

УДК 616.97-07

Диагностика и терапия бактериальных инфекций, передаваемых половым путем: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в различных регионах России

Ю.А. Белькова¹, О.Ю. Александрова², Б.В. Бережанский³, Е.Н. Бочанова⁴,
А.В. Гринев⁵, А.В. Дехнич¹, В.В. Евстафьев⁶, Е.В. Елисеева⁷, Р.С. Козлов¹,
Ю.А. Логинов⁸, Э.А. Ортенберг⁹, А.М. Савичева¹⁰, С.В. Сехин⁵,
И.А. Торопова¹¹, Е.П. Цыганкова⁵, В.В. Чеботарев¹², И.Л. Чечула¹³

¹ НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск, Россия

² Свердловский областной кожно-венерологический диспансер, Екатеринбург, Россия

³ Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко на станции Люблино ОАО «РЖД», Москва, Россия

⁴ Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

⁵ Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

⁶ Смоленский областной кожно-венерологический диспансер, Смоленск, Россия

⁷ Владивостокский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

⁸ ООО «Уромед», Смоленск, Россия

⁹ Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень, Россия

¹⁰ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург, Россия

¹¹ Республиканская больница № 2, Центр экстренной медицинской помощи, Якутск, Россия

¹² Ставропольская государственная медицинская академия, Ставрополь, Россия

¹³ Краевой клинический кожно-венерологический диспансер, Краснодар, Россия

Цель: изучить практику диагностики и антибактериальной терапии инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) бактериального генеза, в различных регионах РФ и оценить ее соответствие национальным стандартам.

Материалы и методы: многоцентровое ретроспективное аналитическое исследование, включавшее данные по 1250 пациентам (61% мужского, 39% женского пола, средний возраст 28,8±9,2 лет) с ранним сифилисом (n=341), неосложненной урогенитальной гонококковой (n=309), хламидийной (n=310), микоплазменной (n=137) и уреоплазмен-

ной (n=153) инфекцией, проходивших лечение в лечебно-профилактических учреждениях 10 городов России за период с января по декабрь 2007 г.

Результаты: выявлено широкое применение устаревших малоинформативных методик в диагностике ИППП. Диагностика сифилиса проводилась преимущественно с использованием реакции микропреципитации (81,5%) и связывания комплимента (13,3%) без подтверждения трепонемными тестами. Микроскопия являлась единственным методом диагностики гонококковой инфекции у 80,7% пациентов. Культуральное исследование было выполнено у 18,7% пациентов, чувствительность выделенных штаммов гонококков к антибиотикам изучали лишь в 2,3% случаев. Полимеразную цепную реакцию использовали в диагностике инфек-

Контактный адрес:

Юлия Андреевна Белькова

Эл. почта: Yuliya.Belkova@antibiotic.ru

ций, вызванных внутриклеточными патогенами, лишь в 37,1% случаев, тогда как малоинформативные методы, такие как микроскопический и иммуноферментный анализ – в 21,5 и 13,3% случаев соответственно.

По поводу основного заболевания было зарегистрировано 1567 назначений, 1352 (86,2%) из которых приходились на долю антибактериальных препаратов. В терапии раннего сифилиса наиболее часто использовались бензатин бензилпенициллин (38,4%), прокаин пенициллин (28,3%), цефтриаксон (26,9%) и бензилпенициллин (5,5%); в терапии неосложненной гонококковой инфекции – цефтриаксон (57,5%), спектиномицин (9,3%), доксициклин (7,2%) и азитромицин (5,1%); при урогенитальной хламидийной инфекции – азитромицин (28,2%), доксициклин (22,2%), кларитромицин (14,9%), джозамицин (11,1%) и офлоксацин (7,9%); при урогениталь-

ной микоплазменной и уреоплазменной инфекции – доксициклин (32,4 и 31,3%), джозамицин (21,4 и 21,3%), азитромицин (15,2 и 11,3%), кларитромицин (14,5 и 11,3%) и левофлоксацин (4,1 и 6,9%). Другие препараты назначались реже, чем в 5% случаев для каждого.

Выводы: выявлена высокая вариабельность выбора врачами антибактериальных препаратов с явной тенденцией к завышению их курсовых доз. Назначенная терапия соответствовала национальным рекомендациям у 71,8% пациентов, причем только в 24% случаев курсовые дозы соответствовали рекомендованным, что свидетельствует о необходимости изменения сложившейся практики терапии ИППП бактериального генеза в нашей стране.

Ключевые слова: ИППП, сифилис, гонорея, хламидиоз, диагностика, терапия, фармакоэпидемиология.

Diagnosis and Management of Bacterial Sexually Transmitted Diseases in Russia: Results of Multicenter Pharmacoepidemiological Study

Y.A. Belkova¹, O.Y. Aleksandrova², B.V. Berezhanskiy³, E.N. Bochanova⁴, V.V. Chebotarev⁵, I.I. Chechula⁶, E.P. Tsygankova⁷, A.V. Dekhnich¹, V.V. Evstafiev⁸, A.V. Grinev⁷, E.V. Eliseeva⁹, R.S. Kozlov¹, Y.A. Loginov¹⁰, E.A. Ortenberg¹¹, A.M. Savicheva¹², S.V. Sekhin¹, I.A. Toropova¹³

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

² Sverdlovsk Regional Dermatovenerological Clinic, Yekaterinburg, Russia

³ Railway Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁴ Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetskiy, Krasnoyarsk, Russia

⁵ Stavropol State Medical Academy, Stavropol, Russia

⁶ Regional Dermatovenerological Clinic, Krasnodar, Russia

⁷ Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

⁸ Regional Dermatovenerological Clinic, Smolensk, Russia

⁹ Vladivostok State Medical University, Vladivostok, Russia

¹⁰ Clinic «Uromed», Smolensk, Russia

¹¹ Tyumen State Medical Academy, Tyumen, Russia

¹² Research Institute of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg, Russia

¹³ Republic Hospital № 2, Emergency Care Center, Yakutsk, Russia

Objectives: We aimed to reveal the current practice of diagnosis and management of bacterial *sexually transmitted diseases* (STDs) in different regions of Russia and to compare it with the current national guidelines.

Methods: A multicenter retrospective study was conducted in 10 different cities of Russia. Randomly selected clinical records of 1250 adult patients (61% male, 39% female, mean age 28.8±9.2) treated for early syphilis (n=341), uncomplicated gonococcal (n=309), chlamydial (n=310), mycoplasma (n=137) and ureaplasma (n=153) infection during the period since January 2007 till December 2007 were analyzed.

Results: We found wide use of outdated methods in diagnostic of STDs. Thus the main methods to diagnose syphilis were microprecipitation (81.5%) and complement fixation test (13.3%) with no treponemal tests confirmation. In 80.7% of patients methylene blue stain and/or

Gram stain microscopy was the only used test to diagnose gonococcal infection. Although culture was done in 18.7% of patients, susceptibility testing was performed only in 2.3% of cases. Polymerase chain reaction was used to diagnose infections caused by intracellular pathogens only in 37.1% of cases, whereas low informative microscopy and ELISA in 21.5% and 13.3% of cases.

A total of 1567 disease-specific physicians' prescriptions was recorded (1352 [86.2%] were antimicrobials). Early syphilis was commonly treated with benzathine penicillin (38.4%), procaine penicillin (28.3%), ceftriaxone (26.9%) and penicillin G (5.5%); gonococcal infection – with ceftriaxone (57.5%), spectinomycin (9.3%), doxycycline (7.2%), azithromycin (5.1%); chlamydial infection – with azithromycin (28.2%), doxycycline (22.2%), claritromycin (14.9%), josamycin (11.1%), ofloxacin (7.9%); mycoplasma and ureaplasma infection

– by doxycycline (32.4% and 31.3%), josamycin (21.4% and 21.3%), azithromycin (15.2 and 11.3%), claritromycin (14.5 and 11.3%), levofloxacin (4.1 and 6.9%). Other agents accounted for less than 5% each.

Conclusion: Prominent variability in the administrations of antibacterial agents with tendency to increase their course doses was revealed. Therapy administered to patients was not compliant with the with national guidelines in 28.2% of patients and among correctly chosen

agents only 24% were used in recommended course doses. Inadequacy of diagnostics as well as relatively low compliance to national guidelines indicates the need of revision and correction of current practice of STD management in Russia.

Key words: STD, syphilis, gonococcal infection, chlamydial infection, diagnosis, management, pharmacoepidemiology.

Введение

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются крайне важной медицинской и социальной проблемой. По данным ВОЗ, ежегодно более 340 млн мужчин и женщин детородного возраста во всем мире заболевают ИППП, такими как сифилис, гонорея, хламидиоз и трихомониаз, а количество уже инфицированных превышает 1 млрд [1]. По данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии, заболеваемость сифилисом в 2009 г. составила 52,01 новых случаев на 100 тыс. населения, гонококковой инфекцией – 47,41 на 100 тыс. населения [2].

ИППП наносят значительный вред здоровью инфицированных лиц и негативно влияют на уровень рождаемости. Так, у 40% женщин с нелеченной гонококковой и хламидийной инфекцией развиваются воспалительные заболевания органов малого таза, что в 30–40% случаев приводит к бесплодию [3]. В отсутствие профилактики у 30–50% детей, рожденных женщинами с нелеченной гонореей, и почти у 30% детей, рожденных женщинами с нелеченым хламидиозом, развивается бленнорея новорожденных, которая может привести к слепоте [4, 5]. У женщин с нелеченым ранним сифилисом 25% беременностей заканчиваются мертворождением, 14% – смертью новорожденного. Общая перинатальная смертность может достигать 40%. ИППП и их осложнения входят в десятку наиболее частых причин обращения за медицинской помощью в мире и требуют выраженных затрат на высокоспециализированную медицинскую помощь для выявления и лечения рака шейки матки, обследований при бесплодии, лечения перинатальных заболеваний и синдрома хронических тазовых болей у женщин [1].

Своевременное выявление ИППП и проведение адекватной антимикробной терапии в ранние сроки являются ключевыми факторами, определяющими как излечение пациента, так и предотвращение распространения инфекций в популяции. Несмотря на наличие отечественных и международных рекомендаций, практика выявления и лечения ИППП не

всегда является адекватной, что осложняется ростом резистентности возбудителей этих инфекций к антибактериальным препаратам.

Целью нашего исследования являлось изучение практики диагностики и терапии ИППП бактериального генеза у взрослых пациентов в различных регионах РФ и оценка соответствия терапии национальным стандартам.

Материал и методы исследования

Были собраны и проанализированы данные из историй болезни и амбулаторных медицинских карт пациентов в возрасте 16 лет и старше, проходивших курс лечения по поводу бактериальных ИППП за период с января по декабрь 2007 г. в *лечебно-профилактических учреждениях* (ЛПУ) 10 городов РФ: центр 1 – Москва, центр 2 – Владивосток, центр 3 – Ставрополь, центр 4 – республика Саха, Якутск, центр 5 – Краснодар, центр 6 – Красноярск, центр 7 – Тюмень, центр 8 – Екатеринбург, центр 9 – Санкт-Петербург и центр 10 – Смоленск. В ходе исследования оценивалась практика диагностики и тактика антимикробной терапии инфекций: выбор препарата, курсовая доза, длительность лечения, а также их соответствие национальным рекомендациям. При анализе полученных данных мы опирались на наиболее авторитетные рекомендации из действовавших на тот момент, отдавая предпочтение рекомендациям, получившим одобрение Министерства здравоохранения и социального развития РФ [6–10].

