Урогенитальные инфекции, передаваемые половым путем: проблемы сложившейся практики ведения больных в дерматовенерологических учреждениях Москвы

В.И. КИСИНА[1], А.Е. ГУЩИН[2], Г.Л. КОЛИЕВА[1], Н.Н. ПОТЕКАЕВ[1]

[1]Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы; [2]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»

Sexually transmitted urogenital infections: problems of the current practice of patient management in Moscow dermatovenereological facilities

V.I. KISINA, A.E. GUSHCHIN, G.L. KOLIEVA, N.N. POTEKAEV

Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Healthcare Department; Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare

Ключевые слова: лабораторная диагностика, инфекции, передаваемые половым путем, лечение.

Key words: laboratory diagnosis, sexually transmitted infections, treatment.

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются актуальной медицинской и социальной проблемой здравоохранения. Данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) свидетельствуют, что количество инфицированных такими ИППП, как сифилис, гонококковая, хламидийная и трихомонадная инфекции, в мире превышает 1 млрд человек [1, 2].

В нашей стране порядок оказания медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля определен соответствующими приложениями к приказу Министерства здравоохранения России №924 2012 г. [3]. В приложениях к указанному приказу нет алгоритмов ведения больных ИППП (объем и последовательность лабораторного/инструментального/клинического обследований и лечения). Однако структурой приказа не предусмотрена подобная детализация клинической практики.

Модернизация Московского здравоохранения, которая привела к объединению кожно-венерологических учреждений в научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии (МНПЦДК) Департамента здравоохранения позволила приступить к реорганизации медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля. МНПЦДК в сотрудничестве с ФБУН НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора проведено исследование, целью которого явилось изучение эффективности сложившегося порядка диагностики и лечения урогенитальных ИППП в филиалах МНПЦДК (бывшие московские кожно-венерологические диспансеры).

Материал и методы

Проведены ретроспективное лабораторное исследование и анализ результатов клинико-лабораторного обследования и выбора лекарственной терапии больных невирусными урогенитальными ИППП.

Дизайн исследования

С сентября по ноябрь 2012 г. с помощью метода мультиплексной полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ; «Амплисенс-Neisseriagonorrhoeae/Chlamydiatrachomatis/Mycoplasmagenitalium/TrichomonasvaginalisМультпрайм-FL», ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) с одновременным обнаружением ДНК 4 возбудителей ИППП (*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis*) ретроспективно исследованы образцы биоматериала 2455 пациентов (1676 (68,3%) мужчин; 779 (31,7%) женщин), обратившихся в разные филиалы МНПЦДК за венерологической помощью (наличие субъективных симптомов урогенитальных за-

[1]e-mail: kisina2005@yandex.ru
[2]e-mail: aguschin@pcr.ru

© Коллектив авторов, 2013

болеваний, с целью уточнения диагноза при выявлении инфекционных агентов в других медицинских учреждениях). Ранее этим пациентам в филиалах МНПЦДК были назначены и проведены лабораторные исследования в плановом порядке, исходя из оснащения филиала или решения лечащего врача. Тесты включали микроскопическое и/или бактериологическое исследование, ПЦР на разные микроорганизмы, в том числе и условно-патогенные, реакция иммунной флюоресценции (РИФ). После завершения первичного обследования и до начала ретроспективного исследования биологический материал (соскобное отделяемое уретры мужчин и цервикального канала и влагалища женщин) хранился при –20 °С.

Одной из основных задач исследования явилась оценка эффективности сложившегося порядка обследования для выявления указанных инфекционных агентов. Результаты планового обследования, проведенного в филиалах, были сопоставлены с данными мультиплексной ПЦР. Другой задачей исследования явился ретроспективный анализ амбулаторных карт 86 больных, у которых было выявлено расхождение результатов планового и мультиплексной ПЦР лабораторных исследований. Анализу подвергались анамнестические данные, наличие показаний и объем обследования, выбор дерматовенерологами метода лабораторной диагностики, обоснованность диагноза и метода лечения больных.

Результаты и обсуждение

В общей сложности инфекционные агенты выявлены у 331 пациента (13,5% от числа обследованных; 236 мужчин, 95 женщин). В **таблице** представлены результаты лабораторного выявления возбудителей ИППП.

Первое место по частоте выявления занимала хламидийная инфекция, далее следовали инфекция *M. genitalium*, урогенитальный трихомониаз, на последнем месте была гонококковая инфекция, что согласуется с показателями заболеваемости ИППП по Москве в 2012 г. (официальный статистический учет инфекции, вызванной *M. genitalium* в Москве, как и в РФ, не осуществляется).

