

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ «МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ ДЕПАРТАМЕНТА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

На правах рукописи

Ким Дмитрий Глебович

**Негонококковый уретрит, ассоциированный с анаэробными
микроорганизмами, у мужчин: тактика ведения**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Гомберг Михаил Александрович

Научный консультант:

кандидат биологических наук
Гуцин Александр Евгеньевич

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Современные представления о значении НГУ.....	16
1.2 Диагностика НГУ.....	24
1.3 Современные аспекты терапии НГУ.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1 Общая характеристика пациентов.....	52
2.2 Методы исследования.....	55
2.3 Методы терапии пациентов с НГУ.....	61
2.4 Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования.....	63
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ.....	64
3.1. Социально-демографическая характеристика пациентов.....	64
3.2 Анализ причин обращения участников исследования.....	73
3.3 Особенности клинического течения НГУ у мужчин.....	76
ГЛАВА 4. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С НГУ.....	83
4.1 Состав микробиоты уретры у мужчин с воспалением в уретре и в контрольной группе.....	83
4.2 Состав микробиоты уретры у мужчин в клинических группах, выделенных в зависимости от состояния вагинальной микробиоты их половых партнерш.....	85
4.3 Частота выявления отдельных анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов и их сочетаний у пациентов с уретритом подгруппы 1А.....	88
4.4 Сравнительная оценка микробиоценозов уретры у мужчин и влагалища их партнеров-женщин	90
ГЛАВА 5. ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С НГУ.....	93
5.1 Антибактериальная терапия пациентов с уретритом в клинических подгруппах.....	93

5.2 Динамика изменений клинических признаков уретрита у пациентов в клинических подгруппах.....	94
5.3 Динамика изменений данных лабораторного обследования у пациентов с уретритом до и после проведения антибактериальной терапии.....	102
5.4 Оценка переносимости антибактериальной терапии у пациентов с уретритом.....	107
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	109
6.1 Анализ причин обращения участников исследования.....	111
6.2 Особенности социально-демографической характеристики пациентов с НГУ.....	112
6.3 Специфика сексуального поведения пациентов с НГУ.....	114
6.4 Клинические особенности НГУ у пациентов в выделенных подгруппах.....	117
6.5 Результаты терапии пациентов с НГУ.....	121
6.6 Анализ переносимости антибактериальной терапии пациентов с НГУ.....	124
6.7 Ретроспективная оценка состава микробиоты уретры пациентов в выделенных клинических подгруппах.....	126
6.8 Анализ динамики микробиологических данных у пациентов с НГУ до и после проведения терапии.....	133
ВЫВОДЫ.....	139
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	144
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	175
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	179

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Уретрит – воспалительное заболевание слизистой оболочки мочеиспускательного канала – является одним из самых распространенных патологических процессов нижних отделов мочеполового тракта у мужчин [239].

В соответствии с современными представлениями развитие воспалительного процесса в уретре может быть как инфекционной, так и неинфекционной этиологии [48]. По мнению экспертов, наиболее часто уретрит имеет инфекционную этиологию, однако до настоящего времени достаточно информативные критерии дифференциальной диагностики инфекционного и неинфекционного уретрита не разработаны [134]. В зависимости от наличия или отсутствия *Neisseria gonorrhoeae*, уретрит инфекционной этиологии разделяют на гонококковый (ГУ) и негонококковый (НГУ).

По оценкам специалистов, отмечается значительное превышение заболеваемости НГУ по сравнению с ГУ [107]. Данные зарубежной литературы свидетельствуют не только о широкой распространенности, но и о неуклонном росте заболеваемости НГУ во всем мире. Так, если в конце прошлого столетия в мире ежегодно регистрировалось до 50 млн. случаев НГУ, то в настоящее время распространенность заболевания достигла 90 млн. случаев в год [271, 239]. Трудности в эпидемиологической оценке НГУ в России связаны с тем, что официальная регистрация НГУ в нашей стране не осуществляется, а регистрация инфекций, вызывающих развитие воспалительного процесса в уретре, проводится не в полном объеме [9, 6]. Кроме того, оценка эпидемиологической ситуации заболеваемости НГУ в последние годы затруднена в связи с активизацией процессов миграции населения как в Европейских странах, так и в России [48, 3].

