекционные причины, термин «уретрит» обычно используют при воспалениях уретры, вызванных инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) [1]. Как правило, уретриты в зависимости от этиологии подразделяют на гонококковые и негонококковые (НГУ).

Проблема НГУ была поднята более 100 лет назад. Так, первое сообщение в литературе о неспецифическом уретрите у мужчин датируется 1886 г. [2]. Впервые термин НГУ для обозначения случаев воспаления уретры, вызванных не гонококками, был предложен на симпозиуме, посвященном данной проблеме, который проводился Международным союзом по борьбе с венерическими заболеваниями и трепонематозами (The International Union against the Venereal Diseases and Treponematoses) в Монте-Карло (Монако) в сентябре 1954 г. [3]. До этого происхождение любого уретрита считали гонококковым, а случаи отсутствия в материале из уретры го-

нококка объясняли диагностическими трудностями. Подводя итоги данного симпозиума, эксперты обратились во Всемирную организацию здравоохранения с просьбой рассмотреть возможность пересмотра международной медицинской терминологии и включить в нее термин НГУ. В настоящее время в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version, 2007) присутствуют различные нозологические формы гонококковой (код A54) и хламидийной (код A56) инфекции, а также такие отдельные нозологические формы, как «неспецифический уретрит» (код 34.1) и «другие уретриты» (код 34.2).

### Эпидемиология

Гонококковые уретриты и НГУ составляют более половины всех случаев ИППП [4]. НГУ является широко распространенным заболеванием как в мире, так и в России. В мире ежегодно регистрируют 89 млн новых случаев НГУ [1], в США — 4—8 млн случаев [5]. Заболеваемость НГУ как в мире в целом,

так и в отдельных странах (США, Великобритания) значительно превысила заболеваемость гонококковым уретритом, что обусловлено не только действительным ростом числа уретритов, вызываемых микроорганизмами, отличающимися от *Neisseria gonorrhoeae*, но и повышением качества лабораторных методов идентификации различных инфекционных агентов [6, 7]. Так, в Великобритании за период 1998—2000 г. у мужчин в общей практике частота гонореи составила 1,3 на 100 тыс., хламидийной инфекции — 5,0 на 100 тыс., а неспецифических уретритов и выделений из уретры — 210,3 на 100 тыс. [8]. При анализе распространенности этих заболеваний, по данным клиник, занимающихся проблемами мочеполовой системы, оказалось, что гонорея у мужчин регистрировалась с частотой 42 на 100 тыс., хламидийная инфекция — 90,2 на 100 тыс., а неспецифические уретриты и выделения из уретры — 217,3 на 100 тыс. [8].

Согласно официальным статистическим данным [9], в России заболеваемость урогенитальной хламидийной инфекцией составила 97,4 на 100 тыс. в 2006 г. и 91,1 на 100 тыс. — в 2007 г., при этом в ряде областей показатели приближались к значениям 200—250 на 100 тыс. Кроме того, в Российской Федерации выявляется около 350 тыс. случаев НГУ ежегодно, однако показатели заболеваемости как хламидийной инфекцией, так и НГУ, явно занижены ввиду недостаточной регистрации инфекций во многих коммерческих клиниках, с одной стороны, и высокой распространенности самолечения, — с другой [7, 10, 11].

### Этиология

Диагноз НГУ устанавливается в том случае, если у пациента имеются клинические симптомы уретрита и при микроскопии мазка из уретры, окрашенного по Граму, выявляются признаки воспаления, но при этом не определяются внутриклеточно расположенные грамотрицательные диплококки и трихомонады [12]. НГУ у мужчин могут быть вызваны самыми разнообразными возбудителями. Преобладающая роль принадлежит, без сомнения, *Chlamydia trachomatis* — от 15 до 55% всех случаев НГУ (в среднем 40%), при этом частота обнаружения данного патогена при НГУ уменьшается с возрастом [7, 12]. Достаточно часто при НГУ определяются *Mycoplasma genitalium* (12—25%), *Ureaplasma urealyticum* (10—20%), реже — другие патогены (*Mycoplasma hominis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus vaginalis*, *Pseudomonas* spp., *Trichomonas vaginalis*, вирус простого герпеса и аденовирусы) [13—20]. Примерно у 20—30% больных причину НГУ установить не удастся. Пик заболеваемости НГУ как хламидийной, так и другой этиологии, приходится на конец второго—начало третьего десятилетия жизни [7].

### *Chlamydia trachomatis*

*Chlamydia trachomatis* — первый представитель обширной группы микроорганизмов, объединенных в порядок *Chlamydiales*. Вид *C. trachomatis* объединяет микроорганизмы, вызывающие заболевания, главным образом, у человека [21]. Патогенные для человека *C. trachomatis* разделены на три биовара — возбудители венерической лимфогранулемы, возбудители гиперэндемической трахомы, возбудители спорадических заболеваний глаз (паратрахома, конъюнктивит с включениями у новорожденных и взрослых) и урогенитального хламидиоза (НГУ, цервициты, сальпингиты, проктиты, простатиты, эпидидимиты, пневмонии новорожденных) [21]. Наибольшее значение приобрели урогенитальные хламидийные инфекции, относящиеся к ИППП [22].

### Семейство *Mycoplasmataceae*

Микоплазмы и уреоплазмы являются самыми мелкими свободно живущими прокариотами [23]. Они принадлежат к семейству *Mycoplasmataceae*, входящему в класс *Mycoplasmatales*, поэтому фактически оба микроорганизма являются микоплазмами. Семейство *Mycoplasmataceae* разделяется на два рода — *Mycoplasma* и *Ureaplasma*.

В настоящее время общепризнана этиологическая роль трех основных видов микоплазм в патогенезе инфекций мочеполовых путей у человека — *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, причем последние два возбудителя также могут быть причиной проблем со стороны репродуктивного тракта и инфекций у новорожденных [23—26]. Роль ряда других микоплазм в инфекционной патологии человека не столь очевидна.

*M. genitalium* была впервые выделена у мужчины с клинической картиной НГУ в 1980 г. [27]. Изучение роли *M. genitalium* в этиологии заболеваний урогенитального тракта человека было в значительной степени затруднено, поскольку процесс культурального исследования для выделения данного микроорганизма является крайне сложным. Появление полимеразной цепной реакции (ПЦР) значительно расширило диагностические возможности при НГУ. После широкого внедрения этого метода диагностики получены доказательства роли *M. genitalium* в этиологии НГУ у мужчин, а также цервицита и эндометрита у женщин. Кроме того, был подтвержден половой путь передачи *M. genitalium* у гетеросексуальных партнеров [28].

За последние 10 лет опубликовано достаточно много работ, в которых изучалась роль *M. genitalium* в этиологии НГУ: один метаанализ, выполненный J. Jensen [29], два рандомизированных контролируемых исследования [30, 31], 7 исследований типа «случай—контроль» и пять исследований серии случаев НГУ.

По результатам метаанализа [30], частота выделения *M. genitalium* у пациентов с нехламидийным НГУ варьирует от 18,4 до 45,5%. В табл. 1 приведены данные ряда исследований о частоте выделения *M. genitalium* у пациентов с клинической картиной уретрита. Оказалось, что бессимптомное носительство *M. genitalium* наблюдается редко.