Анализ результатов клинико-лабораторной диагностики N. gonorrhoeae

Мужчины. Среди мужчин ДНК *N. gonorrhoeae* выявлена у 31 пациента, при этом лишь у 10 (31%) — при плановом обследовании в филиалах, а у 21 (69%) — при использовании мультиплексной ПЦР-РВ.

В филиалах всем 10 больным гонококковой инфекцией параллельно с ПЦР проводили микроскопическое исследование уретрального материала с окрашиванием препарата по Граму, при котором грамотрицательные диплококки в сочетании с высоким количеством полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) были обнаружены у 5 мужчин. У других 5 пациентов грамотрицательные диплококки не обнаружены при наличии ДНК *N. gonorrhoeae*. У 4 из них имелись симптомы уретрита и в 2 независимых исследованиях (в других медицинских учреждениях) обнаруживалась ДНК *N. gonorrhoeae*. Однако диагноз гонококковой инфекции не был установлен, так как при микроскопическом исследовании не обнаружены грамотрицательные диплококки и соответственно не была назначена этиотропная терапия. Лишь у одного пациента, несмотря на отрицательные результаты микроскопического исследования, диагноз гонококковой инфекции установлен на основании обнаружения ДНК *N. gonorrhoeae* и с учетом наличий клинической картины уретрита.

Результаты обследования больных на ИППП (*n*=2455)

Возбудитель ИППП	Частота выявления возбудителей ИППП	
	абс.	%
N. gonorrhoeae	41	1,7
C. trachomatis	208	8,3
T. vaginalis	57	2,3
M. genitalium	60	2,4

У 21 пациента, у которого ДНК *N. gonorrhoeae* выявлена только при мультиплексной ПЦР-РВ, в амбулаторных картах имелась информация о проведении микроскопического исследования уретрального материала с окрашиванием препарата по Граму, в результате которого грамотрицательные диплококки и число ПМЯЛ более 5 обнаружены в 9 наблюдениях. На этом основании данным пациентам установлен диагноз гонококковой инфекции и назначено соответствующее лечение. У 12 мужчин, несмотря на обнаружение ДНК *N. gonorrhoeae* при ПЦР и наличие клинических симптомов уретрита, диагноз гонококковой инфекции не был установлен и лечение не назначалось. У 3 из указанных пациентов на фоне клинических проявлений уретрита отсутствовали лабораторные маркеры воспалительного процесса (ПМЯЛ).

Приводим результаты клинического наблюдения.

Больной *А.*, 26 лет, обратился в Бабушкинский филиал МНПЦДК с жалобами на уретральные выделения слизистого характера. Из анамнеза известно, что 1 мес назад имел незащищенный половой контакт с новой партнершей. Согласно результатам микроскопического исследования, количество ПМЯЛ — до 25 в поле зрения, а в материале присутствовали *трихомонады*. Пациенту в плановом порядке назначено ПЦР-исследование на *C. trachomatis, M. hominis, U. urealyticum, M. genitalium*. На основании полученных данных установлен диагноз «урогенитальный трихомониаз» и назначено лечение тинида-

золом по схеме: 1-е сутки — 4 таблетки, 2-е — 4 таблетки, 5—7-е — тиберал по 1 таблетке 2 раза в день. При ретроспективном ПЦР-исследовании с помощью мультиплексной ПЦР-РВ обнаружены ДНК *N. gonorrhoeae* и *M. genitalium*, а наличие ДНК *T. vaginalis* не подтвердилось. Поскольку ранее было показано, что чувствительность метода ПЦР выше, чем микроскопии при выявлении трихомонад, то результат последней можно рассматривать как ложноположительный, и таким образом, диагноз «урогенитальный трихомониаз» больному был поставлен необоснованно. В то же время реальная причина инфекционного процесса — гонококковая инфекция и инфекция *M. genitalium* — не были выявлены при плановом обследовании и соответствующее этиотропное лечение не назначалось.

Из 2455 обследованных на ИППП ДНК *N. gonorrhoeae* с помощью мультиплексной ПЦР-РВ в реальном времени обнаружена у 10 женщин, при этом ни у одной из них при микроскопическом исследовании биоматериала мочеполовых органов грамотрицательные диплококки не обнаружены. Полученные данные согласуются с выводами других исследований, в которых продемонстрировано, что чувствительность микроскопического метода для диагностики гонококковой инфекции у женщин составляет 37—60% [2]. Плановое ПЦР-исследование было назначено 5 пациенткам и у всех обнаружена ДНК *N. gonorrhoeae*. Однако диагноз гонококковой инфекции был установлен лишь у 3 из 5 пациенток, несмотря на то, что у 2 из них имелись выраженные клинические проявления воспалительного урогенитального заболевания.