Наиболее часто НГУ обусловлены *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, являющимися возбудителями инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) и возникают после незащищенных половых контактов, в связи с этим большинство зарубежных и отечественных экспертов относят НГУ к сексуально-трансмиссивным заболеваниям [107, 71, 274].

Актуальность изучения проблемы НГУ обусловлена возможностью развития осложнений, негативно влияющих как на репродуктивный потенциал самих мужчин (распространение воспалительного процесса на придаточные половые железы), так и их половых партнерш-женщин (воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) [85]. Также инфекционные агенты НГУ являются триггерными факторами в развитии реактивного артрита, приобретенного половым путем (РАППП) [110], а симптомы НГУ существенно снижают качество жизни пациентов. Медико-социальное значение НГУ обусловлено повышением риска инфицирования и передачи ВИЧ [148].

Одной из значимых проблем НГУ является то, что в 20–50% не выявляются наиболее частые этиологические агенты заболевания – *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения этиологической роли условно-патогенных микроорганизмов [105, 223].

Согласно данным исследований, проведенным в последние годы с применением методов секвенирования нуклеиновых кислот, показана возможность корреляции состава микрофлоры у сексуальных партнеров, в том числе микроорганизмами, не регистрируемыми в настоящее время как возбудители ИППП. Так, выявлена корреляция между составом микробиоты влагалища женщин и урогенитального биотопа их половых партнеров-мужчин [307, 222, 274]. В связи с этим, наше внимание было привлечено к клиническому синдрому у женщин – бактериальному вагинозу (БВ), как к возможной причине развития НГУ у мужчин.

БВ характеризуется дисбалансом вагинальной микрофлоры, при котором нормальная микрофлора влагалища, представленная преимущественно лактобациллами, под влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов замещается анаэробными бактериями (также являющимися нормофлорой влагалища), известными под общим названием – БВ-ассоциированные бактерии [204, 190, 287].

В настоящее время связь БВ-ассоциированных микроорганизмов с развитием патологии репродуктивных органов у женщин установлена, однако возможные негативные последствия, связанные с контаминацией этими бактериями органов урогенитальной системы у мужчин, являются предметом дискуссий [204, 105].

Согласно современным научным подходам, пациенты с НГУ при неустановленной этиологии уретрита (идиопатическом уретрите) подлежат эмпирическому антибактериальному лечению [134]. В то же время, в 20%–35% случаев такая тактика не приводит к успеху в лечении, ввиду того что неизвестна чувствительность неустановленных этиологических агентов к препаратам, рекомендуемым для эмпирической терапии [185, 48, 147]. Очевидно, результаты исследований, направленных на совершенствование этиологической диагностики НГУ, позволят сократить частоту назначения эмпирической терапии, сделав ее целенаправленной и, следовательно, более эффективной.

Степень разработанности темы исследования

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, пациенты с НГУ при неустановленной этиологии уретрита (идиопатическом уретрите) подлежат эмпирическому антибактериальному лечению [134]. В то же время известно, что в 20–35% случаев такая тактика не приводит к успеху в лечении ввиду того, что неизвестна чувствительность неустановленных этиологических агентов к препаратам, рекомендуемым для эмпирической терапии [185, 48, 147]. Очевидно, результаты исследований, направленных на совершенствование этиологической диагностики НГУ, позволят сократить частоту назначения эмпирической терапии, сделав ее целенаправленной и, следовательно, более эффективной.