С целью выявления причины выбора врачами тех или иных диагностических и терапевтических подходов параллельно проводилось анонимное анкетирование врачей – акушеров-гинекологов, дерматовенерологов и урологов в вышеуказанных городах по вопросам диагностики и терапии ИППП бактериального генеза.

Статистическая обработка данных выполнялась в программах MS Office Excel и MS Office Access для Windows XP и в системе SAS (SAS Institute, США, версия 8.2). Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости

от типа переменной для всей совокупности данных и для каждого центра в отдельности. Проверка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Количественные признаки, соответствующие нормальному распределению, описывались в виде среднего значения, стандартного отклонения; признаки, отличающиеся от нормального распределения – в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Качественные признаки представлялись в виде долей (в %) и абсолютных чисел. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия Хи-квадрат и точного двустороннего критерия Фишера. Различия в показателях считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В рамках ретроспективного анализа медицинской документации нами были изучены данные 1250 пациентов (61% – мужского, 39% – женского пола, средний возраст $28,8 \pm 9,2$ лет), проходивших лечение по поводу ранних форм сифилиса ($n=341$), неосложненной урогенитальной гонококковой ($n=309$), хламидийной ($n=310$), микоплазменной ($n=137$) и уреоплазменной ($n=153$) инфекции за вышеуказанный период. Демографические характеристики пациентов, а также место оказания медицинской помощи и специальность лечащего врача приведены в табл. 1. У большинства пациентов сифилис

был представлен ранним скрытым (44,3%), реже – ранним вторичным (25,8%), первичным (15,8%) и вторичным рецидивирующим (14,4%) процессом. Особенности локализации и течения инфекции у пациентов с другими бактериальными ИППП приведены в табл. 2.

В анонимном анкетировании приняли участие 287 врачей: 101 (35,2%) акушер-гинеколог, 97 (33,8%) – дерматовенерологов и 89 (31%) – урологов. 144 (50,2%) из опрошенных врачей работали в амбулаторных ЛПУ, 56 (19,5%) – в стационаре, 54 (18,8%) – в ЛПУ обоого профиля и 33 (11,5%) не указали место работы. Согласно результатам опроса большинство респондентов (80,1%) регулярно проводили диагностику и терапию пациентов с бактериальными ИППП в ходе профессиональной деятельности.

Диагностика ИППП

Лабораторная диагностика является неотъемлемым компонентом ведения пациентов с ИППП. Хотя в отсутствие возможности проведения специфической диагностики международными рекомендациями допускается синдромный подход к ведению пациентов с подозрением на наличие указанных инфекций, преимущества этиологической диагностики неоспоримы [11, 12]. Кроме того, в ряде случаев лабораторные методы диагностики позволяют выбрать оптимальное средство терапии инфекции, повышая, тем самым, ее эффективность.

Таблица 1. Статистические данные анализируемых показателей

Показатель	Сифилис		Гонорея		Хламидиоз		Микоплазменная инфекция		Уреоплазменная инфекция		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Характеристика пациентов с бактериальными ИППП												
Пол:												
мужской	167	49	255	82,5	202	65,2	75	54,7	64	41,8	763	61
женский	174	51	54	17,5	108	34,8	62	45,3	89	58,2	487	39
Средний возраст, лет	$32,4 \pm 11$		$26,1 \pm 7,4$		$28,2 \pm 7,6$		$27,7 \pm 7,9$		$29 \pm 9,2$		$28,9 \pm 9,1$	
Место проведения терапии:												
амбулаторно	246	72,1	257	83,2	298	96,1	125	91,2	119	77,8	1,045	83,6
в стационаре	81	23,8	39	12,6	4	1,3	0	0	25	16,3	149	11,9
НД	14	4,1	13	4,2	8	2,6	12	8,8	9	5,9	56	4,5
Специальность лечащего врача:												
дерматовенеролог	333	97,7	295	95,5	164	52,9	90	65,7	99	64,7	981	78,5
акушер-гинеколог	0	0	0	0	66	21,3	30	21,9	39	25,5	135	10,8
уролог	0	0	5	1,6	67	21,6	16	11,7	9	5,9	97	7,8
НД	8	2,3	9	2,9	13	4,2	1	0,7	6	3,9	37	3

Примечание. НД – нет данных

Таблица 2. Характеристика инфекционного процесса при бактериальных ИППП (кроме сифилиса)

Характеристика процесса	Гонорея		Хламидиоз		Микоплазменная инфекция		Уреаплазменная инфекция		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Стадия:										
острая	256	82,8	73	23,5	27	19,7	25	16,3	381	41,9
торпидная	9	2,9	55	17,7	32	23,4	32	20,9	128	14,1
хроническая	16	5,2	56	18,1	21	15,3	26	17	119	13,1
подострая	15	4,9	39	12,6	21	15,3	30	19,6	105	11,6
латентная	1	0,3	46	14,8	17	12,4	24	15,7	88	9,7
НД	12	3,9	41	13,2	19	13,9	16	10,5	88	9,7
Локализация процесса у мужчин:										
уретрит	222	97,8	132	59,2	50	61	42	61,8	446	74,3
простатит	0	0	36	16,1	10	12,2	7	10,3	53	8,8
другая	5	2,2	16	7,2	10	12,2	10	14,7	41	6,9
бессимптомное течение	0	0	39	17,5	12	14,6	9	13,2	60	10
Локализация процесса у женщин:										
цервицит	36	46,2	78	53,1	35	45,5	51	43,2	200	47,6
вульвовагинит	7	9	38	25,9	26	33,8	31	26,3	102	24,3
уретрит	30	38,5	18	12,2	4	5,2	10	8,5	62	14,8
другая	5	6,3	6	4	7	9	11	9,3	29	6,9
бессимптомное течение	0	0	7	4,8	5	6,5	15	12,7	27	6,4

Учитывая высокую медико-социальную важность ИППП, к методам их диагностики предъявляют особые требования, основным из которых является способность давать точные воспроизводимые результаты в течение клинически приемлемого периода времени.

Ранняя сифилитическая инфекция. В виду различий в подходах к диагностике и подтверждению излеченности от сифилитической инфекции нами были проанализированы методики, использованные в обоих случаях. Как известно, диагноз сифилиса устанавливается на основании характерной клинической картины, обнаружения *Treponema pallidum* при микроскопическом исследовании в темном поле, положительных результатов нетрепонемных серологических тестов: реакции микропреципитации (РМП) и реакции связывания компонента (РСК) с кардиолипидным антигеном, а также трепонемных тестов: РСК с трепонемным антигеном, реакции иммунофлюоресценции с абсорбцией (РИФ-абс), реакции пассивной гемагглютинации (РПГА), иммуноферментного анализа (ИФА), реакции иммобилизации *T. pallidum* (РИБТ) и др. При этом нетрепонемные тесты применяются как скрининговые и (в количественной постановке) для контроля эффективности терапии, тогда как трепонемные тесты служат преимущественно для

подтверждения диагноза в связи с длительной, нередко пожизненной, положительной реакцией [13, 14].

Согласно результатам ретроспективного исследования основными методами диагностики сифилиса являлись РМП (81,5%) и РСК (13,3%), притом, что при ранних формах сифилиса нетрепонемные тесты обладают относительно низкой чувствительностью (70–90%) и могут показывать ложноположительные результаты (до 2,3%) [13]. Более того, у 81% пациентов сифилис был диагностирован исключительно по результатам РМП, а у 12,9% – по результатам комбинации вышеуказанных тестов. Подтверждающие тесты были выполнены только у 6,1% пациентов: микроскопия в темном поле (3,4%), ИФА (2,4%) или их комбинация (0,3%). Частота использования различных методов и их комбинаций в диагностике сифилиса представлена на рис. 1.

У 89% пациентов для контроля излеченности от сифилиса использовались нетрепонемные тесты, такие как РМП (30,3%), РСК (18,1%) или их комбинация (40,6%). В то же время, несмотря на потенциальную пожизненную позитивность, в достаточно большом количестве случаев (45,2%) пациентам с указанной целью выполнялись трепонемные тесты: РПГА (как дополнительный тест – у 23,2%,

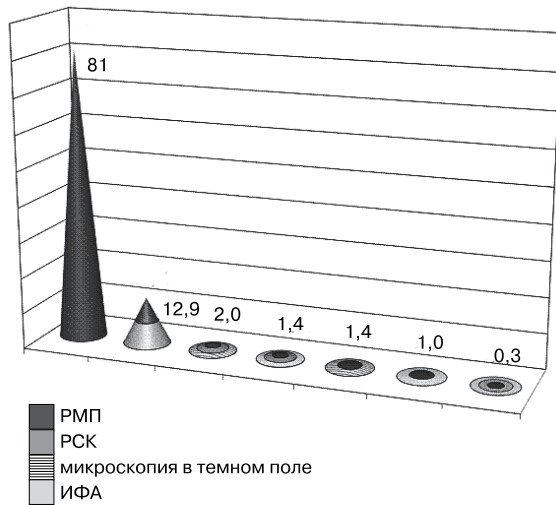


Рис. 1. Частота использования различных лабораторных методов и их комбинаций в диагностике сифилиса, %.

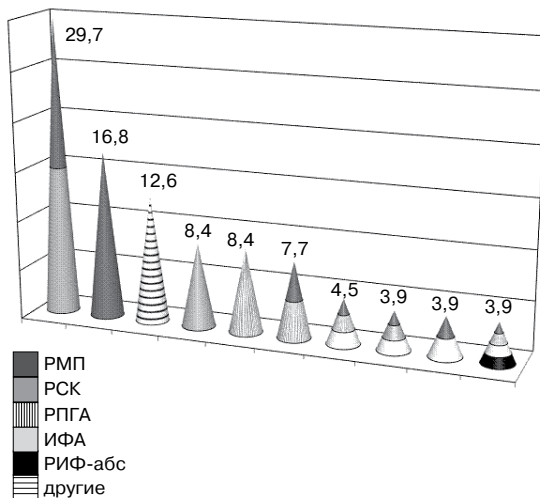


Рис. 2. Частота использования различных лабораторных методов и их комбинаций для контроля излеченности сифилиса, %.

как единственный тест – у 8,4%), ИФА (25,2 и 1,9% соответственно), РИФ-абс (9 и 0,7%), РИБТ (как дополнительный тест – у 1,9%). Полимеразная цепная реакция (ПЦР) также использовалась как дополнительный метод контроля излеченности (0,7%), хотя она не стандартизирована для диагностики сифилиса в России (рис. 2).

Таким образом, несмотря на доступность широкого спектра методов диагностики сифилиса, их применение не всегда является правильным и обоснованным. Наиболее специфичный метод диагностики первичного сифилиса – выявление трепонем при микроскопическом исследовании в темном

поле – также используется крайне редко (3,4%), что может быть связано с относительной трудоемкостью выполнения и отсутствием квалифицированного персонала.