Таким образом, у 15 (49%) из 31 мужчины и 7 (70%) из 10 женщин диагноз гонококковой инфекции остался неустановленным и соответственно эти пациенты не получили этиотропного лечения. Произошло это потому, что при первичном обследовании пациентов ПЦР (или культуральное исследование) не назначалась или ее результаты при установлении диагноза не учитывались.

Из 31 мужчины и 10 женщин с положительными результатами на наличие ДНК *N. gonorrhoeae*, полученными при мультиплексной ПЦР-РВ, назначения ПЦР при плановом обследовании были сделаны лишь в 11 (34,4%) и 5 (50%) случаях соответственно. При этом практикующими дерматовенерологами назначалось ПЦР-исследование для выявления условно-патогенных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis, Candida, Ureaplasma urealyticum, M. hominis*), что правильнее осуществлять только после исключения ИППП.

Анализ клинико-лабораторной диагностики урогенитальной хламидийной инфекции

Из 2455 обследованных пациентов ДНК *C. trachomatis* выявлена у 203 пациентов (156 мужчин и 47 женщин). При этом в сочетании с другими ИППП (*N. gonorrhoeae, T. vaginalis, M. genitalium*) *C. trachomatis* выявлены у 13 мужчин и 10 женщин. Из 203 положительных результатов, полученных при мультиплексной ПЦР-РВ, ПЦР на *C. trachomatis* при первичном обследовании назначалась в 186 (91,6%) случаях, в остальных — ПИФ или серологическое исследование для определения уровня антител в сыворотке крови.

Приводим результаты клинического наблюдения.

Больной *С.*, 26 лет, обратился в Бирюлевский филиал МНПЦДК с жалобами на уретральные выделения, дискомфорт в уретре, дизурию. Объективные проявления уретрита (по данным записи в амбулаторной карте) не выявлены. При микроскопическом и ПЦР-исследовании уретрального биоматериала патологических изменений не обнаружено. С помощью серологического исследования выявлены антитела к *C. trachomatis* IgG 1:32, IgM 1:8; результат ПЦР на *C. trachomatis* из конъюнктивы глаз отрицательный. При культуральном исследовании биоматериала конъюнктивы глаз обнаружен обильный рост *S. aureus*. На основании обнаружения антител больному установлен диагноз хламидийной инфекции, назначены юнидокс солютаб (по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) и флуконазол (150 мг однократно).

При повторном ретроспективном исследовании уретрального материала с помощью мультиплексной ПЦР-РВ у данного пациента обнаружены *M. genitalium*. Как известно из данных литературы, отмечается высокий уровень устойчивости *M. genitalium* к тетрациклинам [4], что позволяет предположить неэффективность использованного препарата в данной клинической ситуации, тем более что сведения о результатах лечения в амбулаторной карте отсутствуют.

Анализ результатов клинико-лабораторной диагностики трихомонадной инфекции

Из 2455 пациентов с помощью мультиплексной ПЦР-РВ ДНК *T. vaginalis* выявлена у 16 мужчин, при этом при плановом обследовании всего в 4 случаях. Ни у одного из этих больных *T. vaginalis* не обнаружены при микроскопическом исследовании. Еще у 3 пациентов диагноз «урогенитальный трихомониаз» поставлен на основании результатов микроскопического исследования. У указанных больных имелись субъективные и объективные симптомы уретрита, однако с помощью мультиплексной ПЦР-РВ результаты микроскопии не были подтверждены, при этом у 2 из 3 больных обнаружены ДНК *M. genitalium*, у 1 —ДНК *N. gonorrhoeae*. В итоге указанные 3 больных получили лечение, не соответствующее действительному диагнозу, и не получили этиотропную терапию.

У 12 пациентов ДНК *T. vaginalis* обнаружена только при ретроспективной мультиплексной ПЦР-РВ. Таким образом, результаты микроскопического исследования в 3 наблюдениях привели к ошибочному диагнозу, а у 15 больных с ДНК *T. vaginalis* результаты микроскопического исследования были отрицательными, а ПЦР-исследование при плановом обследовании не назначалось, что не позволило своевременно установить диагноз трихомонадной инфекции и назначить соответствующее лечение.