Анализ литературных данных показывает, что степень разработанности проблемы оказалась недостаточной в следующем:

- не изучена социально-демографическая структура, а также особенности сексуального поведения пациентов с идиопатическим НГУ в зависимости от наличия / отсутствия БВ у женщин-половых партнерш;
- не изучены особенности клинического течения НГУ у мужчин, ассоциированного с анаэробными микроорганизмами;
- не проведен сравнительный анализ микробиоты уретры у пациентов с НГУ в зависимости от состояния биоценоза влагалища их половых партнерш-женщин;

- требует совершенствования тактика ведения пациентов с идиопатическим НГУ с учетом эпидемиологического подхода – оценки состояния микрофлоры влагалища женщин-половых партнерш.

Цель исследования:

Создание алгоритма ведения мужчин с НГУ, обусловленного анаэробными БВ-ассоциированными микроорганизмами.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать социально-демографическую структуру и особенности сексуального поведения пациентов в клинических группах.

2. Изучить особенности клинического течения НГУ у мужчин в зависимости от наличия / отсутствия бактериального вагиноза у их половых партнерш-женщин.

3. Провести ретроспективный анализ микробиоты дистального отдела уретры у пациентов с идиопатическим НГУ и у мужчин контрольной группы в соответствии с биоценозом влагалища их половых партнерш.

4. Оценить клиническую и микробиологическую эффективность антибактериальной терапии НГУ, обусловленного БВ-ассоциированными микроорганизмами.

5. На основании полученных данных разработать алгоритм ведения пациентов с идиопатическим НГУ и НГУ, вызванным БВ-ассоциированными микроорганизмами, у мужчин.

Научная новизна

Впервые определены эпидемиологические особенности НГУ, ассоциированного с анаэробными микроорганизмами, а также установлены особенности клинического течения и лабораторные признаки такого уретрита.

Впервые проведен ретроспективный сравнительный анализ микробиоты уретры у пациентов с НГУ в зависимости от состояния биоценоза влагалища их половых партнерш-женщин.

Впервые выполнен сравнительный анализ состава микробиоты уретры мужчин и влагалища их половых партнерш-женщин, а также проведена оценка случаев совпадения микробиоценозов урогенитальных трактов половых партнеров по видовому составу.

Впервые разработан и предложен для практического использования алгоритм терапии идиопатического НГУ, основанный на эпидемиологическом подходе, и проведена оценка клинической и микробиологической эффективности антибактериальной терапии НГУ, проведенной согласно разработанному алгоритму ведения пациентов с НГУ, учитывающему влияние БВ-ассоциированных микроорганизмов на развитие уретрита.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обследование мужчин – половых партнеров женщин с диагнозом БВ, следует рассматривать в качестве одной из мер своевременной диагностики уретрита у мужчин, ассоциированного с анаэробными микроорганизмами.

При проведении диагностики НГУ у мужчин следует учитывать, что уретрит, ассоциированный с анаэробными микроорганизмами, имеет ряд особенностей клинического течения, которые заключаются в меньшей выраженности клинических симптомов и признаков заболевания, а также в более низкой степени выраженности воспаления в уретре при лабораторном исследовании, в сравнении с идиопатическим НГУ.

Обоснована необходимость углубленного лабораторного обследования мужчин с идиопатическим НГУ с оценкой состояния микробиоценоза влагалища их половых партнерш с целью уточнения этиологии воспалительного процесса в уретре, а именно: проведение исследований, направленных на выявление анаэробных бактерий, являющихся БВ-ассоциированными микроорганизмами.

Результаты проведенных исследований, свидетельствующие об этиопатогенетической роли анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов в развитии НГУ у мужчин, позволяют выделить его из НГУ с неустановленной этиологией развития и предложить название такого уретрита – **анаэробный НГУ**.

Предложена тактика ведения пациентов с идиопатическим НГУ с учетом эпидемиологического подхода, что позволит сделать антибактериальную терапию НГУ целенаправленной (этиотропная терапия в отношении анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов) и, как следствие, повысить эффективность лечения, снизить риск развития осложнений и формирования резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

По результатам исследования разработаны Методические рекомендации «Тактика ведения пациентов с анаэробным уретритом. Методические рекомендации № 132», утвержденные Департаментом здравоохранения города Москвы.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено в период 2016–2019 годов на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии») (тема НИР «Разработка и внедрение в практику московского здравоохранения современных методов профилактики, диагностики, лечения инфекций, передаваемых половым путем», номер государственной регистрации АААА-А17117122290024-5).