Повсеместное использование нетрепонемных тестов, особенно РМП, в качестве единственного средства выявления инфекции может приводить как к ее гипердиагностике в случае ложноположительных результатов, отмечающихся при широком спектре инфекционных заболеваний другой этиологии, хронической сопутствующей патологии, а также при беременности, так и к гиподиагностике в случае развития феномена прозоны [15, 16]. В то же время не оправдано использование трепонемных тестов для контроля излеченности сифилиса.

Неосложненная урогенитальная гонококковая инфекция. Благодаря высокой специфичности (>99%) и чувствительности (>95%) микроскопическое исследование клинического материала с окраской препаратов по Граму или метиленовым синим считается адекватным методом диагностики гонококковой инфекции у мужчин с клинически выраженной формой инфекции, а именно, с наличием уретрита [17]. В отсутствие клинической симптоматики, а также при исследовании образцов из цервикального канала, глотки и прямой кишки отрицательный результат микроскопического исследования не позволяет исключить данную инфекцию. В связи с этим у женщин, а также у мужчин с отсутствием клинических проявлений заболевания предпочтительно использовать с целью диагностики гонококковой инфекции культуральное исследование или его комбинацию с методами амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) [18]. Помимо высокой чувствительности и специфичности (до 100% в оптимальных условиях) преимуществом культурального исследования является возможность определить чувствительность выделенных штаммов *Neisseria gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам [17, 19].

Поскольку чувствительность и специфичность большинства серологических методов в диагностике гонококковой инфекции не превышает 70 и 80% соответственно, их использование не рекомендуется в рутинной клинической практике [20].

Проведенный нами опрос показал, что в большинстве случаев представления врачей о диагностике гонококковой инфекции соответствуют современным стандартам. Так, 86,8% респондентов сообщили, что используют с указанной целью культуральное исследование клинического материала, из них 33,8% – с последующим определением чувствительности гонококков к антибиотикам, 76% используют микроскопическое исследование с

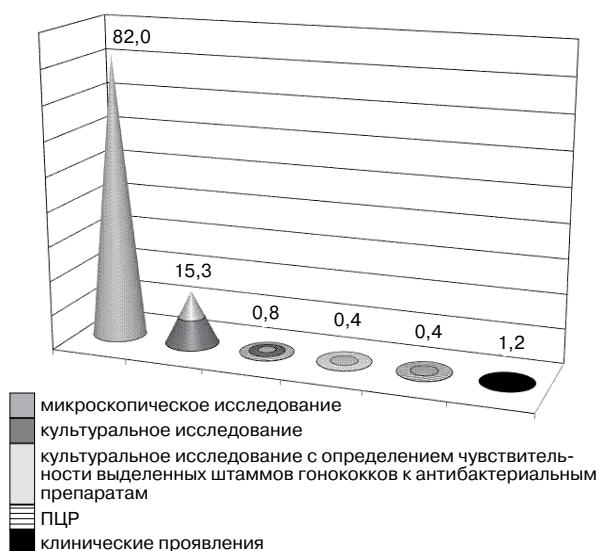


Рис. 3. Частота использования различных лабораторных методов и их комбинаций в диагностике гонококковой инфекции у пациентов мужского пола, %.

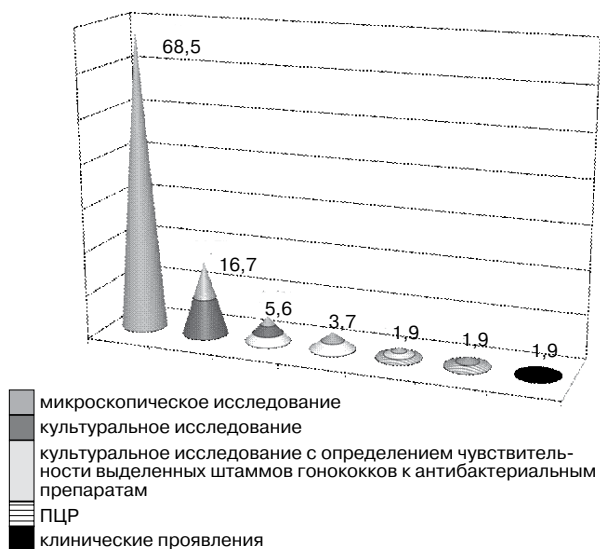


Рис. 4. Частота использования различных лабораторных методов и их комбинаций в диагностике гонококковой инфекции у пациентов женского пола, %.

окраской препаратов по Граму и/или метиленовым синим, 33,4% – полимеразную или лигазную цепную реакцию.

В то же время изучение медицинской документации пациентов показало, что основным методом диагностики гонококковой инфекции являлось микроскопическое исследование клинического материала, использовавшееся у 82,5% пациентов (99,2% мужчин и 98,2% женщин). Более того, у 80,7% (82% мужчин и 67,3% женщин) данный метод являлся единственным лабораторным тестом диа-

гностики гонококковой инфекции. Хотя культуральное исследование было выполнено у 16,1% пациентов (16,5% мужчин и 32,7% женщин), определение чувствительности выделенных штаммов *N. gonorrhoeae* проводилось лишь в 1,9% случаев. ПЦР использовалась в 1,3% случаев как вспомогательный метод. У 4 (1,3%) пациентов диагноз гонококковой инфекции был поставлен на основании клинической картины заболевания без проведения лабораторного исследования. Частота использования различных методов и их комбинаций в диагностике гонококковой инфекции у пациентов мужского и женского пола представлена на рис. 3 и 4.

Таким образом, вместо считающегося «золотым стандартом» культурального метода первым и единственным методом диагностики гонококковой инфекции у абсолютного большинства пациентов являлось микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых путей, что может быть допустимым у пациентов мужского пола с манифестной формой инфекции, но совершенно неприемлемо для других категорий пациентов. Повсеместное использование микроскопического исследования как единственного метода диагностики гонококковой инфекции, вероятно, является одной из причин недооценки распространенности данной инфекции в нашей стране.

Немаловажным является обследование пациентов с гонококковой инфекцией для выявления смешанной инфекции. В ходе предпринятого нами исследования смешанная инфекция отмечалась у 23% пациентов с урогенитальной гонореей, наиболее часто это был урогенитальный трихомониаз (11,7%). Необходимо отметить, что, по результатам проведенного нами опроса, обследование на сопутствующую трихомонадную инфекцию у данной категории пациентов считали необходимым выполнять лишь 12,9% врачей. В то же время до 74,6% респондентов сообщили, что проводят профилактическое противотрихомонадное лечение пациентам с урогенитальной гонореей (всегда – 70,3%, иногда – 3,8%).

Сопутствующая хламидийная инфекция была выявлена лишь у 3,2% больных, что может быть связано с погрешностями в диагностике. Так, в ходе зарубежного исследования инфицирование *Chlamydia trachomatis* отмечалось у 20% мужчин и 42% женщин с лабораторно подтвержденной урогенитальной гонореей, причем частота смешанной инфекции была значимо выше при наличии клинической симптоматики (19 и 35%), чем в ее отсутствие (7 и 9 соответственно) [21]. Вышеуказанное диктует необходимость проведения обязательного

обследования, а при невозможности обследования – в назначении антибактериальных препаратов для одновременного лечения хламидийной инфекции у данной категории больных [8, 14, 22]. Тем не менее, лишь 71% респондентов проводили обследование пациентов с урогенитальной гонококковой инфекцией на сопутствующую хламидийную инфекцию в рутинной практике. В отсутствие диагностики проведение профилактической противохламидийной терапии всем пациентам поддерживало 38,3%, отдельным пациентам – 11,9% респондентов.

Неосложненная урогенитальная хламидийная инфекция. Поскольку бессимптомная хламидийная инфекция встречается очень часто как у женщин (70–80%), так и у мужчин (до 50%) [23], установление диагноза урогенитального хламидиоза должно осуществляться путем использования лабораторных методов с высокой чувствительностью и специфичностью [14]. Культуральное исследование считалось «золотым стандартом» диагностики хламидийной инфекции в течение длительного периода времени [24], однако сложности, связанные с получением образцов, их транспортировкой, культивированием, относительная длительность получения результата исследования по сравнению с некультуральными методами (48–72 ч), а также относительно высокая стоимость препятствуют повсеместному использованию данного метода в настоящее время. Кроме того, показано, что чувствительность культурального метода диагностики хламидийной инфекции не превышает 40–60%.

При адекватной технике получения образцов и высокой квалификации персонала чувствительность метода *прямой иммунофлюоресценции* (ПИФ) в диагностике хламидийной инфекции может достигать 80–85%, тогда как чувствительность ИФА для выявления антигена хламидий очень вариабельна и не превышает 60–80% [25]. Дополнительным препятствием к использованию серологических тестов в диагностике хламидийной инфекции является широкая распространенность в популяции противохламидийных антител (45–65%), наличие перекрестных реакций между различными видами хламидий, а также сложности в дифференцировке новых и ранее перенесенных эпизодов инфекции в связи с невозможностью в абсолютном большинстве случаев получить образцы на начальных стадиях инфекции из-за поздней обращаемости пациентов.

Несмотря на высокую специфичность ПИФ в диагностике хламидийной инфекции (>99%), трактовка метода очень субъективна, что влечет за собой получение как ложноположительных, так и

ложноотрицательных результатов. МАНК обладают высокой чувствительностью и специфичностью, а также позволяют использовать с диагностическими целями образцы, полученные неинвазивным путем, в связи с чем именно этим методам отдается предпочтение в диагностике хламидийной инфекции [26].

Микроскопическое исследование клинического материала, полученного из урогенитального тракта, позволяет выявить наличие воспалительного процесса, но не определить его этиологию, в связи с чем не может рассматриваться как средство специфической диагностики хламидиоза.

В ходе проведенного нами опроса абсолютное большинство респондентов (89,5%) указало в качестве основного метода диагностики хламидийной инфекции ПЦР. ИФА и ПИФ регулярно использовали с указанной целью 62,7 и 32,1% респондентов соответственно. Культуральный метод регулярно применяли 7,7% респондентов, и лишь 2,8% респондентов указали на отсутствие возможности проводить лабораторную диагностику хламидийной инфекции.

В то же время, по результатам ретроспективного анализа медицинской документации, ПЦР использовалась с данной целью только у 57,3% пациентов (в 37,9% случаев как единственный метод, в 19,4% – в комбинации с другими методами). Культуральное исследование применялось у 11% больных (в 0,3% случаев как единственный метод, в 10,7% – в комбинации с другими методами). При этом у значимой доли больных (34,3%) диагноз хламидийной инфекции был поставлен на основании результатов только ИФА (18,8%), ПИФ (13,6%) или их комбинации (1,9%) (рис. 5). У 37,5% пациентов в дополнение к диагностическим методам была выполнена микроскопия клинического материала для подтверждения наличия воспалительного процесса.

Таким образом, у большинства пациентов подход к выявлению инфицирования *C. trachomatis* не отвечал современным стандартам. Косвенным свидетельством погрешностей в диагностике является крайне малая доля пациентов с бессимптомными случаями инфекции (17,5% пациентов мужского и 4,8% – женского пола) среди включенных в ретроспективную часть исследования.