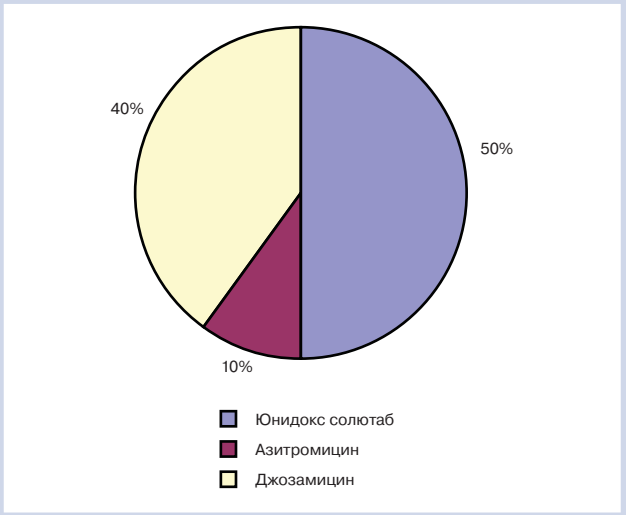
Среди обследованных женщин *T. vaginalis* выявлены в 39 случаях. При плановом обследовании ДНК *T. vaginalis* обнаружена у 26 пациенток, у 11 из которых трихомонады выявлены при микроскопическом исследовании. Еще у 5 женщин *T. vaginalis* не найдены при микроскопическом исследовании и, несмотря на то, что ДНК *T. vaginalis* была обнаружена в 2 независимых исследованиях, диагноз урогенитальный трихомониаз не был установлен, и адекватное лечение не назначалось. По 10 пациенткам, у которых с помощью мультиплексной ПЦР в реальном времени ретроспективно обнаружена ДНК *T. vaginalis*, информация отсутствует.

Из 13 пациенток с выявленной ДНК *T. vaginalis* с помощью мультиплексной ПЦР-РВ в реальном времени при использовании микроскопического исследования *трихомонады* обнаружены только в 1 случае.

По данным научных исследований [5], чувствительность микроскопического метода исследования на *T. vaginalis* у женщин составляет 38—60%. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов и указывают на целесообразность обследования женщин на *T. vaginalis* с помощью молекулярно-биологических методов. Установлено также, что среди положительных результатов на *T. vaginalis*, полученных в мультиплексной ПЦР-РВ, плановое назначение ПЦР имело место лишь в 6 (33,3%) случаях у мужчин и в 26 (66,7%) — у женщин.

Практика лечения урогенитальных ИППП (по данным ретроспективного анализа амбулаторных карт больных)

Гонококковая инфекция. Анализ амбулаторных карт больных, у которых при плановом (первичном) обследовании установлен диагноз гонококковой инфекции, показал, что во всех случаях назначали цефтриаксон (кроме 3 больных, отказавшихся от лечения). Большинству пациентов препарат назначали внутримышечно в однократной дозе 250 мг, что соответствует международным и отечественным рекомендациям. Однако в 30% случаев цефтриаксон назначали по 1,0 г однократно (в одном случае – в течение 3 сут) или по 500 мг ежедневно «по схеме» (схема не указана), при этом в амбулаторных картах отсутствовали обоснования (клинические, лабораторные, инструментальные) для принятия такого решения. Обращает на себя внимание необоснованное назначение препаратов из группы нитроимидазолов и антимикотиков у 35% больных гонококковой инфекцией.



Частота назначения антибактериальных препаратов для лечения хламидийной инфекции.

Урогенитальная хламидийная инфекция. Для лечения хламидийной инфекции, выявленной при плановом обследовании, назначались препараты из группы макролидов и/или тетрациклинов **(см. рисунок)**.

В 50% наблюдений использовался юнидокс солютаб, в 40% — джозамицин, в 10% — азитромицин, при этом имелись различия в продолжительности лечения от 7 до 14 сут (азитромицин 1,0 г однократно). В соответствии с научными представлениями, сформированными на базе принципов доказательной медицины, препаратами выбора для лечения хламидийной инфекции являются азитромицин (при неосложненной форме 1,0 г однократно или доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней).

Трихомонадная инфекция. При анализе назначений антипротозойных препаратов больным трихомонадной инфекцией установлено, что в 35% случаев врачи отдавали предпочтение орнидазолу (по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5—10 дней); в 55% — метронидазолу (по 250 или 500 мг 2—3 раза в сутки в течение 7—10 дней); в 10% — тинидазолу (по схеме: 1-е сутки — 4 таблетки, 2-е — 4 таблетки). В 1 случае назначена следующая схема лечения (из записи в амбулаторной карте): тинидазол на 1-е и 2-е сутки — по 4 таблетки, на 3—7-е – тиберал по 1 таблетке 2 раза.