В исследование включено 166 мужчин в возрасте от 20 до 61 лет (средний возраст $34,81 \pm 8,4$ года) и 174 их половых партнерш-женщин в возрасте от 19 до 69 лет (средний возраст $31,16 \pm 7,74$ года).

При проведении обследования пациентов использовали широкий спектр диагностических методов, включающий в себя клинические методы диагностики, лабораторные исследования и метод анкетирования пациентов.

Всем 166 участникам исследования-мужчинам, а также их 174 половым партнершам-женщинам проводили лабораторное обследование:

- микроскопическое исследование с окраской по Граму биологического материала уретры и осадка ППМ мужчин и влагалища женщин;

- молекулярно-биологическое исследование биологического материала уретры и первой порции мочи (ППМ) у мужчин и биологического материала отделяемого влагалища у женщин.

Для проведения молекулярно-биологического исследования ДНК из проб биологического материала выделяли при помощи набора АмплиСенс® «ДНК-сорб АМ», возбудителей ИППП (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, HSV1,2) выявляли с использованием наборов реагентов для ПЦР «АмплиПрайм®-NCMT» (Производство ООО НекстБио) и «АмплиСенс® HSV I, II-FL» (Производство ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) согласно прилагаемой инструкции.

Диагностику дрожжевых грибов проводили с использованием набора реагентов «АмплиСенс® ФлороЦеноз / Кандиды-FL», генитальных микоплазм – «АмплиСенс® ФлороЦеноз / Микоплазмы-FL», аэробных бактерий – «АмплиПрайм® Флороценоз-Аэробы».

Результаты исследований рассчитывали с применением программного обеспечения, прилагаемого к указанным наборам реагентов.

Первичную диагностику БВ у женщин проводили согласно критериям Амсела.

При проведении исследования использованы методы анкетирования пациентов, в рамках которых была разработана оригинальная анкета пациента, которую заполняли мужчины и женщины – участники исследования.

Из 166 мужчин, изначально включенных в исследование, у 13 (7,8%) при обследовании были выявлены микроорганизмы с доказанной этиологической ролью в развитии уретрита: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, HSV1,2. Данные пациенты, а также их половые партнерши были исключены из числа участников исследования. Таким образом, в исследовании продолжили участвовать 153 мужчины и их половые партнерши-женщины (всего партнерш было 161). Все пациенты-мужчины были разделены на 2 основные клинические группы в соответствии с полученными результатами обследования:

Группа 1 - 94 пациента (61,4%) с клиническими и/или лабораторными признаками уретрита;

Группа 2 (контрольная) – 59 пациентов (38,6%) без клинических и/или лабораторных признаков уретрита.

Далее в дизайне настоящего исследования был применен эпидемиологический подход, согласно которому внутри каждой основной клинической группы пациентов-мужчин (как с наличием, так и с отсутствием уретрита) было выделено по две подгруппы, в зависимости от результатов обследования микрофлоры влагалища их половых партнерш – наличия или отсутствия БВ (ПБВ+ или ПБВ-).

Подгруппа 1А – 43 пациента (28,1%) с клиническими и/или лабораторными признаками уретрита, половые партнерши которых имели позитивный БВ-статус (ПБВ+).

Подгруппа 1Б – 51 пациент (33,3%) с клиническими и/или лабораторными признаками уретрита, половые партнерши которых имели негативный БВ-статус (ПБВ-).

Подгруппа 2А – 13 пациентов (8,5%) без клинических и/или лабораторных признаков уретрита, половые партнерши которых имели позитивный БВ-статус (ПБВ+).