*U. urealyticum* была впервые выделена в 1954 г. у пациента с НГУ [40], а название микроорганизма обусловлено его способностью гидролизовать мочевины с образованием аммиака, т.е. уреазной активностью. В ряде исследований (см. табл. 1) получены доказательства этиологической роли *U. urealyticum* в развитии острого НГУ: по разным данным уреоплазмы выявляются примерно в 10—30% случаев заболевания [41]. Необходимо отметить, что с момента идентификации двух разных биоваров *U. urealyticum* (биовар 1 — *U. parvum* и биовар 2 — *U. urealyticum*), обнаружено, что биовар 2 (*U. urealyticum*) достоверно чаще встречается при урогенитальных инфекциях с клиническими проявлениями, чем биовар 1 (вид *U. parvum*) [42].

В то же время, согласно результатам других исследований [20], микроорганизмы рода *Ureaplasma* spp. и *M. hominis* могут обнаруживаться в нижних отделах урогенитального тракта у 30—40% здоровых сексуально активных молодых людей.

При изучении влияния *M. hominis* на состояние сперматогенеза (подвижность сперматозоидов, плотность спермы, морфология) у 234 пациентов установлено, что, несмотря на высокую (13,3%) частоту обнаружения этих микроорганизмов, они не оказывают отрицательного влияния на характеристики спермы, а, следовательно, и на фертильность мужчин [43].

#### Современные подходы к диагностике НГУ

Согласно рекомендациям по лечению ИППП [20, 44], разработанным Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (2010 г.), а также Европейскому руководству по ведению пациентов с НГУ (2009 г.), все пациенты с клинической картиной уретрита должны обследоваться для выявления гонококковой и хламидийной этиологии заболевания.

Для установления диагноза острого уретрита необходимо наличие следующих признаков:

1) гнойные или слизисто-гнойные выделения из уретры;

2) не менее пяти полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) в поле зрения при большом ( $\times 1000$ ) увеличении в мазке из уретры, окрашенной по Граму (микроскопия мазка по Граму является предпочтительным, быстрым, высокочувствительным и специфичным диагностическим тестом для установления диагноза как уретрита, так и именно гонококковой этиологии заболевания — наличие грам-

отрицательных внутриклеточных диплококков, расположенных внутри или вне ПМЯЛ или эпителиальных клеток, в окрашенном по Граму мазке подтверждает диагноз «гонококковый уретрит») [16] и/или;

3) положительный лейкоцитарный эстеразный тест с использованием первой порции мочи или микроскопическое исследование первой порции мочи (образец центрифугируют и окрашивают по Граму, диагноз уретрита устанавливается при наличии не менее 10 ПМЯЛ в поле зрения при большом увеличении) [44].

При наличии явных выделений из уретры исследование мазка из уретры является более предпочтительным методом диагностики уретрита, чем анализ первой порции мочи: в мазке можно обнаружить диплококки и другие морфотипы бактерий, кроме того, в большинстве случаев при микроскопии мазка можно выявить повышенное количество ПМЯЛ [20].

Обследование на *N. gonorrhoeae* должно проводиться либо путем культурального исследования мазка из уретры, либо с использованием теста, основанного на амплификации нуклеиновых кислот [20, 44].

Для идентификации *C. trachomatis* рекомендуется использовать методы амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР-диагностику) [20, 44—47]. В перечне возможных методик также имеется культуральное исследование, которое является «золотым стандартом» по специфичности, однако вследствие низкой чувствительности (40—60%), трудоемкости, длительности технологического процесса культивирования хламидий использование его в рутинной практике имеет существенные ограничения [45].

Метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) отличается высокой степенью субъективной оценки результатов и низкой воспроизводимостью. Чувствительность и специфичность метода составляют 60—80%, причем она зависит от качества материала и квалификации персонала [47].

Иммуноферментный анализ (или определение антихламидийных антител в сыворотке крови) является наименее чувствительным и специфичным методом диагностики *C. trachomatis* по сравнению с перечисленными 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 НГУ, Руководством «Урогенитальные инфекции», изданным Европейской урологической ассоциацией, клиническими рекомендациями «Хламидийная инфекция», разработанными Российским обществом дерматовенерологов, и в Проекте российского националь-

Таблица 1. Частота выявления различных микроорганизмов при НГУ у мужчин

Автор, год исследования	Число и характеристика пациентов	Выделенные патогены, частота выделения	Комментарии
Gambini D. и соавт., 2000 [32]	176 с симптомами уретрита и 23 без таковых (контрольная группа)	При НГУ <i>M. genitalium</i> в виде монопатогена выделялась у 14,0% пациентов, в сочетании с <i>S. trachomatis</i> и/или с <i>U. urealyticum</i> у 15,1% пациентов и только у 1 (4,3%) пациента — без симптомов уретрита	У всех <i>M. genitalium</i> -позитивных пациентов с НГУ на фоне антибактериальной терапии симптомы заболевания купировались и отмечена эрадикация <i>M. genitalium</i>
Мелл Л. и соавт., 2002 [33]	97 с симптомами уретрита и 184 без таковых (контрольная группа). У 32 с симптомами уретрита и у 142 без симптомов уретрита (контрольная группа) получены отрицательные результаты обследования на наличие <i>S. trachomatis</i> и <i>N. gonorrhoeae</i>	У мужчин с гонококковым и хламидийным уретритом <i>M. genitalium</i> выделялась у 14 и 35% пациентов соответственно. У мужчин с нехламидийным НГУ и у пациентов контрольной группы <i>M. genitalium</i> выделялась в 25 и 7% случаев соответственно ( $p=0,006$ )	Пациенты с хламидийным уретритом или уретритом, вызванным <i>M. genitalium</i> , были моложе и отмечали менее интенсивные симптомы по сравнению с пациентами с гонококковым уретритом
Salari M. и соавт., 2003 [34]	125 с НГУ и 125 здоровых лиц (контрольная группа)	Частота выделения <i>U. urealyticum</i> у пациентов с НГУ и у мужчин контрольной группы составила 19,2 и 7,2%, <i>M. genitalium</i> — 7,2 и 0,8%, <i>M. hominis</i> — 2,4 и 1,6% соответственно	Статистически достоверные отличия получены между группой пациентов с НГУ и здоровыми лицами в отношении частоты выделения <i>U. urealyticum</i> и <i>M. genitalium</i> , но не <i>M. hominis</i>
Gübelin Harcha W. и соавт., 2006 [35]	23 с НГУ	<i>M. genitalium</i> выделялась в 13% случаев нехламидийного НГУ	
Zdrowowska-Stefanow B. и соавт., 2006 [36]	390 с уретритом и его осложнениями	Частота выделения <i>U. urealyticum</i> у пациентов с уретритом составила 14,6%, <i>M. hominis</i> — 1%	Наиболее частые симптомы у пациентов с уретритом, вызванным <i>U. urealyticum</i> , включали дизурические расстройства, боль в нижних отделах живота и выделения из уретры. <i>U. urealyticum</i> чаще выявлялась у мужчин в возрасте 30–39 лет (35,1%) с диагностированным эпидидимитом (29,2%)
Bradshaw C.S. и соавт., 2006 [18]	329 с НГУ	<i>S. trachomatis</i> выделялась в 20% случаев, <i>M. genitalium</i> — в 9%, аденовирусы — в 4% и вирус герпеса 1-го типа — в 2% случаев	<i>U. urealyticum</i> , <i>U. parvum</i> и <i>G. vaginalis</i> выделялись очень редко
Tiodorović J. и соавт., 2007 [37]	200 с НГУ и 60 без симптомов уретрита (контрольная группа)	<i>S. trachomatis</i> выделялась у мужчин с НГУ в 8% случаев в виде монопатогена и в 43% случаев — в комбинации с микоплазмами и/или другими микроорганизмами. <i>U. urealyticum</i> обнаруживалась у мужчин с НГУ с частотой 30,2% одновременно с <i>S. trachomatis</i> и в 36% случаев без <i>S. trachomatis</i>	Большинство пациентов с НГУ имеют смешанную этиологию заболевания
Taylor-Robinson D. и соавт., 2009 [38]	172 мужчины, обратившиеся за медицинской помощью в клиники Московской области	При гонококковом и хламидийном уретрите <i>M. genitalium</i> выделялась у 22 и 21% пациентов соответственно. <i>M. genitalium</i> в виде монопатогена выделялась у 28,1% мужчин с симптомами уретрита, не инфицированных гонококками и хламидиями, и у 10% мужчин без признаков уретрита	
Schwebke J.R. и соавт., 2011 [39]	350 с НГУ	<i>S. trachomatis</i> выделялась в 43% случаев, <i>M. genitalium</i> — в 21%, <i>T. vaginalis</i> — в 13% случаев, в 29% случаев не идентифицированы один патоген	