Таким образом, схемы лечения трихомонадной инфекции весьма вариабельны и сопровождаются назначением разной сопутствующей терапии (местно-действующие препараты, антимикотики, иммуномодуляторы и др.).

Заключение

ИППП являются важной медицинской и социальной проблемой в связи с возможностью развития разных осложнений [6]. В последние годы разработаны и внедрены передовые технологии лабораторной диагностики инфекционных агентов, которые характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью (МАНК). Использование теста «Амплисенс-Neisseriagonorrhoeae/Chlamydiatrachomatis/Mycoplasmagenitalium/Trichomonasvaginalis Мультпрайм-FL» на основе мультиплексной ПЦР-РВ позволило выявить дополнительно значительное число больных гонококковой, хламидийной и трихомонадной инфекций, в отличие от сложившейся практики использования диагностических методов с низкой чувствительностью и специфичностью [7, 8].

Также в результате проведенного исследования выявлено некорректное назначение антимикробных препаратов (или отсутствие лечения в связи с ошибочной или неполной диагностикой), не соответствующее современным научным достижениям.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости разработки и внедрении в практику современных клинических рекомендаций по ведению больных ИППП с позиции доказательной медицины.

Выводы

В результате проведенного исследования установлена значительная вариабельность применяющихся методов диагностики и лечения больных бактериальными урогенитальными ИППП, которые не соответствуют современным международным рекомендациям.

При ретроспективном исследовании биоматериала с помощью мультиплексной ПЦР-РВ ДНК *N. gonorrhoeae* обнаружена у 31 мужчины и 10 женщин. Из них у 15 мужчин и 7 женщин диагноз гонококковой инфекции при первичном обследовании установлен не был.

Из 203 положительных результатов мультиплексной ПЦР-РВ на *C. trachomatis* при первичном обследовании назначение ПЦР-теста на *C. trachomatis* сделано в 91,6% случаев. В некоторых случаях диагноз хламидийной инфекции установлен на основании результатов ПИФ или обнаружения антихламидийных антител (при отсутствии клинических симптомов осложненных форм воспалительного процесса и отрицательных результатах ПЦР-исследования).

Из всех положительных результатов на *T. vaginalis* (мультиплексная ПЦР-РВ) первичное обследование с помощью ПЦР проведено лишь у 33,3% мужчин и 66,7% женщин. Установлено расхождение результатов первичного обследования с помощью микроскопического метода и мультиплексной ПЦР-РВ в 9 из 10 случаев.

В значительном числе изученных амбулаторных карт установленный клинический диагноз не соответствует Международной классификации болезней 10-го пересмотра (используется несуществующая терминология — уреаплазмоз, гарднереллез, микоплазмоз).

Сложившаяся практика лечения урогенитальных ИППП (гонококковая, хламидийная, трихомонадная инфекции), по данным проведенного исследования, не вполне соответствует принятым международным подходам в значительном числе наблюдений.

Полученные результаты указывают на необходимость разработки и внедрения в практику новых клинических рекомендаций по ведению больных ИППП, базирующихся на принципах доказательной медицины и учитывающих отечественный и международный опыт.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO 2006. Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections: 2006-2015, breaking the chain of transmission/ Available at: http:// who lib dok.who.int/publications/2007/9789244563472_rus.pdf. pdf.iast access 19, sept.2010.
2. *Barton D., Philips I.* Gonorrhoeae in women: diagnostic, clinical and laboratory aspects. Lancet 1978; 761—764.
3. Приказ МЗ РФ №924 от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология».
4. *Falk L., Fregland H., Iensen I.S.* Tetracycline treatment does not eradicate Mycoplasmsgenitalium. Sex Transm Inf 2003; 79: 318—319.
5. *Анисимова Н.С., Шипулин Г.А., Гущин А.Е., Покровский В.В., Захарова А.Б., Новожилова О.Л.* Оценка эффективности применения молекулярно-биологических методов диагностики инфекций, передаваемых половым путем, в рамках периодических медицинских осмотров лиц декретированных контингентов. Эпидемиол 2012; 4: 65: 53—57.
6. Европейское руководство по диагностике и лечению хламидийной инфекции. ЮСТИ/ВОЗ 2010.
7. Европейские руководства по диагностике и лечению гонококковой инфекции у взрослых. ЮСТИ/ВОЗ 2012.
8. *Workowski K.A., Berman S.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC).* Sexually transmitted diseases, treatment, quidelines guidelines, 2010. CDC. MMWR Recomm Rep 2010; 59: RR—12; 1—110.