Подгруппа 2Б – 46 пациентов (30,1%) без клинических и/или лабораторных признаков уретрита, половые партнерши которых имели негативный БВ-статус (ПБВ-).

Терапию мужчин с НГУ проводили на основании данных комплексного клинико-лабораторного обследования пациентов. При выявлении в уретре у мужчин моноинфекции или любых комбинаций *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, HSV1,2, проводили терапию согласно действующим клиническим рекомендациям вне зависимости от наличия клинических симптомов и/или лабораторных признаков уретрита. Пациенты, у которых были выявлены вышеуказанные микроорганизмы, были исключены из исследования.

Далее алгоритм терапии мужчин зависел от наличия или отсутствия клинических симптомов и/или лабораторных признаков уретрита (обнаружение ≥ 5 ПМЯЛ в поле зрения при микроскопии мазка из уретры, окрашенного по Граму и/или ≥ 10 ПМЯЛ в ППМ при увеличении $\times 1000$. При наличии лабораторных

признаков уретрита алгоритм терапии пациентов основывали на оценке эпидемиологических данных о состоянии микрофлоры влагалища женщин их половых партнерш – наличии или отсутствии у них БВ. При наличии клинических симптомов и/или лабораторных признаков уретрита, в тех случаях, когда у их половых партнерш был установлен диагноз БВ, для лечения НГУ назначали либо клиндамицин по 300 мг 2 раза в день, либо нифурател по 400 мг 2 раза в день. Продолжительность применения обоих препаратов составляла 7 дней. В случаях, когда половые партнерши мужчин с уретритом не страдали БВ, назначали стандартную для НГУ терапию доксициклином по 100 мг 2 раза в день, также на протяжении 7 дней.

Эффективность проведенной терапии оценивали по результатам контрольного клинико-лабораторного исследования пациентов через 4 недели после окончания лечения. Объем и методы проводимого контрольного исследования были аналогичны тем, которые применяли при установлении диагноза уретрита.

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS Office EXCEL и IBM SPSS 23. Оценка достоверности различий между исследуемыми группами проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. Показатели, представленные в номинативной шкале, оценивали с помощью частотного анализа, с применением критерия Хи-квадрат Пирсона. Для сравнения малых выборок был применен точный критерий Фишера. Все полученные различия считали достоверными на уровне значимости не ниже $p \leq 0,05$. Для анализа повторных измерений качественных признаков применяли непараметрический метод анализа – критерий Мак-Нимара.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Выявлены факторы риска НГУ, ассоциированного с анаэробными микроорганизмами. При данной форме уретрита, в сравнении с идиопатическим НГУ, пациенты чаще не состояли в браке, достоверно чаще принадлежали

к возрасту наибольшей сексуальной активности и имели признаки рискованного сексуального поведения.

2. НГУ у мужчин с отрицательными результатами обследования на ИППП и наличием БВ у их половых партнерш ассоциирован с анаэробными микроорганизмами и имеет особенности клинического течения, которые заключаются в меньшей выраженности клинических симптомов и признаков заболевания, а также в достоверно более низкой степени выраженности воспаления в уретре при лабораторном исследовании, в сравнении с идиопатическим НГУ и отсутствием БВ у половых партнерш.

3. Полученные данные анализа микробиоты дистального отдела уретры у мужчин с НГУ, в зависимости от состояния биоценоза влагалища половых партнерш-женщин, свидетельствуют о статистически достоверном более частом выявлении анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов в уретре у мужчин с НГУ и наличием БВ у половых партнерш.

4. Клиническая и микробиологическая эффективность антибактериальной терапии НГУ, обусловленного анаэробными БВ-ассоциированными микроорганизмами, проведенной на основании эпидемиологического подхода, выше в сравнении с эмпирической терапией идиопатического НГУ.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу филиалов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» в форме методических рекомендаций «Тактика ведения пациентов с анаэробным уретритом. Методические рекомендации № 132».