ного стандарта «Хламидийная инфекция. Неосложненная форма») для использования в диагностике урогенитальной хламидийной инфекции [16, 20, 44–47].

В связи с этим в учреждениях практического здравоохранения следует отдавать предпочтение молекулярно-биологическим методам диагностики хламидийной инфекции [45, 47]. Поскольку во многих исследованиях продемонстрировано превосходство методов амплификации нуклеиновых кислот над всеми остальными методиками исследования при урогенитальной хламидийной инфекции [48], 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* [44, 46, 47].

### Проблемные моменты в этиологии и диагностике

В отношении НГУ имеется ряд невыясненных моментов. Отмечается значительное число ошибок при анализе и интерпретации результатов микроскопии мазков из уретры и подсчете количества ПМЯЛ как при исследованиях разными лаборантами, так и при повторном анализе одним и тем же лаборантом. Особенно это касается случаев уретрита с незначительно выраженной воспалительной реакцией [49, 50]. У многих мужчин с уретритом не выявляется ни один из известных патогенов [30, 51–53]. Примерно у 1/3 мужчин, инфицированных *C. trachomatis* или *M. genitalium*, не отмечается увеличения числа ПМЯЛ [52, 54–58]. Чувствительность микроскопического исследования мазка из уретры (не менее 5 ПМЯЛ) значительно выше при наличии явных выделений из уретры; кроме того, различия в чувствительности исследования зависят от исследуемой популяции и техники взятия материала. При наличии явных выделений из уретры частота обнаружения *C. trachomatis* или *M. genitalium* достигает 50% [52, 55, 57]. При обследовании половых партнеров пациентов с неспецифическим уретритом неустановленной этиологии в 3–20% случаев выявляется бессимптомная инфекция *C. trachomatis* или *M. genitalium* [52, 59–62].

### Современные подходы к терапии НГУ у мужчин

В соответствии с современными международными рекомендациями по ведению пациентов с НГУ (т.е. при уретрите, имеющем хламидийную, микоплазменную, уреаплазменную или смешанную этиологию), основные режимы терапии включают использование азитромицина в дозе 1 г однократно внутрь или доксициклина по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, альтернативные режимы предусматривают назначение эритромицина, офлоксацина,

Таблица 2. Современные международные рекомендации по выбору антимикробных препаратов для терапии НГУ

Европейское руководство по ведению пациентов с негонококковым уретритом (2009 г.) [20]	Рекомендации по лечению заболеваний, передаваемых половым путем, Центров по контролю и профилактике заболеваний США (2010 г.) [44]	Руководство Европейской урологической ассоциации «Урогенитальные инфекции» (2010 г.) [16]	Европейское руководство по ведению пациентов с инфекцией, вызванной <i>C. trachomatis</i> (2010 г.) [46]
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эритромицин 500 мг 2 раза в сутки 14 дней</li> <li>или</li> <li>• Офлоксацин 200 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки 7 дней</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Азитромицин 1 г внутрь однократно</li> <li>или</li> <li>• Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней</li> </ul>	<p><b>Основные режимы терапии</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки в сутки 7 дней</li> <li>или</li> <li>• Эритромицин 800 мг 4 раза в сутки 7 дней</li> <li>или</li> <li>• Офлоксацин 300 мг 2 раза в сутки 7 дней</li> <li>или</li> <li>• Левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки 7 дней</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней</li> <li>• Курс лечения другим макролидом в соответствующих дозировках</li> </ul>
		<p><b>Альтернативные режимы терапии</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки в сутки 7 дней</li> <li>или</li> <li>• Эритромицин 800 мг 4 раза в сутки 7 дней</li> <li>или</li> <li>• Офлоксацин 300 мг 2 раза в сутки 7 дней</li> <li>или</li> <li>• Левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки 7 дней</li> </ul>	

**Таблица 3. Современные Российские рекомендации по выбору антимикробных препаратов для терапии НГУ**

Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов «Хламидийная инфекция» (2008 г.) [47]	Проект Российского национального стандарта «Хламидийная инфекция. Неосложненная форма» (2008 г.) [45]
<p>Препараты выбора</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или</li> <li>• Азитромицин 1,0 г внутрь однократно или</li> <li>• Джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки 7 дней</li> </ul> <p>Альтернативные препараты</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Офлоксацин 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или</li> <li>• Левофлоксацин 500 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7 дней или</li> <li>• Рокситромицин 150 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или</li> <li>• Эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 дней</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Азитромицин 1 г внутрь однократно или</li> <li>• Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки 7 дней или</li> <li>• Офлоксацин 200 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки 7 дней или</li> <li>• Джозамицин 500 мг 3 раза в сутки 7 дней или</li> <li>• Эритромицина основание 500 мг 4 раза в сутки 7 дней или</li> <li>• Эритромицина основание 250 мг 4 раза в сутки 14 дней</li> </ul>

**Таблица 4. Схемы лечения урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных *M. genitalium*, *U. urealyticum* и *M. hominis* (Российские рекомендации) [63]**

Урогенитальные инфекции, вызванные <i>M. genitalium</i>	Урогенитальные инфекции, вызванные <i>U. urealyticum</i> и <i>M. hominis</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней или</li> <li>• Джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней или</li> <li>• Азитромицин по 500 мг внутрь в 1-й день, далее по 250 мг/сут в течение 4 дней</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней или</li> <li>• Джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней</li> </ul>

*Примечание.* В некоторых случаях в зависимости от степени клинических проявлений воспалительных процессов мочеполовых органов, результатов лабораторных и инструментальных исследований, оценки степени риска предстоящих оперативных или инвазивных вмешательств длительность курса терапии может быть увеличена до 14 дней.

левофлоксацина, джозамицина в соответствующих дозировках длительностью 7 дней (табл. 2). Выбор варианта лечения НГУ определяется его доступностью — все перечисленные режимы обладают приемлемой эффективностью.