Неосложненная урогенитальная микоплазменная и уреоплазменная инфекция. По данным литературы, более чем у 40% пациентов с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы выявляется инфицирование генитальными микоплазмами, такими как *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. В то время как роль *Mycoplasma genitalium* в разви-

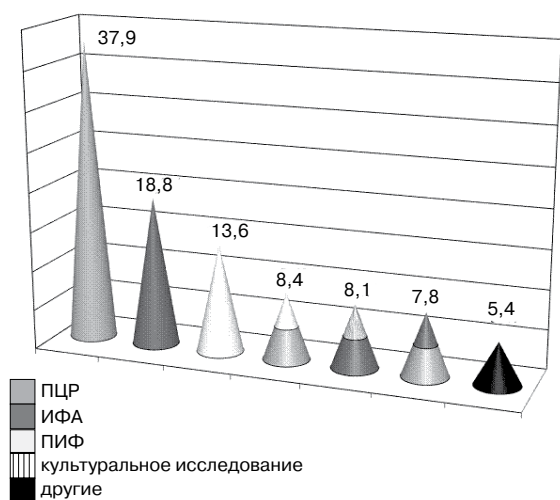


Рис. 5. Частота использования различных лабораторных методов и их комбинаций в диагностике урогенитальной хламидийной инфекции, %.

тии воспалительных заболеваний урогенитальной сферы в настоящее время не вызывает сомнений, другие микоплазмы и уреаплазмы могут выявляться и у здоровых лиц [27, 28]. Несмотря на неоднозначность мнений в отношении патогенной роли *M. hominis* и *U. urealyticum*, ВОЗ рассматривает их как возможных этиологических агентов при негонорейном уретрите, воспалительных заболеваниях органов малого таза и бактериальном вагинозе. В связи с этим актуальным является вопрос обследования пациентов как с клиническими проявлениями, так и в отсутствие симптоматики инфекции урогенитальной сферы, и тактики практических врачей при выявлении инфицирования урогенитальными микоплазмами и/или уреаплазмами.

Результаты проведенного нами опроса показали, что большинство врачей признает роль микоплазм в развитии заболеваний мочеполовой сферы у пациентов как мужского, так и женского пола. Так, значимая доля респондентов указала *U. urealyticum*, *M. genitalium* и *M. hominis* в числе этиологически значимых микроорганизмов при указанных инфекциях у мужчин (78,7, 74,6 и 52,3% соответственно) и у женщин (84,3, 82,2 и 58,2% соответственно). Необходимо отметить, что большинство респондентов считают равнозначной этиологическую роль *U. urealyticum* и *M. genitalium*. Тем не менее, большинство исследователей относят *M. genitalium* к патогенным микроорганизмам, тогда как значимость *U. urealyticum* в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта остается дискутабельной.

Согласно современным стандартам, идентификацию *M. genitalium* рекомендуется проводить

методом ПЦР в связи с низкой скоростью деления клеток этого микроорганизма (период инкубации в среднем достигает 14–20 суток, в отдельных случаях – до 50 суток) и высокими требованиями к составу питательных сред для роста, что не позволяет использовать с указанной целью культуральный метод [29]. *U. urealyticum* и *M. hominis* могут выявляться как методом ПЦР, так и при культуральном исследовании. Клинически значимым считается обнаружение *U. urealyticum* или *M. hominis* в количестве более 10^4 КОЕ/мл. При проведении ПЦР диагностики предпочтительно использовать модификацию метода в режиме реального времени, что существенно сокращает сроки получения результата, снижает риск контаминации образца и позволяет проводить количественную оценку искомого материала в пробе.

Выполнение серологических исследований, в частности ИФА, считается нецелесообразным в связи с низкими иммуногенными свойствами микроорганизмов и возможностью перекрестных реакций с другими представителями своего класса. Использование ПИФ как единственного метода диагностики также не рекомендуется в связи с относительно невысокой чувствительностью и специфичностью используемых тестов, а также вариабельностью результатов исследования в зависимости от качества оборудования и квалификации персонала.

Микроскопическое исследование, как и в случае с хламидийной инфекцией, используется как вспомогательный метод для подтверждения наличия воспалительной реакции и оценки состояния эпителия мочеполовых органов. В связи с тем, что генитальные микоплазмы часто присутствуют в составе нормального микробиоценоза половых органов, оценка воспалительной реакции имеет большое значение для принятия решения о назначении антибактериальной терапии [22].

Учитывая вышеизложенное, оптимальной схемой обследования пациента с подозрением на инфицирование урогенитальными микоплазмами и уреаплазмами является выполнение ПЦР, предпочтительно в режиме реального времени с определением количества микроорганизмов. Возможно применение культурального метода при условии использования специфических высококачественных питательных сред и определения количества выросших колоний микоплазм/уреаплазм. Хотя 82,9 и 82,6% респондентов соответственно сообщили об использовании ими ПЦР при выявлении урогенитальных микоплазм и уреаплазм, лишь 36,6 и 38,3% применяли с указанной целью культуральное исследование. При этом свыше 40% респондентов диагностировали инфицирование методом ИФА

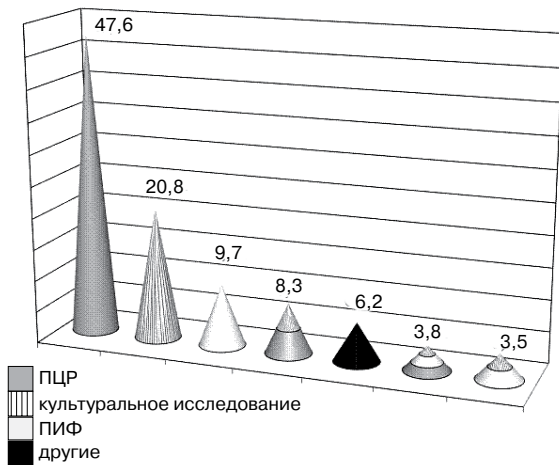


Рис. 6. Частота использования различных лабораторных методов и их комбинаций в диагностике урогенитальной микоплазменной и уреоплазменной инфекции, %.

(40,4 и 44,6%), свыше 20% (22,3 и 24,7% соответственно) – ПИФ.

Ретроспективный анализ медицинской документации также продемонстрировал неоправданно частое использование ИФА и ПИФ в диагностике указанных инфекций. Так, культуральное исследование клинического материала было выполнено у 37,5% пациентов, инфицированных урогенитальными микоплазмами, ПЦР – у 58,1%, причем комбинация данных методов отмечалась у 5,9% пациентов. В целом, адекватное обследование с целью выявления *M. hominis* было выполнено у 89,7% пациентов, тогда как для *M. genitalium* данный показатель был значительно ниже (58,1%). У пациентов, инфицированных уреоплазмами, культуральное исследование проводилось в 38,5%, ПЦР – в 68,7% случаев (комбинация обоих методов – в 17,6% случаев), что позволяет считать адекватно обследованными 89,6% пациентов.

Суммарная оценка практики обследования пациентов на инфекции, ассоциированные с урогенитальными микоплазмами и уреоплазмами, показывает, что доля пациентов, обследованных с использованием высокочувствительных методик, была недостаточно высокой: ПЦР – у 63,9%, культуральное исследование – у 38,1%, комбинация данных методов – у 12,1% пациентов (рис. 6). Микроскопическое исследование клинического материала было выполнено у 32,1% с наличием микоплазм и у 32% – с наличием уреоплазм соответственно.

Таким образом, несмотря на наличие лабораторных ресурсов, диагностика ИППП не всегда соответствует регламентированному и общепринятому

стандартам, что приводит к недооценке распространенности инфекций, снижает вероятность своевременного выявления, ухудшает исходы терапии и способствует их дальнейшему распространению в популяции. Малая, по сравнению с данными литературы, доля включенных в исследование больных с бессимптомным течением гонококковой и хламидийной инфекции косвенно свидетельствует о наличии погрешностей в диагностике. Очевидной является тенденция к использованию доступных и недорогих, но устаревших методов. Кроме того, в ряде случаев было отмечено нерациональное распределение лабораторных ресурсов, например, выполнение трепонемных тестов для подтверждения излеченности сифилиса, тогда как в диагностике данным тестам не было отведено должной роли.

Нельзя не отметить, что результаты исследования реальной практики диагностики ИППП во многих случаях не согласуются с данными, полученными при анкетировании врачей. Одной из причин расхождения может являться случайный выбор респондентов в пределах каждого из городов, в связи с чем лишь часть проанкетированных врачей участвовала в лечении пациентов, данные которых вошли в ретроспективный анализ. Осознавая ограничения исследования, мы не проводили сравнительного анализа между данными, полученными в ходе различных этапов работы, и приводим результаты анкетирования как дополнительный источник информации о представлениях практических врачей касательно диагностики и лечения бактериальных ИППП.

Терапия ИППП

Своевременная и адекватная терапия является одним из ключевых факторов контроля как над течением ИППП у отдельно взятого больного, так и над распространением инфекций в популяции, особенно в случае процессов бактериальной этиологии, потенциально поддающихся излечению. Согласно рекомендациям ВОЗ, оптимальное средство для лечения ИППП должно обладать высокой эффективностью, низкой токсичностью, не способствовать селекции антибиотикорезистентности микроорганизмов, вводиться перорально, предпочтительно однократно, и быть разрешенным к применению в период беременности и лактации [30]. Возможность одновременно воздействовать на несколько патогенов может быть полезной в случае смешанной инфекции.

В ходе анализа медицинской документации пациентов с бактериальными ИППП по поводу основного диагноза было зарегистрировано 1567

Таблица 3. Группы препаратов, назначавшихся по поводу бактериальных ИППП

Группы препаратов	Сифилис		Гонорея		Хламидиоз		Микоплазменная инфекция		Уреаплазменная инфекция		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Антибиотики	346	77,1	332	98,8	369	87,9	145	82,9	160	85,6	1352	86,3
Иммуномодуляторы	42	9,4	2	0,6	17	4	11	6,3	12	6,4	84	5,4
Витамины	54	12	0	0	0	0	0	0	0	0	54	3,4
Антисептики	0	0	0	0	25	6	11	6,3	11	5,9	47	3
Другие	7	1,5	2	0,6	9	2,1	8	4,6	4	2,1	30	2
Всего	449	100	336	100	420	100	175	100	187	100	1567	100

назначений. С учетом того, что доказанной эффективностью в терапии ИППП обладают только антимикробные препараты, необходимо отметить неоправданно высокую частоту применения лекарственных средств других групп, преимущественно витаминов (12%) и иммуномодуляторов (9,4%), в терапии сифилиса (табл. 3).

Антимикробные препараты, на долю которых приходилось 1352 (86,3%) назначения, были представлены следующими классами: макролиды (30%), цефалоспорины I–III поколения (22%), пенициллины (19,5%), тетрациклины (15,1%), фторхинолоны (9,5%), аминогликозиды и аминоциклитолы (3,9%) (рис. 7). При подгрупповом анализе по нозологиям антибактериальные препараты составляли 346 (77,1%) назначений у пациентов с ранним сифилисом, 332 (98,8%) у пациентов с неосложненной урогенитальной гонококковой, 369 (87,9%) – с хламидийной, 145 (82,9%) с микоплазменной и 160 (85,6%) – с уреаплазменной инфекцией (см. табл. 3 и рис. 7).