Личный вклад автора в выполнении исследования

Автором самостоятельно проведен анализ отечественных и зарубежных литературных данных по теме диссертации, разработан дизайн исследования,

определены цели и задачи работы. Проведен сбор, транспортировка образцов биологического материала пациентов, анализ и интерпретация полученных результатов, статистическая обработка данных, подготовка материала для публикаций и выступлений по теме диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки), а именно: п. 2, 4, 5. Диссертация посвящена диагностике и лечению негонококкового уретрита у мужчин. В работе отражены особенности социально-демографической структуры, сексуального поведения, клинического течения и лабораторной диагностики заболевания, а также разработан алгоритм терапии пациентов с НГУ в соответствии с эпидемиологическим подходом.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования обусловлена надежной теоретической и методической базой, использованием регламентированных методов статистической обработки полученных данных, а также подтверждается большим объемом представленного клинического материала и практическим опытом в рамках изучаемой проблемы.

Основные положения диссертации изложены и обсуждены на X Международном форуме дерматовенерологов и косметологов «IUSTI World and European Congress» (27–30 June, 2018, Dublin, Ireland); VIII Межрегиональном форуме дерматовенерологов и косметологов «IFDC 2018» (4–5 октября 2018 г., Москва); XII Международном форуме дерматовенерологов и косметологов IFDC 2019 (13–15 марта 2019 г., Москва); IX Межрегиональном форуме дерматовенерологов и косметологов «IFDC 2019» (3–4 октября 2019 г., Москва); XIII Международном форуме дерматовенерологов и косметологов «IFDC 2020» (11–13 марта 2020 г., Москва); I Всероссийском онлайн-конгрессе по ИППП с международным участием «IUSTI–2020 в России» (4–5 декабря 2020 г.); XIV Международном форуме дерматовенерологов и косметологов «IFDC 2021»

(17–19 марта 2021 г., Москва); XV Международном форуме дерматовенерологов и косметологов «IFDC 2022» (15–17 марта 2022 г., Москва).

Апробация состоялась на заседании Ученого Совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» протокол № 3 от «13» февраля 2023 года.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, индексируемых в международной наукометрической базе цитирования Scopus, 1 – в журнале, рекомендованном ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 2 – в сборниках тезисов и конференций, 1 методические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация оформлена и изложена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 РФ на 182 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 23 таблицами и 10 рисунками. Работа состоит из введения, 6 глав с описанием данных литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка литературы, состоящего из 307 источников, из них 37 российских, 270 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Негонококковый уретрит (НГУ) является одним из самых распространенных заболеваний нижних отделов урогенитального тракта у мужчин [239]. Актуальность изучения проблемы НГУ обусловлена выраженным негативным влиянием заболевания на качество жизни мужчин, а также должна быть оценена с позиции влияния на мужское репродуктивное здоровье, учитывая непростую демографическую ситуацию, сложившуюся в России. Кроме того, этиологические агенты при НГУ могут быть причиной развития реактивного артрита, а воспалительный процесс в уретре повышает риск инфицирования и передачи ВИЧ.

Важно отметить, что в настоящее время в клинической практике сохраняется неопределенность от отсутствия точной этиологической диагностики заболевания, что значительно затрудняет выбор терапевтической тактики и способствует неудачам в терапии, снижающим авторитет врача и веру пациентов в излечение.

1.1 Современные представления о значении НГУ

Наружное отверстие мочеиспускательного канала в большинстве случаев является входными воротами для этиологических агентов при НГУ. Колонизация передней уретры у мужчин патогенными и условно патогенными микроорганизмами и возможное последующее развитие воспалительного процесса в уретральном биотопе является одним из триггерных факторов уретрогенного распространения инфекции с развитием патологии в зоне простато-везикулярного комплекса, при этом, по мнению специалистов, развитию осложнений во многом способствует хронизация воспалительного процесса в уретре, связанная с поздней диагностикой и/или неадекватной терапией уретрита [213, 134, 38]. Известно, что НГУ встречается преимущественно у мужчин сексуально активного, фертильного возраста, в этой связи особую важность приобретает ассоциация воспаления в уретре с поражением придаточных половых желез, ответственных за репродуктивную функцию у мужчин [144, 243, 172].