Аналогичные препараты, режимы дозирования и длительность применения указаны в Российских рекомендациях по ведению пациентов с хламидийной инфекцией нижнего отдела мочеполовой системы (табл. 3).

Кроме того, в России изданы отдельные клинические рекомендации по ведению пациентов с урогенитальными инфекционными заболеваниями, вызванными генитальными микоплазмами, в соответствии с которыми выявление *M. genitalium* у пациента или его полового партнера является показанием для назначения антибактериальной терапии [63] (табл. 4).

При выявлении *M. hominis* и *U. urealyticum* у мужчин показаниями для назначения антибактериальной терапии являются:

— наличие инфекционно-воспалительных процессов в мочеполовых и других органах и выявление *M. hominis* и *U. urealyticum* в количестве более 10<sup>4</sup> КОЕ/мл при отсутствии других возбудителей;

— предстоящие оперативные или инвазивные лечебно-диагностические манипуляции в области мочеполовых органов и выявление *M. hominis* и *U. urealyticum* в количестве более 10<sup>4</sup> КОЕ/мл [63].

Принципиальными отличиями российских схем лечения являются:

1) включение 16-членного макролида джозамицина в перечень препаратов выбора как при хламидийной инфекции, так и при инфекциях, вызванных генитальными микоплазмами и уреоплазмами. Джозамицин отсутствует в Европейском руководстве по ведению пациентов с НГУ, в Руководстве по урогенитальным инфекциям, изданном Европейской урологической ассоциацией, и в Рекомендациях по лечению заболеваний, передаваемым половым путем, Центров по контролю и профилактике заболеваний США (препарат не зарегистрирован в США), а в Европейском руководстве по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis*, джозамицин указан в качестве альтернативного препарата;

2) рекомендации по более длительному лечению урогенитальных инфекций, вызванных *M. genitalium*, *U. urealyticum* и *M. hominis* (5-дневный курс азитромицина, 10-дневные курсы доксициклина и джозамицина и в ряде случаев увеличение длительности

терапии до 14 дней), в то время как в Европейском руководстве по ведению пациентов с НГУ, в Руководстве по урогенитальным инфекциям, изданном Европейской урологической ассоциацией, и в Рекомендациях по лечению заболеваний, передаваемым половым путем, Центров по контролю и профилактике заболеваний США указана единая длительность лечения для НГУ (азитромицин 1 г однократно, длительность применения других антибиотиков не превышает 7 дней).

В базе данных Национальной медицинской библиотеки США MEDLINE по ключевым терминам («Josamycin» [Mesh] AND «Chlamydia trachomatis» [Mesh]) найдено 8 публикаций, из которых 6 статей в той или иной степени посвящены применению джозамицина у женщин с урогенитальной хламидийной и/или микоплазменной инфекцией [64–69], одна публикация — использованию джозамицина у детей старше 1 года с хламидийной инфекцией [70], и только в одном неконтролируемом исследовании, проведенном в России, джозамицин назначался в дозе 500 мг 2 раза в сутки на протяжении 15 дней 30 мужчинам с «хронической» хламидийной инфекцией, ранее неэффективно пролеченной антибиотиками, и продемонстрировал эффективность 96,5% [71].

При проведении поиска в MEDLINE по ключевым словам («Josamycin» [Mesh] AND «Mycoplasma genitalium» [Mesh]) AND «Urethritis» [Mesh], («Josamycin» [Mesh] AND «Mycoplasma hominis» [Mesh]) AND «Urethritis» [Mesh], («Josamycin» [Mesh] AND «Ureaplasma urealyticum» [Mesh]) AND «Urethritis» [Mesh], («Josamycin» [Mesh] AND «Mycoplasma genitalium» [Mesh]) публикаций найдено не было. При проведении поиска по терминам («Josamycin» [Mesh] AND «Ureaplasma urealyticum» [Mesh]) обнаружено 5 публикаций, причем 4 посвящены исследованиям *in vitro* чувствительности штаммов микоплазм (*U. urealyticum* и *M. hominis*) к антибиотикам [72–75] и одна — исходам лечения джозамицином очень глубоко недоношенных новорожденных при колонизации дыхательных путей микоплазмами и уреоплазмами [76]. При поиске по терминам («Josamycin» [Mesh] AND «Mycoplasma hominis» [Mesh]), кроме уже упомянутых трех публикаций [74–76], найдены еще три: 2 из них посвящены определению резистентности микоплазм к макролидам [77, 78], причем в российской публикации из 48 протестированных штаммов *M. hominis*, выделенных у пациенток с бактериальным вагинозом, 48% были резистентны к джозамицину [78]. В единственной ранее упомянутой публикации 1998 г. с участием 30 женщин с инфекцией, вызванной *C. trachomatis* и/или *M. hominis*, продемонстрирована одинаковая клиническая эффективность 14-дневного курса лечения рокитамицином и джозамицином (93%) при хламидийной и микоплазменной инфекции [65].

Таким образом, в настоящее время нет достаточной доказательной базы, свидетельствующей об эффективности джозамицина при лечении урогенитальных инфекций, вызванных как хламидиями, так и микоплазмами и уреоплазмами.

Что касается длительности назначения антибиотиков, то в Европейском руководстве по ведению пациентов с НГУ указано, что терапия однократной дозой азитромицина имеет преимущество в отношении улучшения комплаентности, а по данным клинических исследований [20], эффективность азитромицина и доксициклина при НГУ эквивалентна (за исключением случаев инфекции, вызванной *M. genitalium*). Результаты исследований [28, 79] свидетельствуют о том, что инфекции, вызванные *M. genitalium*, у мужчин предпочтительнее лечить азитромицином, а не доксициклином, который во многих случаях не вызывает эрадикации данного возбудителя. Так, по данным контролируемого клинического исследования [80], проведенного у 152 мужчин с НГУ, вызванным *M. genitalium*, оказалось, что после первоначального курса лечения при использовании азитромицина в дозе 1 г однократно и доксициклина 100 мг 2 раза в сутки в течение 9 дней частота эрадикации составила 85 и 17% соответственно. Пациентам с неэффективностью эрадикации при первоначальном применении доксициклина назначался азитромицин в дозе 500 мг 1 раз в сутки в 1-й день, затем — по 250 мг 1 раз в сутки на протяжении 4 дней, а пациенты с первоначальной неэффективностью азитромицина получали доксициклин 100 мг 2 раза в сутки в течение 15 дней. Как оказалось, 5-дневный курс лечения азитромицином способствовал эрадикации *M. genitalium* у 96% мужчин, в то время как применение доксициклина на протяжении 15 дней было неэффективным.

Кроме того, бывают ситуации, когда при наличии клинических и лабораторных признаков уретрита не выявляется ни один из обычно определяемых патогенов. Для такого рода пациентов оптимальная антимикробная терапия не разработана. В исследовании, проведенном в Японии [81], оценивали эффективность азитромицина, назначаемого в дозе 1 г однократно, при лечении 38 мужчин с НГУ, у которых при исследовании первой порции мочи не были обнаружены *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. parvum* и *U. urealyticum*. После лечения симптомы и признаки уретрита отсутствовали у 84,2% пациентов, что сопоставимо с ранее опубликованными данными об эффективности 7-дневных курсов левофлоксацина, гатифлоксацина, миноциклина или кларитромицина. Таким образом, однократный прием азитромицина в дозе 1 г эффективен не только при лечении НГУ, вызванного специфичным патогеном, но и при лечении нехламидийного немикоплазменного неуреоплазменного НГУ.