Ранняя сифилитическая инфекция. В терапии ранних форм сифилиса наиболее часто использовались препараты группы пенициллинов и цефалоспоринов, такие как бензатин бензилпенициллин (38,4%), прокаин пенициллин (28,3%), цефтриаксон (26,9%) и бензилпенициллин (5,5%) (табл. 4). Хотя применение указанных антибиотиков не противоречит стандартам терапии сифилиса, нельзя не отметить относительно высокую частоту назначения цефтриаксона, являющегося альтернативным средством при

непереносимости пенициллина в терапии сифилиса (свыше ¼ случаев).

Аналогичная тенденция была выявлена и в ходе опроса врачей. Так, частота выбора специалистами пенициллинов как в амбулаторных условиях (72,3%), так и в условиях стационара (61,6%), была неоправданно низкой. В то же время 28,6 и 32,8% респондентов указали в качестве препарата выбора цефтриаксон. Цефтриаксон лидировал и в списке альтернативных средств при непереносимости пенициллинов (25,1%) наряду с доксициклином (22,1%) и эритромицином (18,5%), притом что, по данным литературы, частота перекрестной аллергии между цефалоспорином и пенициллинами может достигать 8–10% [31].

Основными причинами использования препаратов не пенициллинового ряда в терапии сифилиса, согласно ответам респондентов, являлись непереносимость пенициллинов (55,7%), что соответствует современным стандартам, и предшествующая неэффективность терапии (28,9%), хотя последнее

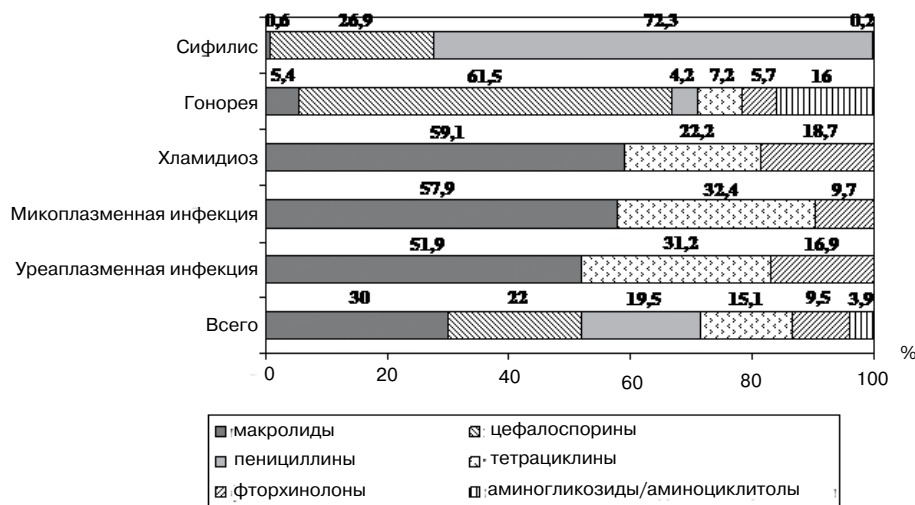


Рис. 7. Частота назначения антибактериальных средств по классам в терапии бактериальных ИППП, %.

Таблица 4. Антимикробные препараты, назначавшиеся по поводу бактериальных ИППП

Антибиотики	Сифилис		Гонорея		Хламидиоз		Микоплазменная инфекция		Уреаплазменная инфекция		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Цефтриаксон	93	26,9	191	57,5	0	0	0	0	0	0	284	21
Доксициклин	1	0,3	24	7,2	82	22,2	47	32,4	50	31,3	204	15,1
Азитромицин	1	0,3	17	5,1	104	28,2	22	15,2	18	11,3	162	12
Бензатин бензилпенициллин	133	38,4	2	0,6	0	0	0	0	0	0	135	10
Джозамицин	0	0	0	0	41	11,1	31	21,4	34	21,3	106	7,8
Прокаин пенициллин	98	28,3	0	0	0	0	0	0	0	0	98	7,2
Кларитромицин	0	0	0	0	55	14,9	21	14,5	18	11,3	94	7
Офлоксацин	0	0	1	0,3	29	7,9	6	4,1	8	5	44	3,3
Левифлоксацин	0	0	2	0,6	18	4,9	6	4,1	11	6,9	37	2,7
Спектиномицин	0	0	31	9,3	0	0	0	0	0	0	31	2,3
Мидекамицин	0	0	0	0	9	2,4	7	4,8	6	3,8	22	1,6
Бензилпенициллин	19	5,5	2	0,6	0	0	0	0	0	0	21	1,6
Ципрофлоксацин	0	0	16	4,8	3	0,8	0	0	2	1,3	21	1,6
Спирамицин	0	0	0	0	8	2,2	3	2,1	7	4,4	18	1,3
Канамицин	0	0	16	4,8	0	0	0	0	0	0	16	1,2
Моксифлоксацин	0	0	0	0	6	1,6	2	1,4	5	3,1	13	1
Спарфлоксацин	0	0	0	0	13	3,5	0	0	0	0	13	1
Цефотаксим	0	0	12	3,6	0	0	0	0	0	0	12	0,9
Амоксициллин/ клавуланат	0	0	8	2,4	0	0	0	0	0	0	8	0,6
Гентамицин	0	0	6	1,8	0	0	0	0	0	0	6	0,4
Эритромицин	1	0,3	1	0,3	0	0	0	0	0	0	2	0,1
Рокситромицин	0	0	0	0	1	0,3	0	0	0	0	1	0,1
Цефазолин	0	0	1	0,3	0	0	0	0	0	0	1	0,1
Амоксициллин	0	0	1	0,3	0	0	0	0	0	0	1	0,1
Ампициллин	0	0	1	0,3	0	0	0	0	0	0	1	0,1
Ломефлоксацин	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,6	1	0,1
Всего	346	100	332	100	369	100	145	100	160	100	1352	100

должно являться показанием к проведению повторного курса терапии пенициллинами, а не использованию препаратов других групп [8, 9, 14, 22]. Хотя в ряде работ было показано, что цефтриаксон не уступает по эффективности пенициллинам [32, 33], отсутствие масштабных рандомизированных исследований не позволяет на настоящий момент считать его полностью эквивалентным по эффективности при данной нозологии.

Необходимо также отметить, что в реальной практике врачи отдавали явное предпочтение препаратам пролонгированного действия в терапии сифилитической инфекции, как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационара. В то же

время в ходе опроса 32,4% респондентов указали натриевую и калиевую соли пенициллина в качестве препарата выбора у амбулаторных пациентов, что является неоправданным в связи с необходимостью частых введений препарата (ежедневно 4 раза в сутки).

Анализ тактики антибактериальной терапии в различных регионах показал выраженную вариабельность в выборе врачами антибактериальных препаратов. Так, в терапии раннего сифилиса в лечебно-профилактических учреждениях Краснодара (центр 5), Москвы (центр 1), Владивостока (центр 2) и Екатеринбурга (центр 8) наиболее часто применялся бензатин бензилпе-

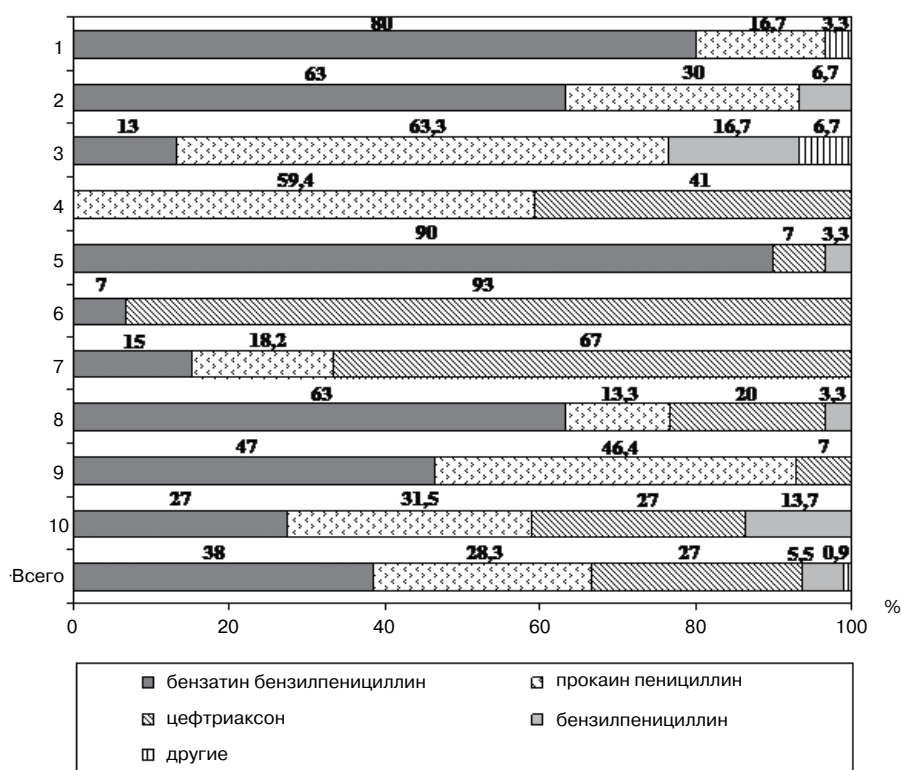


Рис. 8. Частота назначения антибактериальных препаратов в терапии раннего сифилиса в различных регионах РФ, %. По оси ординат (здесь и на рис. 9–12) – номера лечебных центров.

нициллин (90, 80, 63 и 63% соответственно), тогда как в Красноярске (центр 6) и Тюмени (центр 7) данный препарат уступал первенство цефтриаксону (93 и 67% соответственно), а в республике Саха (центр 4) не назначался совсем. Приведенная тенденция сохранялась и в отношении других антибиотиков (рис. 8).

Неосложненная урогенитальная гонококковая инфекция. В терапии неосложненной урогенитальной гонококковой инфекции доминировали препараты группы цефалоспоринов (61,5%), преимущественно цефтриаксон (57,5%). Реже применялись спектиномицин (9,3%), тетрациклины (7,2%) и аминогликозиды (6,6%) (рис. 9). Принимая во внимание тот факт, что цефалоспорины являются препаратами выбора в терапии гонококковой инфекции, частота их назначения была относительно невысокой. В то же время использование аминогликозидов у пациентов с гонококковой инфекцией неоправданно из-за отсутствия у них активности в отношении *N. gonorrhoeae*. Кроме того, ряду больных были назначены фторхинолоны (5,7%), пенициллины (4,2%) и макролиды (5,4%), что с учетом текущего уровня устойчивости к ним гонококков также является неоправданным [34].