## Подходы к оценке эффективности и исходы терапии НГУ

В соответствии с рекомендациями CDC пациентам с неосложненной хламидийной инфекцией, получившим один из рекомендуемых режимов лечения, рутинное проведение визита оценки излеченности (т.е. повторное обследование через 3–4 нед после завершения терапии) не рекомендуется, за исключением случаев персистенции симптомов заболевания, предполагаемой некомплаентности пациента в отношении назначенного лечения или возможного реинфицирования [44]. Однако поскольку у мужчин с подтвержденной хламидийной инфекцией отмечается высокая частота реинфицирования в течение 6 мес после лечения [82, 83], повторное обследование всех мужчин, у которых была диагностирована хламидийная инфекция, рекомендуется через 3–6 мес после лечения, независимо от того, уверены ли пациенты в лечении их сексуальных партнеров [44].

Европейское руководство по ведению пациентов с НГУ [20] придерживается аналогичной тактики. Контроль эффективности терапии необходимо провести через 2–3 нед, 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 [20].

В Европейском руководстве по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis*, отмечено, что проводить оценку излеченности не рекомендуется, поскольку в течение 4–6 нед после завершения лечения результаты метода амплификации нуклеиновых кислот могут оставаться положительными [46]. Но в связи с тем, что перенесенная хламидийная инфекция является фактором риска инфицирования ИППП в будущем, целесообразно провести контрольное обследование через 3 мес [44, 84].

В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов «Хламидийная инфекция» установление клинико-микробиологических критериев излеченности хламидийной инфекции проводится через 14 (культуральным методом) или 28 дней (методами ПЦР, ПИФ) после окончания лечения [47].

## Возможные причины неэффективности антибактериальной терапии острого НГУ

При терапии инфекций, вызванных *M. genitalium*, и макролидами, и тетрациклинами, и фторхинолонами описаны случаи клинической и/или микро-

биологической неэффективности [14, 18, 32, 85–87], что может приводить к хроническому или рецидивирующему течению урогенитальной инфекции [14, 79, 87–89]. Как упоминалось выше, *M. genitalium* может быть причиной развития рецидивирующего НГУ [14, 79], а применяющиеся в настоящее время режимы терапии (в частности, доксициклином) не всегда обеспечивают эрадикацию данного микроорганизма [79, 80, 85, 90].

В исследовании S. Maeda и соавт. [87] 72 мужчины с НГУ были пролечены левофлоксацином. До и после лечения оценивались симптомы заболевания, и первая порция мочи исследовалась на *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* и *M. hominis* с использованием ПЦР. У 6 из 45 мужчин с отсутствием симптомов и признаков воспаления после лечения НГУ рецидивировал. Из 6 пациентов у 5 человек *M. genitalium* обнаруживалась как до лечения, так и после окончания терапии. После повторного курса лечения рецидива НГУ у 1 мужчины еще определялась микоплазма в первой порции мочи и в последующем отмечался рецидив заболевания [87].

В рандомизированном исследовании, проведенном у 398 мужчин с уретритом, терапия азитромицином в дозе 1 г однократно и лечение доксициклином в дозе 100 мг в течение 7 дней оказались неэффективными в 16 и в 64% случаев соответственно у пациентов, явившихся на контрольный осмотр [91]. Кроме того, при подобных инфекциях выделяются штаммы *M. genitalium* со сниженной чувствительностью *in vitro* к тетрациклинам [92, 94] и макролидам [93].

Аналогично были выделены штаммы *Ureaplasma* spp., резистентные к тетрациклинам [95–97], за счет наличия гена *tetM*, кодирующего белок, связывающийся с рибосомами и защищающий их от действия антибиотиков данной группы [98–101]. Не исключено, что частота резистентности к тетрациклинам у штаммов *Ureaplasma* spp. имеет значительные географические различия, а также может приводить к неэффективности терапии тетрациклинами инфекций, обусловленных уреаплазмами.

## Персистирующий/рецидивирующий НГУ

Кроме роли *M. genitalium* в этиологии острых НГУ, этот микроорганизм может быть причиной хронических и рецидивирующих уретритов в 20–40% случаев [14, 79]. Кроме того, были высказаны предположения о роли *U. urealyticum* в развитии хронического НГУ [14].

В настоящее время экспертам не удалось прийти к единому мнению, как в отношении диагностики, так и в отношении рационального ведения пациентов с персистирующим/рецидивирующим НГУ. Под персистирующим или рецидивирующим уретритом обычно понимают наличие симптомов уретрита через 30–90 дней после лечения острого НГУ [14]. По



данным разных исследований [14], это состояние отмечается у 10–20% пациентов.

Повторные курсы антибактериальной терапии следует назначать только тем пациентам с персистирующей/рецидивирующей урогенитальной инфекцией, у которых выявляются явные симптомы или признаки инфекции при осмотре и обследовании [20]. При подозрении на некомплаентность пациента в отношении рекомендованного режима терапии или в случае повторного заражения от непролеченного полового партнера необходимо еще раз провести первоначально назначенное лечение [44]. В случае подтвержденной комплаентности назначенному лечению и отсутствия вероятности повторного заражения от непролеченного полового партнера, согласно Рекомендациям CDC, следует назначить противопротозойные препараты (метронидазол или тинидазол) в комбинации с азитромицином (табл. 5) [44]. Эти рекомендации согласуются с режимами терапии персистирующего/рецидивирующего НГУ, предложенными Европейским руководством по ведению пациентов с НГУ, т.е. все назначенные препараты должны проявлять высокую активность против *M. genitalium* [88] и *T. vaginalis* (в регионах с высокой распространенностью данного возбудителя; см. табл. 5) [20].

При неэффективности терапии тетрациклинами рекомендуется лечение альтернативным антибиотиком, обычно макролидом (азитромицином или эритромицином) в связи с тем, что персистенция симптомов уретрита может быть обусловлена заболеванием, вызванным резистентными к доксициклину штаммами *U. urealyticum* или *M. genitalium* [20, 95]. Еще одним эффективным препаратом в данном случае может быть моксифлоксацин [20].

Рекомендуемые схемы включают назначение азитромицина 1 раз в сутки: 500 мг в 1-й день, затем — по 250 мг в течение четырех последующих дней, либо эритромицина по 500 мг 4 раза в сутки в течение 3 нед, либо моксифлоксацина 400 мг 1 раз в сутки в течение 7–10 дней [20]. Исследования, в которых бы сравнивали эффективность этих трех режимов терапии, не проводились. Кроме того, ситуация

может значительно отличаться в разных регионах в зависимости от распространенности резистентности *M. genitalium* к тетрациклинам и макролидам.

Следует отметить, что адекватные клинические исследования, посвященные проблеме персистирующих или рецидивирующих урогенитальных инфекций, практически отсутствуют. Приведенные выше рекомендации основаны на результатах двух небольших открытых исследований, показавших, что терапия азитромицином в дозе 500 мг в 1-й день лечения и по 250 мг/сут в течение 4 последующих дней или терапия моксифлоксацином по 400 мг/сут в течение 10 дней обеспечивали излечение всех пациентов с уретритом [18, 79]. В одном ретроспективном исследовании было отмечено, что клиническая эффективность азитромицина при НГУ составляет 79% (при этом 1 г однократно так же эффективен, как и 5-дневный курс терапии), а моксифлоксацина (400 мг/сут в течение 7 дней) — 100% [30]. Единственное рандомизированное клиническое исследование, проведенное у пациентов с хроническим НГУ, продемонстрировало, что терапия эритромицином в течение 3 нед более эффективна, чем применение плацебо [102].

В целом эксперты не рекомендуют назначать макролиды для повторного курса лечения пациентов с НГУ, которые уже получали антибиотики этого класса ранее. Учитывая возможный риск возникновения резистентности после приема однократной дозы азитромицина, некоторые эксперты рекомендуют 5-дневный курс терапии данным антибиотиком при лечении инфекции, обусловленной *M. genitalium*. При назначении моксифлоксацина следует учитывать возможность развития тяжелых гепатотоксических реакций и синдрома Стивенса—Джонсона у небольшого числа пациентов [103].

### Заключение

НГУ как в мире, так и в России, является широко распространенным инфекционным заболеванием. Кроме *S. trachomatis*, при данном заболевании в качестве этиологических агентов могут выступать *Mycobacterium*

**Таблица 5. Тактика ведения пациентов с персистирующим/рецидивирующим НГУ**

Европейское руководство по ведению пациентов с негонококковым уретритом (2009 г.) [20]	Рекомендации по лечению заболеваний, передаваемым половым путем, Центров по контролю и профилактике заболеваний США (2010 г.) [44]
<b>Основные режимы терапии</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Азитромицин 1 раз в сутки: 500 мг в 1-й день, затем по 250 мг в течение 4 последующих дней + Метронидазол 400–500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней</li><li>или</li><li>• Эритромицин по 500 мг 4 раза в сутки в течение 3 нед + Метронидазол 400–500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Метронидазол 2 г внутрь однократно</li><li>или</li><li>• Тинидазол 2 г внутрь однократно + Азитромицин 1 г внутрь однократно (если не применялся для лечения первичного эпизода)</li></ul>
<b>Альтернативные режимы терапии</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки в течение 7–10 дней + Метронидазол 400–500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней</li></ul>	

*plasma genitalium* и *Ureaplasma urealyticum*. Рациональная антибактериальная терапия острого НГУ предусматривает назначение антибиотиков, активных в отношении хламидий, микоплазм и уреаплазм — макролидов, тетрациклинов и новых фторхинолонов.

В ряде случаев после лечения в уретре обнаруживается *M. genitalium*, что достоверно указывает на

персистирующий или рецидивирующий НГУ. В настоящее время не известен оптимальный режим лечения данного состояния. Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований для оценки эффективности различных алгоритмов антибактериальной терапии как острого, так и персистирующего/рецидивирующего НГУ.

## 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. *Grimble A., Csonka G.W.* Skin testing in 246 patients with non-specific urethritis with a review of the important literature. *Br J Vener Dis* 1955;31:4:228—234.
3. *Wong M.O.* Non-gonococcal urethritis. *Singapore Med J* 1961;2:143—147.
4. *Nassar N.T.* Evaluation and management of selected sexually transmitted diseases. *Med Liban* 2004;52:4:241—243.
5. Professional Guide to Diseases. Lippincott Williams & Wilkins; 8 ed. 2005;1392.
6. *Hanno P.M., Malkowicz S.B., Wein A.J. (ed.)* Clinical Manual of Urology, 3d ed. New York: McGraw-Hill 2001.
7. *Кусина В.И., Сидурский С.В., Фаттяхетдинов Р.Ш. и др.* Сравнительная эффективность лечения негонококкового уретрита у мужчин с помощью генерического и оригинального азитромицина. *Клин дерматол и венерол* 2008;5:64—66.
8. *Cassell J.A., Mercer C.H., Sutcliffe L. et al.* Trends in sexually transmitted infections in general practice 1990—2000: population based study using data from the UK general practice research database. *BMJ* 2006;332:7537:332—334.
9. *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](http://www.mednet.ru/images/stories/files/statistika/dermatovenerologicheskaya_sluzhba/2008/zabolevaemost_hlamidiinoi_infekciei_v_subektah_rf_2007.pdf)
10. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2000 году (статистические материалы) МЗ РФ. М 2001;55—56.
11. *Гомберг М.А., Соловьев А.М., Ковалык В.П.* Негонококковые уретриты у мужчин: этиология и обоснование этиотропной терапии. *Леч врач* 2006;7:26—31.
12. *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.
13. *Dupin N., Bijaoui G., Schwarzwinger M. et al.* Detection and quantification of *Mycoplasma genitalium* in male patients with urethritis. *Clin Infect Dis* 2003;37:602—605.
14. *Horner P., Thomas B., Gilroy C.B. et al.* Role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in acute and chronic nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 2001;32:7:95—1003.
15. *Taylor-Robinson D., Gilroy C.B., Thomas B.J., Hay P.E.* *Mycoplasma genitalium* in chronic non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS* 2004;15:1:21—25.
16. *Naber K.G., Schaeffer A.J., Heyns C. et al. (eds.)* Urogenital infections. Chapter 14. Sexually transmitted infectious diseases. *Eur Ass Urology* 2010;777—803.
17. *Madeb R., Nativ O., Benilevi D. et al.* Need for diagnostic screening of Herpes simplex virus in patients with nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 2000;30:6:982—983.
18. *Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Read T.R. et al.* Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. *J Infect Dis* 2006;193:3:336—345.
19. *Забиров К.И.* Уретриты (неспецифические), простатит, эпидидимит. В кн: Инфекции, передаваемые половым путем. Под ред.
20. *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.
21. *Дмитриев Г.А., Киселев В.И., Орлова О.Е. и др.* Лабораторная диагностика урогенитального хламидиоза. Пособие для врачей. М 1999;19.
22. *Дмитриев Г.А.* Урогенитальная хламидийная инфекция. Подходы к диагностике и терапии. ИППП 2002;2:21—24.
23. *Hardy R.D.* *Mycoplasma Infections*. ACP Medicine 2005.
24. *Holmes K., Sparling P., Stamm W. et al.* Sexually Transmitted Diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill 2008.
25. *Taylor-Robinson D.* Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: an update. *Clin Infect Dis* 1996;23:4:671.
26. *Aujard Y., Maury L., Doit C. et al.* *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infections in newborns: personal data and review of the literature. *Arch Pediatr* 2005;12:Suppl 1:S12—S18.
27. *Tully J.G., Taylor-Robinson D., Cole R.M., Rose D.L.* A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet* 1981;1:1288—1291.
28. *Taylor S.N.* *Mycoplasma genitalium*. *Curr Infect Dis Rep* 2005;7:6:453—457.
29. *Jensen J.S.* *Mycoplasma genitalium* infections. Diagnosis, clinical aspects, and pathogenesis. *Dan Med Bull* 2006;53:1:1—27.
30. *Jernberg E., Moghaddam A., Moi H. et al.* Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study. *Int J STD AIDS* 2008;19:10:676—679.
31. *Stamm W.E., Batteiger B.E., McCormack W.M. et al.* A randomized, double-blind study comparing single-dose rifalazil with single-dose azithromycin for the empirical treatment of nongonococcal urethritis in men. *Sex Transm Dis* 2007;34:8:545—552.
32. *Gambini D., Decleva I., Lupica L. et al.* *Mycoplasma genitalium* in males with nongonococcal urethritis: prevalence and clinical efficacy of eradication. *Sex Transm Dis* 2000;27:4:226—229.
33. *Mena L., Wang X., Mroczkowski T.F., Martin D.U.* *Mycoplasma genitalium* infections in asymptomatic men and men with urethritis attending a sexually transmitted diseases clinic in New Orleans. *Clin Infect Dis* 2002;35:10:1167—1173.
34. *Salari M.H., Karimi A.* Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* in men with non-gonococcal urethritis. *East Mediterr Health J* 2003;9:3:291—295.übelin
35. *Gübelin Harcha W., Martínez T.M.A., Cespedes P.P. et al.* Molecular detection of *Mycoplasma genitalium* in men and pregnant women. *Rev Chilena Inf* 2006;23:1:15—19.
36. *Zdrodowska-Stefanow B., Kłosowska W.M., Ostaszewska-Puchalska I. et al.* *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* infections in male urethritis and its complications. *Adv Med Sci* 2006;51:254—257.é
37. *Todorovic J., Randelovic G., Kocic B., Todorovic-Zivkovic D.* Bacteriological finding in the urethra in men with and without non-gonococcal urethritis. *Vojnosanit Pregl* 2007;64:12:833—836.
38. *Taylor-Robinson D., Renton A., Jensen J.S. et al.* Association of *Mycoplasma genitalium* with acute non-gonococcal urethritis in Russian