Из антибактериальных препаратов наиболее часто применялся цефтриаксон (57,5%), значительно реже спектиномицин (9,3%), доксициклин (7,2%), азитромицин (5,1%), а также ципрофлоксацин и канамицин (по 4,8%) (табл. 4 и рис. 9). При этом в отдельных ЛПУ частота назначения цефтриаксона была крайне низкой (14,3% – Москва, центр 1), тогда как в других центрах данный препарат доминировал в терапии гонококковой инфекции (81,8% – Тюмень, центр 7; 81,3% – республика Саха, Якутия, центр 4). Нельзя не отметить, что 50% пациентов в Краснодаре (центр 5) для лечения гонококковой инфекции был назначен неактивный в отношении возбудителя инфекции канамицин. Кроме того, значимая доля пациентов в Санкт-Петербурге (центр 9) получила терапию азитромицином (рис. 9). Хотя возможность использования азитромицина в терапии гонококковой инфекции неоднократно обсуждалась, данная тактика не рекомендуется из-за высокого риска селекции резистентности гонококков к препарату при его повсеместном использовании при указанной нозологии [14, 34, 35].

В ходе выполненного нами опроса большинство респондентов также указали на цефтриаксон в качестве препарата выбора в терапии гонококковой инфекции (64,5%), реже упоминались ципрофлоксацин (31,7%), доксициклин (29,6%), офлоксацин (25,8%), бензилпенициллин (19,5%) и др. Аналогичная тенденция сохранялась в ответах на вопрос о средствах, которые врачи назначают по данному показанию: цефтриаксон (54,4%), доксициклин (20,9%), ципрофлоксацин (19,5%), офлоксацин (15%) и др. Таким образом, выявленная в ходе ретроспективного исследования практика применения препаратов является отражением представлений врачей о надлежащей терапии гонококковой инфекции, не всегда соответствующих рекомендованным. В частности, сравнительный анализ практики терапии урогенитальной гонококковой инфекции в различных городах РФ показал

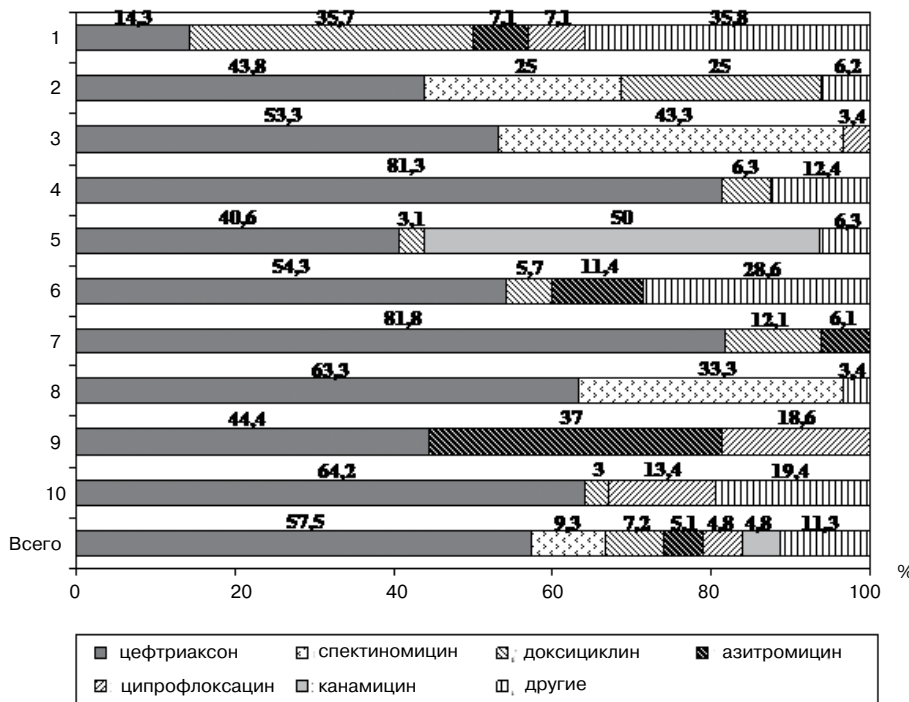


Рис. 9. Частота назначения антибактериальных препаратов в терапии неосложненной уrogenитальной гонорее в различных регионах РФ, %.

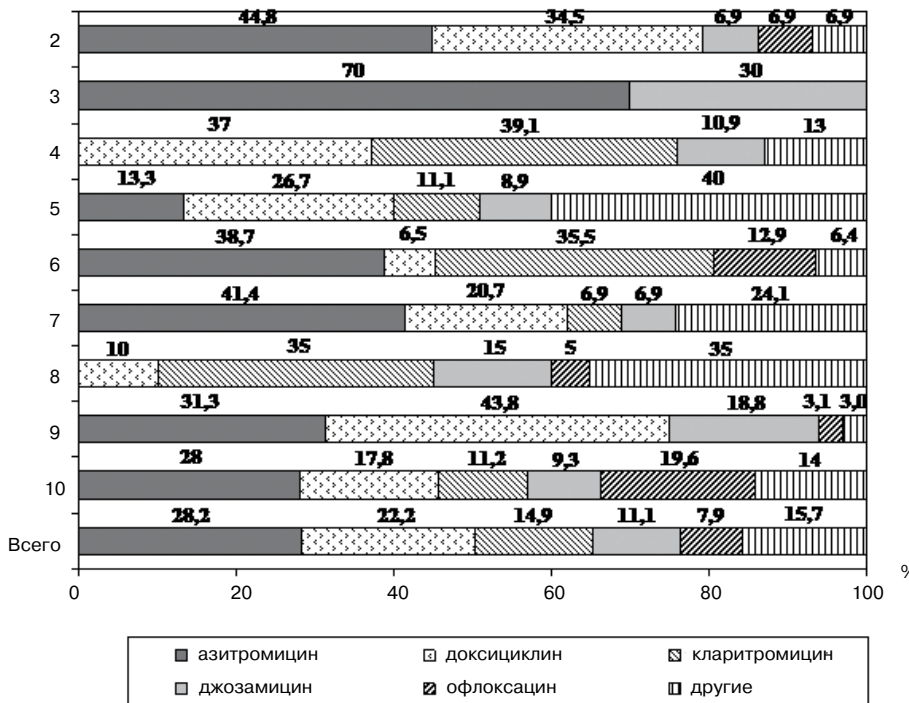


Рис. 10. Частота назначения антибактериальных препаратов в терапии неосложненного уrogenитального хламидиоза в различных регионах РФ, %.

Неосложненная уrogenитальная хламидийная инфекция. В терапии уrogenитальной хламидийной инфекции преобладали препараты класса макролидов (59,1%), тетрациклинов (22,2%) и фторхинолонов (18,7%), такие как азитромицин (28,2%), доксициклин (22,2%), кларитромицин (14,9%), джозамицин (11,1%), офлоксацин (7,9%) и левофлоксацин (4,9%). Другие антибиотики использовались значительно реже (табл. 4). Аналогичная ситуация отмечалась и при опросе врачей, как о рекомендуемых, так и о назначаемых ими препаратах: азитромицин (85,7 и 74,6% респондентов соответственно), доксициклин (76,7 и 69,3%), джозамицин (45,6 и 45,6%). Хотя большинство указанных препаратов обладали активностью в отношении *C. trachomatis*, формально терапия соответствовала отечественным стандартам только у 61,9% пациентов.

Как и при других бактериальных ИППП сохранялась выраженная вариабельность в выборе препаратов в зависимости от региона РФ. Так в Ставрополе (центр 3) все пациенты с хламидиозом получали терапию макролидами: 70% – азитромицином и 30% – джозамицином, тогда как во Владивостоке (центр 2), республике Саха (центр 4) и Санкт-Петербурге (центр 9) значительной доле больных назначался доксициклин (34,5, 37 и 43,8% соответственно). Более того, в ЛПУ республики Саха (центр 4) и Екатеринбурга (центр 8)

расхождения между выбранным режимом антибиотикотерапии и отечественными стандартами в 40,8% случаев.

азитромицин, являющийся препаратом выбора в терапии хламидийной инфекции, не назначался совсем (рис. 10).

Неосложненная урогенитальная микоплазменная и уреоплазменная инфекция. Проведенный нами опрос показал, что в большинстве случаев врачи считали необходимым применение антибактериальных препаратов у лиц, инфицированных урогенитальными микоплазмами и уреоплазмами, при наличии клинической симптоматики воспаления (64,8 и 66,2% респондентов соответственно), бесплодия неясного генеза (47,4 и 47,7%), в период беременности (29,6 и 31,7%) и при предстоящем инвазивном вмешательстве (27,2 и 27,5% респондентов соответственно). Кроме того, 31,4% респондентов указали на необходимость эрадикации урогенитальных микоплазм и уреоплазм у всех пациентов.

В качестве средств терапии этих инфекций опрошенные врачи отдавали наибольшее предпочтение препаратам группы тетрациклинов, макролидов и фторхинолонов, наиболее часто доксициклину (77,7 и 81,9%), азитромицину (72,1 и 69%) и джозамицину (66,2 и 63,8% респондентов соответственно), несколько реже – офлоксацину (45,3 и 40,1%) и кларитромицину (39,4 и 45,6%).

В ходе ретроспективной части исследования было выявлено 290 эпизодов антибактериальной терапии по поводу микоплазменной и уреоплазменной инфекции. Необходимость назначения антибиотиков каждому пациенту определялась лечащим врачом. Для эрадикации указанных микроорганизмов наиболее часто применялись препараты класса макролидов (57,9 и 51,9%), тетрациклинов (32,4 и 31,3%) и фторхинолонов (9,7 и 16,9% соответственно), такие как доксициклин (32,4 и 31,3%), джозамицин (21,4 и 21,3%), азитромицин (15,2 и 11,3%), кларитромицин (14,5 и 11,3%) и левофлоксацин (4,1 и 6,9%). Другие антибиотики назначались реже, чем в 5% случаев (табл. 4).

В то же время частота назначения отдельных препаратов значимо различалась для ЛПУ различных городов РФ. В частности во Владивостоке (центр 2) для эрадикации микоплазм применялись исключительно макролиды (в 80% случаев джозамицин, в 20% – азитромицин), тогда как в Санкт-Петербурге (центр 9) с данной целью назначался преимущественно доксициклин (66,7%). Схожая ситуация отмечалась в терапии уреоплазменной инфекции (рис. 11 и 12).

Анализ соответствия выбора препаратов и режимов антибактериальной терапии отечественным стандартам

С целью оценки соответствия режимов терапии рекомендованным были рассчитаны средняя длительность курса и средняя курсовая доза для

каждого из назначавшихся антибактериальных препаратов. Расчет средней длительности курса терапии выявил выраженную вариабельность данного показателя для большинства антибиотиков, нередко выходящую за пределы традиционных и рекомендуемых значений. Обращает на себя внимание общая тенденция к увеличению длительности курсов терапии, что в сочетании с повышением разовых доз привело к значительному превышению курсовых доз препаратов по сравнению с общепринятыми и рекомендуемыми.