- men: a comparison with gonococcal and chlamydial urethritis. *Int J STD AIDS* 2009;20:4:234–237.
39. Schwabke J.R., Rompalo A., Taylor S. et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens - a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011;52:2:163–170.
  40. Shepard M.C. The recovery of pleuropneumonia-like organisms from Negro men with and without nongonococcal urethritis. *Am J Gonor-rhea Vener Dis* 1954;38:2:113–124.
  41. Povlsen K., Bjornelius E., Lidbrink P., Lind I. Relationship of *Ureaplasma urealyticum* biovar 2 to nongonococcal urethritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:2:97–101.
  42. Deguchi T., Yoshida T., Miyazawa T. et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 2004;31:3:192–195.
  43. Andrade-Rocha F.T. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in men attending for routine semen analysis. Prevalence, incidence by age and clinical settings, influence on sperm characteristics, relationship with the leukocyte count and clinical value. *Urol Int* 2003;71:4:377–381.
  44. 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.
  45. Национальный стандарт «Хламидийная инфекция. Неосложненная форма» (проект). *Врач* 2008;5–26 (спец вып.).
  46. Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stary A. et al. European guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS* 2010;21:11:729–737.
  47. Российское общество дерматовенерологов. Инфекции, передаваемые половым путем. Хламидийная инфекция. Клинические рекомендации. *Дерматовенерология*. Под ред. А.А. Кубановой. М: ДЭКС-Пресс 2008;349–366.
  48. 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.
  49. Willcox J.R., Adler M.W., Belsey E.M. Observer variation in the interpretation of Gram stained urethral smear implications for the diagnosis of non-specific urethritis. *Br J Vener Dis* 1981;57:2:134–136.
  50. Smith R., Copas A.J., Prince M. et al. Poor sensitivity and consistency of microscopy in the diagnosis of low grade non-gonococcal urethritis. *Sex Transm Infect* 2003;79:6:487–490.
  51. Jensen J.S. *Mycoplasma genitalium*: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:1:1–11.
  52. Falk L., Fredlund H., Jensen J.S. Symptomatic urethritis is more prevalent in men infected with *Mycoplasma genitalium* than with *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Infect* 2004;80:4:289–293.
  53. Haddow L.J., Bunn A., Copas A.J. et al. Polymorph count for predicting non-gonococcal urethral infection: a model using *Chlamydia trachomatis* diagnosed by ligase chain reaction. *Sex Transm Infect* 2004;80:3:198–200.
  54. Foo C., Browne R., Boag F. Retrospective review of the correlation of symptoms, signs and microscopy with the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* in men. *Int J STD AIDS* 2004;15:5:319–321.
  55. Horner P.J. Should we still be testing for asymptomatic non-specific urethritis in departments of genitourinary medicine? *Int J STD AIDS* 2005;16:273–277.
  56. Geisler W.M., Yu S., Hook E.W. Chlamydial and gonococcal infection in men without polymorphonuclear leukocytes on gram stain: implications for diagnostic approach and management. *Sex Transm Dis* 2005;32:10:630–634.
  57. Janier M., Lassau F., Casin I. et al. Male urethritis with and without discharge: a clinical and microbiological study. *Sex Transm Dis* 1995;22:4:244–252.
  58. Leung A., Eastick K., Haddon L. et al. *Mycoplasma genitalium* is associated with symptomatic urethritis. *Int J STD AIDS* 2005;17:5:285–288.
  59. Anagrus C., Lore B., Jensen J.S. *Mycoplasma genitalium*: prevalence, clinical significance, and transmission. *Sex Transm Infect* 2005;81:6:458–462.
  60. Manavi K., McMillan A., Young H. Genital infection in male partners of women with chlamydial infection. *Int J STD AIDS* 2006;17:1:34–36.
  61. McCathie R., Carlin E. Does partner notification of men with asymptomatic non-gonococcal *gig*-chlamydial urethritis identify chlamydia positive women? *Int J STD AIDS* 2006;18:9:606–609.
  62. Tait I.A., Hart C.A. *Chlamydia trachomatis* in non-gonococcal urethritis patients and their heterosexual partners: routine testing by polymerase chain reaction. *Sex Transm Infect* 2002;78:4:286–288.
  63. Кубанова А.А., Рахматуллина М.Р. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации. *Сон Мед* 2009;6:32–36.
  64. Khrianin A.A., Reshetnikov O.V. Is it safe to use josamycin in the obstetrics practice in Russia? *Antibiot Khimioter* 2007;52:7–8:32–36.
  65. Colombo U., Pifarotti G., Amidani M. et al. Rokitamycin in the treatment of female genital *Chlamydia* and *Mycoplasma* infections. Comparative study vs josamycin. *Minerva Ginecol* 1998;50:11:491–497.
  66. Primiero F.M., Caruso G., Grottanelli F. et al. Josamycin in the treatment of *Chlamydia trachomatis* cervicitis. *J Chemother* 1989;1:4 Suppl:909–910.
  67. Fedele L., Acaia B., Marchini M. et al. Treatment of *Chlamydia trachomatis* endometritis with josamycin. *J Chemother* 1989;1:4 Suppl:911–912.
  68. De Punzio C., Neri E., Metelli P. et al. Epidemiology and therapy of *Chlamydia trachomatis* genital infection in women. *J Chemother* 1992;4:3:163–166.
  69. De Punzio C., Neri E., Guazzelli G., Gremigni R. Incidence of *Chlamydia trachomatis* in women with PID: effectiveness of therapy. *Acta Eur Fertil* 1995;26:4:149–151.
  70. Ottolenghi A., Magliano E.M., Clerici P. et al. Chlamydial infections in children over 1 year of age: experience with josamycin. *J Chemother* 1989;1:4 Suppl:902–903.
  71. Iakubovich A.I., Chuprin A.E., Rakitin D.A. Urogenital chlamydia infection: treatment with wilprafen. *Urologiia* 2003;1:55–58.ébéar
  72. Bebear C., de Barbeyrac B., Dewilde A. et al. Multicenter study of the in vitro sensitivity of genital mycoplasmas to antibiotics. *Pathol Biol (Paris)* 1993;41:4:289–293.
  73. Gamova N.A. Drug sensitivity of *Ureaplasma urealyticum*, persisting in patients with chronic inflammatory diseases of the urogenital tract. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2003;4:81–85.
  74. Huang C., Liu Z., Lin N. et al. Susceptibility of mixed infection of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* to seven antimicrobial agents and comparison with that of *Ureaplasma urealyticum* infection. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2003;23:2:203–205.
  75. Zuo C.X., Huang J.H., Chen J. et al. Female urogenital mycoplasma infection and drug sensitivity status in Changsha. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2006;26:6:831–832.
  76. See H., Lachenaud J., Alberti C. et al. Outcome of very preterm infants with *Mycoplasma/Ureaplasma* airway colonization treated with josamycine. *Acta Paediatr* 2010;99:4:625–626.
  77. Pereyre S., Gonzalez P., De Barbeyrac B. et al. Mutations in 23S rRNA account for intrinsic resistance to macrolides in *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma fermentans* and for acquired resistance to macrolides in *M. hominis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:10:3142–3150.
  78. Karamova A.E., Polyakov A.V., Komarova N.V. Detection of mutant *Mycoplasma hominis* strains resistant to 16-membered macrolide antibiotic josamycin in clinical samples. *Bull Exp Biol Med* 2004;137:5:483–484.6m
  79. Wikström A., Jensen J.S. *Mycoplasma genitalium*: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. *Sex Transm Infect* 2006;82:4:276–279.6rnelius
  80. Bjornelius E., Anagrus C., Bojs G. et al. Antibiotic treatment of symptomatic *Mycoplasma genitalium* infection in Scandinavia: a controlled clinical trial. *Sex Transm Infect* 2008;84:1:72–76.
  81. Maeda S., Yasuda M., Ito S. et al. Azithromycin treatment for non-gonococcal urethritis negative for *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, and *Ureaplasma urealyticum*. *Int J Urol* 2009;16:2:215–216.