Так, было выявлено значимое увеличение средней курсовой дозы прокаина пенициллина в терапии вторичного и раннего скрытого сифилиса ($53,9 \pm 34,4$ млн ЕД) по сравнению с рекомендованной, тогда как курсовая доза бензилпенициллина во многих случаях была недостаточной ($67,8 \pm 27,2$ млн ЕД). Средняя длительность курса терапии цефтриаксоном при неосложненной урогенитальной гонококковой инфекции составляла $1,7 \pm 1,7$ суток, ципрофлоксацином – $5,3 \pm 3,2$ суток при рекомендованном однократном введении препаратов. Средняя курсовая доза цефтриаксона составляла $1,3 \pm 1,9$ г, ципрофлоксацина – $5,1 \pm 3,3$ г, что многократно превышает рекомендованные значения. Средняя длительность терапии азитромицином при неосложненной хламидийной инфекции составляла $10,6 \pm 5,6$ суток, максимальная – 22 суток, средняя курсовая доза – $3,2 \pm 2$ г при рекомендованном однократном его приеме в дозе 1 г. Для доксициклина ($10,1 \pm 3,6$ суток), кларитромицина ($9,6 \pm 3,8$ суток), офлоксацина ($11,9 \pm 2,9$ суток) и левофлоксацина ($13,3 \pm 2,7$ суток) средняя длительность курсов превышала рекомендованную почти в 1,5 раза, средние курсовые дозы – в 1,5–2 раза. Аналогичная тенденция сохранялась и при использовании других антибиотиков в терапии ИППП (табл. 5 и 6).

Сравнение применявшихся доз препаратов с приведенными в отечественных стандартах показало, что при раннем сифилисе курсовые дозы антибиотиков соответствовали рекомендованным лишь в 35% случаев, превышали рекомендованные – в 56,2% и были ниже рекомендованных – в 8,8% случаев. В терапии гонококковой инфекции курсовые дозы препаратов соответствовали рекомендованным в 22,7% случаев с тенденцией к завышению в 77,3% случаев. В терапии хламидийной инфекции курсовые дозы соответствовали рекомендованным в 12,2% случаев, в 79,9% превышали рекомендованные и в 7,9% случаев были ниже рекомендованных. Хотя мы не проводили сравнение практики назначения антибактериальных препаратов при урогенитальной микоплазменной и уреоплазменной инфекции с отечественными стандартами, в

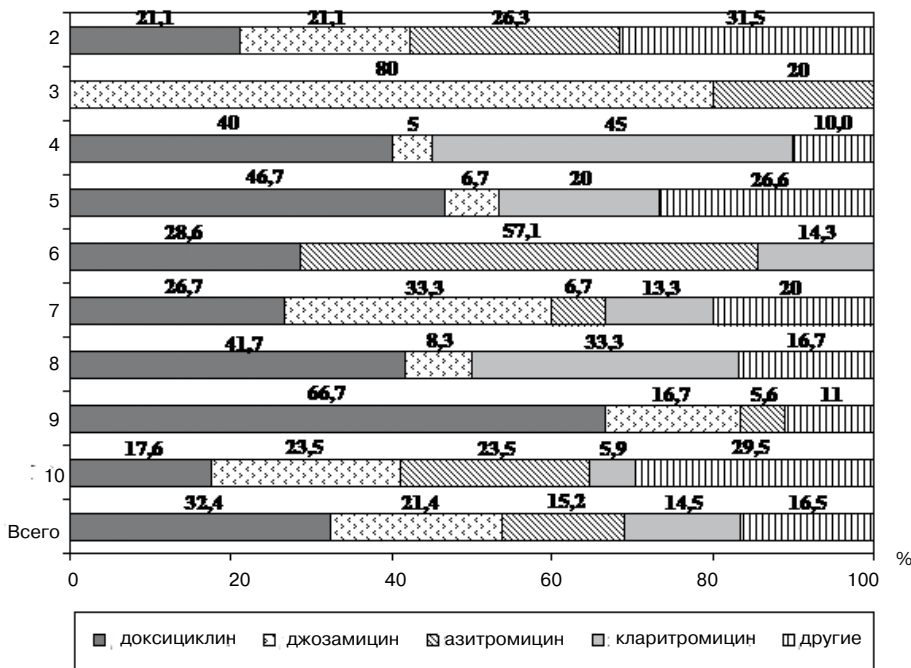


Рис. 11. Частота назначения антибактериальных препаратов пациентам, инфицированным урогенитальными микоплазмами, в различных регионах РФ, %.

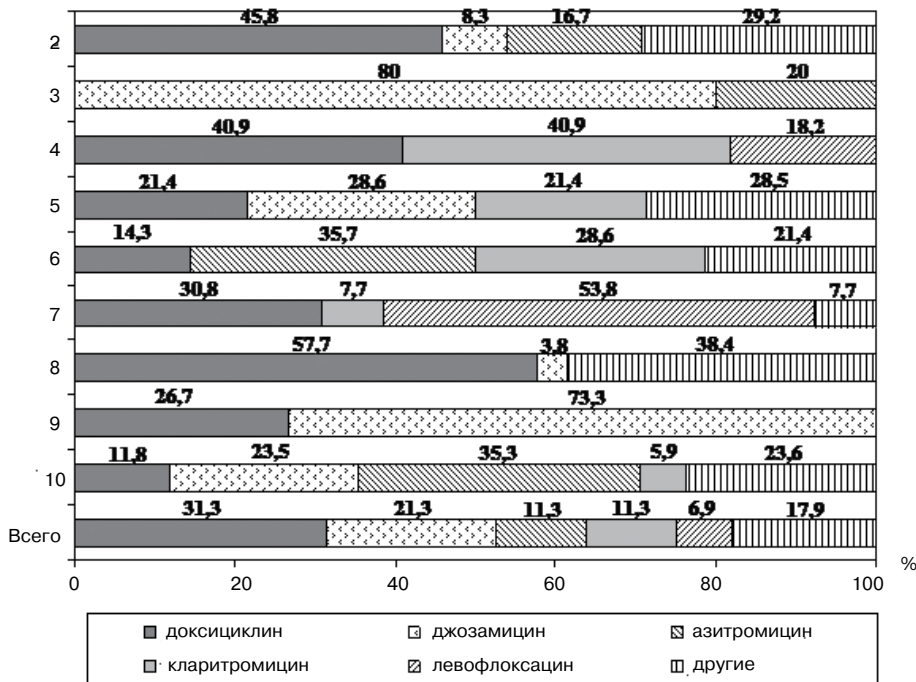


Рис. 12. Частота назначения антибактериальных препаратов пациентам, инфицированным урогенитальными уреоплазмами, в различных регионах РФ, %.

виду отсутствия таковых на момент сбора данных, нельзя не отметить сохраняющуюся тенденцию к превышению курсовых доз относительно рекомендованных.

Суммируя результаты анализа для всех нозологических форм, назначенная терапия соответствовала отечественным стандартам лишь у 71,8% пациентов, причем только в 24% случаев курсовые дозы соответствовали рекомендованным, в 69,1% – превышали и в 6,9% были ниже рекомендованных. Причиной подобного увеличения длительности курса терапии и доз препаратов, возможно, является отсутствие у врачей уверенности в эффективности назначенной терапии в условиях роста устойчивости возбудителей ИППП к антибиотикам, поскольку значимых различий между длительностью назначаемой терапии и дозировками для оригинальных и генерических препаратов нами выявлено не было.

Другой возможной причиной расхождения между рекомендованными и применявшимися режимами терапии является относительно невысокая значимость отечественных стандартов в профессиональной деятельности опрошенных врачей. Так, по результатам опроса, включение препарата в отечественные стандарты принималось во внимание лишь 64,1% респондентов, уступая таким факторам, как высокая чувствительность возбудителя к препарату (95,1% респондентов), его эффективность (92,3%), безопасность (88,9%), удобство применения (81,2%), а также стоимость (74,2%) и доступность (64,8%). Кроме того, 49,5% врачей указали, что ориентируются на предпочтение пациента при выборе антибактериального препарата.

Таблица 5. Длительность курса (в днях) антибактериальной терапии ИППП для ≥ 5 наблюдений

Антибиотики	n	Mean	Std	Min	25%	Median	75%	Max
Сифилис первичный								
Бензатин бензилпенициллин	36	12,7	4,5	5	8	15	15	22
Цефтриаксон	11	11,4	1,6	10	11	11	11	16
Сифилис вторичный и ранний скрытый								
Бензатин бензилпенициллин	96	18,9	6,7	1	15	16	22,5	30
Прокаин бензилпенициллин	93	20,2	5,5	2	20	21	21	40
Цефтриаксон	82	11,5	2,4	9	10	11	11	21
Бензилпенициллин	17	19,2	4,2	9	20	21	21	23
Гонорея								
Цефтриаксон	190	1,7	1,7	1	1	1	2	18
Спектиномицин	31	1,3	0,4	1	1	1	2	2
Доксициклин	24	9,1	2,7	0	7,5	10	11	11
Азитромицин	17	2,6	3,2	1	1	1	3	13
Канамицин	16	2,1	0,3	2	2	2	2	3
Ципрофлоксацин	16	5,3	3,2	1	3	5	6	11
Цефотаксим	12	1,7	1,7	1	1	1	1,5	7
Амоксициллин/клавуланат	8	7,5	2	6	6	6,5	9	11
Гентамицин	6	5	5,7	1	1	5	9	9
Хламидиоз								
Азитромицин	98	10,6	5,6	1	6	15	15	22
Доксициклин	82	10,1	3,6	1	10	11	11	16
Кларитромицин	55	9,6	3,8	4	6	8	14	17
Джозамицин	41	11,7	3	4	11	11	14	22
Офлоксацин	29	11,9	2,9	7	11	11	15	16
Левифлоксацин	17	13,3	2,7	10	11	11	16	17
Спарфлоксацин	13	8,7	4,4	1	10	11	11	12
Мидекамицин	9	14,3	2,2	10	14	14	16	17
Спирамицин	8	12,1	2,9	10	10	10	15,5	16
Моксифлоксацин	6	11,2	1,8	10	10	10	13	14
Микоплазменная инфекция								
Доксициклин	47	12	2,6	4	10	11	15	17
Джозамицин	31	11,3	2,3	5	10	10	13	15
Азитромицин	22	9,3	4,6	1	6	8,5	14	15
Кларитромицин	21	12,2	6,7	6	6	14	15	36
Мидекамицин	7	13,6	1,8	12	12	13	16	16
Левифлоксацин	6	13	2,3	11	11	12,5	15	16
Офлоксацин	6	11,2	2,4	10	10	10	11	16
Уреаплазменная инфекция								
Доксициклин	50	10,7	3	0	10	11	11	15
Джозамицин	34	11,2	2,2	7	10	10	14	15
Кларитромицин	18	10,3	4,4	5	6	9,5	15	17
Азитромицин	17	8,6	5,7	1	4	6	15	15

Окончание табл. 5

Левифлоксацин	11	14,3	2,2	11	12	16	16	16
Офлоксацин	8	10,4	3,3	6	8,5	10	12	16
Спирамицин	7	9	2,8	7	7	7	11	14
Мидекамицин	6	13,3	2,3	10	11	14	15	16
Моксифлоксацин	5	7,2	0,4	7	7	7	7	8

Таблица 6. Курсовые дозы (в граммах) антимикробных препаратов в терапии бактериальных ИППП (для ≥ 5 наблюдений)