82. *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;83:4:304–309.
83. *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;36:8:498–500.
84. *Johnson R.E., Newhall W.J., Papp J.R. et al.* Screening tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections — 2002. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1–38.
85. *Falk L., Fredlund H., Jensen J.S.* Tetracycline treatment does not eradicate Mycoplasma genitalium. *Sex Transm Infect* 2003;79:4:318–319.
86. *Johannisson G., Enstrom Y., Lowhagen G.B. et al.* Occurrence and treatment of Mycoplasma genitalium in patients visiting STD clinics in Sweden. *Int J STD AIDS* 2000;11:5:324–326.
87. *Maeda S.I., Tamaki M., Kojima K. et al.* Association of Mycoplasma genitalium persistence in the urethra with recurrence of nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 2001;28(8):472–476.
88. *Taylor-Robinson D., Gilroy C.B., Thomas B.J., Hay P.E.* Mycoplasma genitalium in chronic non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS* 2004;15:1:21–25.
89. *Horner P., Thomas B., Gilroy C. et al.* Antibodies to Chlamydia trachomatis heat-shock protein 60 kDa and detection of Mycoplasma genitalium and Ureaplasma urealyticum are associated independently with chronic nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 2003;30:2:129–133.
90. *Mena L.A., Mroczkowski T.F., Nsuami M. et al.* A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of Mycoplasma genitalium (MG) positive urethritis. 16th Biennial Meeting of the International Society of Sexually Transmitted Disease (ISSTD). Amsterdam (Netherlands) 2005;304–305.
91. *Mroczkowski T.F., Mena L., Nsuami M. et al.* A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of Mycoplasma genitalium (MG) positive urethritis. 16th Biennial Meeting of the International Society of Sexually Transmitted Disease (ISSTD). Amsterdam (Netherlands) 2005;304–305.
92. *Hamasuna R., Osada Y., Jensen J.S.* Antibiotic susceptibility testing of Mycoplasma genitalium by TaqMan 5' nuclease real-time PCR. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:12:4993–4998.
93. *Jensen J.S., Bradshaw C.S., Tabrizi S.N. et al.* Azithromycin treatment failure in Mycoplasma genitalium-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. *Clin Infect Dis* 2008;47:12:1546–1553.
94. *Hannan P.C.* Comparative susceptibilities of various AIDS-associated and human urogenital tract mycoplasmas and strains of Mycoplasma pneumoniae to 10 classes of antimicrobial agent in vitro. *J Med Microbiol* 1998;47:12:1115–1122.
95. *Taylor-Robinson D., Bebear C.* Antibiotic susceptibilities of mycoplasmas and treatment of mycoplasma infections. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:5:622–630.
96. *Taylor-Robinson D., Furr P.M.* Clinical antibiotic resistance of Ureaplasma urealyticum. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:6:Suppl:S335–S337.
97. *Evans R.T., Taylor-Robinson D.* The incidence of tetracycline-resistant strains of Ureaplasma urealyticum. *J Antimicrob Chemother* 1978;4:1:57–63.
98. *Roberts M.C., Kenny G.E.* Dissemination of the tetM tetracycline resistance determinant to Ureaplasma urealyticum. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:2:350–352.
99. *Roberts M.C., Kenny G.E.* TetM tetracycline-resistant determinants in Ureaplasma urealyticum. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:6:Suppl:S38–S340.
100. *Sanchez-Pescador R., Brown J.T., Roberts M., Urdea M.S.* Homology of the TetM with translational elongation factors: implications for potential modes of tet M-conferred tetracycline resistance. *Nucleic Acids Res* 1988;16:3:1218.
101. *Roberts M.* Tetracycline resistance due to ribosomal protection proteins. In: *Frontiers in Antibiotic Resistance: A tribute to Stuart B. Levy*. Eds. D. White, M. Alekshun, P. McDermott, Washington DC: ASM press 2005;19–28.
102. *Hooton T., Wong E.S., Barnes R.C. et al.* Erythromycin for persistent or recurrent nongonococcal urethritis. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 1990;113:1:21–26.
103. *Prins J.M., Koopmans R.P.* Novel side effects of moxifloxacin: making a balanced decision again. *Ned Tijdschri Geneesk* 2008;152:34:1862–1864.

# Азитрокс®

азитромицин

500 мг № 3

250 мг № 6



Реклама

- Стандарт терапии хламидийной уrogenитальной инфекции, в том числе во время беременности
- Стабильно высокая эффективность терапии воспалительных заболеваний, ассоциированных с *M. genitalium*
- Препарат выбора комплексной терапии ВЗОМТ
- Оптимальное соотношение цена/эффективность/качество

ОАО «Фармстандарт-Лексредства», ОАО «Фармстандарт»  
Россия, 141700, Московская обл., г. Долгопрудный, Лихачевский пр-д, д. 5 «Б»  
Тел.: +7 (495) 970-00-30; факс: +7 (495) 970-00-32  
ЛРС 004203/08 от 30.05.08; Р. № 00157/01 от 29.12.06

**phs** Фармстандарт