Антибиотики	n	Mean	Std	Min	25%	Median	75%	Max
Сифилис первичный								
Бензатин бензилпенициллин*	36	7	2,8	2,4	4,8	7,2	7,2	14,4
Цефтриаксон	11	10,5	5,6	5,5	5,5	10	11	24
Сифилис вторичный и ранний скрытый								
Бензатин бензилпенициллин*	95	8,8	3,1	2,4	7,2	7,2	9,6	24
Прокаин пенициллин*	90	53,9	34,4	84	24	43,2	84	160
Цефтриаксон	80	10,4	4,5	4,5	5,8	10	11	28
Бензилпенициллин*	17	67,8	27,2	16,8	40	84	84	92
Гонорея								
Цефтриаксон	190	1,3	1,9	0,25	0,5	1	1	16
Спектиномицин	31	2,3	0,7	2	2	2	2	4
Доксициклин	22	1,8	0,5	1	1,4	2	2,2	2,2
Азитромицин	17	1,7	1,6	0,25	1	1	1,5	6,5
Канамицин	16	4,1	0,5	4	4	4	4	6
Ципрофлоксацин	16	5,1	3,3	0,5	3	5	6	11
Цефотаксим	12	2,3	3,7	1	1	1	1,5	14
Амоксициллин/клавуланат	8	11,8	4,8	9	9	9,5	13,3	22
Гентамицин	6	0,8	0,9	0,16	0,16	0,8	1,4	1,4
Хламидиоз								
Азитромицин	102	3,2	2	0,3	1,8	3	3	11
Доксициклин	80	2,1	0,9	0,2	2	2,2	2,2	5,5
Кларитромицин	53	8,2	5,5	2,5	4	6	12	30
Джозамицин	41	13,8	4,2	4	11	15	16,5	22,5
Офлоксацин	29	8,5	2,7	4	8,4	8,8	9,6	18
Левифлоксацин	17	6,7	1,3	5	5,5	5,5	8	8,5
Спарфлоксацин	13	2	1,2	0,4	2	2,2	2,2	4,8
Мидекамицин	9	20,6	5,5	12	16,8	19,2	25,6	27,2
Спирамицин*	8	191,3	26,5	90	90	90	139,5	144
Моксифлоксацин	6	5,4	1,1	4	5	5	6,5	7
Микоплазменная инфекция								
Доксициклин	43	2,4	0,6	0,8	2	2,2	3	3,4
Джозамицин	30	15,1	5,4	5	10	15	18	27,5
Азитромицин	22	3,3	1,8	1	2	3	4	7,5
Кларитромицин	19	10	5,5	3	3	11	15	18
Мидекамицин	7	17,6	2,1	14,4	15,6	19,2	19,2	19,2

Окончание табл. 6

Левифлоксацин	6	6,5	1,1	5,5	5,5	6,3	7,5	8
Офлоксацин	6	5,7	2,5	4	4	4,2	8	9,6
Уреаплазменная инфекция								
Доксициклин	48	2,2	0,5	0,5	2	2,2	2,2	3
Джозамицин	33	14,7	3,9	10	12	15	15	22,5
Кларитромицин	18	7,4	5,1	2,5	3	5,5	15	15
Азитромицин	17	3,1	2,3	0,25	1	3	3	7,5
Левифлоксацин	10	7,1	1,2	5,5	6	8	8	8
Офлоксацин	8	5,4	2,4	2,4	4	4,8	6,8	9,6
Спирамицин*	7	47,6	42,8	21	21	21	90	126
Мидекамицин	6	18,7	4,3	12	16,8	18,4	22,4	24

Примечание. *в млн ЕД

Заключение

Широкая распространенность ИППП, а также их тяжелые последствия обуславливают высокую медико-социальную значимость данной проблемы. Несмотря на выраженный прогресс, достигнутый в последнее десятилетие с внедрением технологий, позволяющих использовать методы, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью, диагностика ИППП в рутинной практике остается далекой от совершенства. Даже при доступности средств лабораторной диагностики на практике она отличается от рекомендуемой из-за нерационального выбора диагностических методик, а также использования устаревших методов с низкой чувствительностью и специфичностью.

Выявленное в ходе исследования неконтролируемое и некорректное использование антибиотиков в лечении социально значимых инфекций, таких как ИППП, приводит не только к непосредственной неэффективности терапии и, тем самым, к распространению инфекций в популяции, но и к селекции устойчивых к антибактериальным препаратам штаммов возбудителей.

С учетом вышеуказанного проблема предупреждения, диагностики и лечения ИППП требует мультидисциплинарного многоуровневого подхода, с

привлечением административных мер воздействия, направленных как на усиление ресурсов системы здравоохранения, так и на повышение осведомленности врачей в вопросах диагностики и терапии ИППП.

Выводы

1. Диагностика бактериальных ИППП в нашей стране характеризуется широким применением устаревших малоинформативных методик.
2. Существует выраженная вариабельность в выборе врачами антибактериальных препаратов и режимов их дозирования при терапии ИППП бактериального генеза в различных регионах РФ.
3. Выбор врачами антибактериальных препаратов в терапии ИППП бактериального генеза не всегда соответствует национальным рекомендациям.
4. Отмечается явная тенденция к завышению курсовых доз антибактериальных препаратов в терапии ИППП в России.
5. Недостаточно высокая частота следования рекомендациям в вопросах диагностики и терапии бактериальных ИППП, а также выявленная тенденция к завышению курсовых доз антибиотиков свидетельствуют о необходимости изменения сложившейся практики ведения пациентов с указанными инфекциями в нашей стране.

Литература

1. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними, 2006-2015 гг. ВОЗ; 2007.
2. Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия чело-

века». Available from: URL: <http://www.fcgsen.ru/DOC/270110/infdec09.xls>

3. Simms I., Stephenson J.M. Pelvic inflammatory disease epidemiology: what do we know and what do we need to know? Sexually Transmitted Infections, 2000; 76:80-7.
4. Laga M., Meheus A., Piot P. Epidemiology and control of gonococcal ophthalmia neonatorum. Bulletin of the World Health Organization, 1989; 67:471-8.
5. Whitcher J.P., Srinivasan M., Upadhyay M.P. Corneal

- blindness: a global perspective. Bulletin of the World Health Organization, 2001; 79:214-21.
6. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 43 от 17.01.2007 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с ранним сифилисом при оказании специализированной помощи».
 7. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 176 от 25.02.2005 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гонококковой инфекцией».
 8. Кубанова А.А., ред. Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и заболеваний кожи. Протоколы ведения больных, лекарственные средства. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003.
 9. Кубанова А.А., ред. Дерматовенерология. Клинические рекомендации РОДВ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
 10. Кулаков В.И., Прилепская В.Е., Радзинский В.Е., ред. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
 11. Mukenge-Tshibaka L., Alary M., Lowndes C.M., Van Dyck E., Gu dou A., Geraldo N., et al. Syndromic versus laboratory-based diagnosis of cervical infections among female sex workers in Benin. Sex Transm Dis 2002; 29:324-30.
 12. Hylton-Kong T., Brathwaite A.R., Del Rosario G.R., Kristensen S., Kamara P., Jolly P.E., et al. Marginal validity of syndromic management for reproductive tract infections among pregnant women in Jamaica. Int J STD AIDS 2004; 15:371-5.
 13. Сифилис. ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий» Available from: URL: <http://www.cnikvi.ru/files/sifilis.doc>
 14. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. Morbidity and Mortality Weekly Report 2006; 55(No. RR-11).
 15. Geisler W.M. The prozone phenomenon in syphilis testing. South Med J 2004; 97(4):327-8.
 16. Geisler K., Baxi L., Fox H.E. False-negative syphilis screening: the prozone phenomenon, nonimmune hydrops, and diagnosis of syphilis during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990; 163(3):975-7.
 17. Savicheva A., Sokolovsky E., Frigo N., Pripitnevich T., Brilene T., Deák J., et al. Guidelines for laboratory diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* in East-European countries. Part 1: gonorrhoea, sampling, and microscopy for diagnosis. Acta Medica Lituanica 2007; 4(1):65-74.
 18. CDC. Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections, 2002. MMWR 2002; 51(No. RR-15).
 19. Savicheva A., Sokolovsky E., Frigo N., Pripitnevich T., Brilene T., Deák J., et al. Guidelines for laboratory diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* in East-European countries. Part 2: culture, non-culture methods, determination of antibiotic resistance, and quality assurance. Acta Medica Lituanica 2007; 4(2):123-34.
 20. Hook E.W., Handsfield H.H. Gonococcal Infections in the Adult. In: Sexually Transmitted Diseases. Holmes K.K., Sparling F.P., Stamm W.E., et al, editors. 4th ed. McGraw-Hill Medical; 2008. p. 627-45.
 21. Lyss S.B., Kamb M.L., Peterman T.A., Moran J.S., Newman D.R., Bolan G., et al. *Chlamydia trachomatis* among patients infected with and treated for *Neisseria gonorrhoeae* in sexually transmitted disease clinics in the United States. Ann Intern Med 2003; 139(3):178-85.
 22. Кубанова А.А., Рахматуллина М.Р. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации. Consilium Medicum 2009; 6:32-6.
 23. STI/HIV: Laboratory tests for the detection of reproductive tract infections. World Health Organization; 1999.
 24. Schachter J., Stamm W.E. Chlamydia. In: Murray P.R., et al, editors. Manual of Medical Microbiology. 7th ed. Washington, DC: ASM Press; 1999. p. 795-806.
 25. Marrazzo J.M., Stamm W.E. New approaches to the diagnosis, treatment, and prevention of chlamydial infections. Curr Topics Infect Dis 1998; 18:37-59.
 26. Stamm W.E. *Chlamydia trachomatis* Infections of the Adult. In: Sexually Transmitted Diseases. Holmes K.K., Sparling F.P., Stamm W.E., et al, editors. 4th ed. McGraw-Hill Medical; 2008. p. 575-93.
 27. Ross J.D., Jensen J.S. *Mycoplasma genitalium* as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing, and treatment. Sexually Transmitted Infections 2006; 82(4):269-71.
 28. Yokoi S., Maeda S., Kubota Y., et al. The role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* biovar 2 in postgonococcal urethritis. Clinical Infectious Diseases 2007; 45(7):866-71.
 29. Totten P.A., Taylor-Robinson D., Jensen J.S. Genital Mycoplasmas. In: Sexually Transmitted Diseases. Holmes K.K., Sparling F.P., Stamm W.E., et al, editors. 4th ed. McGraw-Hill Medical, 2008. p.709-36.
 30. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. World Health Organization; 2003.
 31. Apter A.J., Kinman J.L., Bilker W.B., Herlim M., Margolis D.J., Lautenbach E., et al. Is there cross-reactivity between penicillins and cephalosporins? Am J Med 2006; 119(4):354.e11-9.
 32. Shann S., Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. Sexually Transmitted Infections 2003; 79:415-6.
 33. Smith N.H., Musher D.M., Huang D.B., Rodriguez P.S., Dowell M.E., Ace W., et al. Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin. International Journal of STD & AIDS 2004; 15: 328-32.
 34. Резистентность возбудителей ИППП к антибактериальным препаратам. Информационный бюллетень 2008 год. М.: ООО «ДЭКС-ПРЕСС»; 2008.
 35. Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP) Steering Group. GRASP year 2005 report. London, England: Health Protection Agency; 2006.