Воспалительный процесс в придаточных половых железах оказывает существенное негативное влияние на функциональную активность этих органов и может привести как к нарушению сперматогенеза, так и к обструктивным изменениям в мужском репродуктивном [46, 116, 132], что влечет за собой ухудшение важнейших характеристик спермы [160] и, по данным некоторых авторов, является причиной мужского бесплодия приблизительно в 15% случаев [123, 114]. Так, о возможности развития простатита, вызванного этиологическими факторами при НГУ, говорили в своих работах Mazzoli S. et al. (2010), Pajovic B. (2013), Motrich R.D. (2018), Magri V. et al. (2019) [189, 216, 202, 183]. Кроме того, в ряде исследований была показана ассоциация воспаления в уретре с острым эпидидимитом, а в случае восходящего каналикулярного распространения инфекции – эпидидимоорхитом [130, 94, 243, 163]. Причем, по наблюдениям специалистов, развитие воспаления в добавочных половых железах у молодых мужчин чаще было связано с НГУ, вызванными сексуально-трансмиссивными инфекциями, тогда как у мужчин старше 40 лет воспаление придатка яичка в большинстве случаев было вызвано неспецифическими микроорганизмами и не было ассоциировано с уретритом [92, 144].

Установлено, что в основе снижения фертильности у мужчин с НГУ, осложненной патологией придаточных половых желез, могут лежать ряд патофизиологических механизмов. Эти механизмы включают в себя: непосредственное воспаление и последующий склероз в тканях яичка и его придатка, фиксацию патогенных микроорганизмов к сперматозоидам с потенциальным отрицательным влиянием на их двигательную активность [262, 114, 218, 16], продукцию микроорганизмами токсических метаболитов, таких как активные формы кислорода (АФК), инициирующие процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) с последующей фрагментацией ДНК сперматозоидов и их апоптозом [248, 240, 305, 180], а также перекрестные аутоиммунные реакции организма, сопровождающиеся продукцией антиспермальных антител (АСАТ), которые также снижают двигательную активность сперматозоидов, препятствуют их продвижению по женским половым путям и затрудняют непосредственно процесс оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом [253, 182, 84]. Кроме того,

одной из причин инфертильности у мужчин является нарушение акросомной реакции сперматозоидов, которая обусловлена снижением инкорпорирования белка P34H и гиалуронидазы в акросому сперматозоида в процессе его транзита через придаток яичка при эпидидимите [150, 180], что негативно отражается на процессе слияния сперматозоида с яйцеклеткой при оплодотворении. Следует отметить, что воспалительный процесс при эпидидимоорхите повышает риск обструкции канальцев яичка и семявыносящего протока с потенциальной возможностью развития обструктивной азооспермии. По наблюдениям специалистов, среди мужчин с установленным диагнозом бесплодие азооспермия диагностируется в 5–15% случаев, при этом обструктивная азооспермия присутствует приблизительно в 40% этих случаев [89, 125].

Кроме того, согласно литературным данным, этиологическими факторами в развитии мужского бесплодия могут быть не только признанные в развитии уретрита патогены, но и те микроорганизмы, которые в настоящее время, тоже рассматриваются в качестве возможных причин развития воспаления в уретре у мужчин. Так, в одной из недавних работ, при обследовании 229 мужчин с бесплодием, у 146 (63,8%) из них методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в эякуляте были выявлены БВ-ассоциированные бактерии. При этом присутствие этих микроорганизмов было ассоциировано с изменениями важнейших параметров спермы, влияющих на фертильность, включая увеличение количества патологических форм сперматозоидов, изменение вязкости и времени разжижения спермы, а также уменьшение объема эякулята [84]. Возможность присутствия БВ-ассоциированных микроорганизмов в эякуляте была показана и Swidsinski A.V. с коллегами (2010), которые обнаружили эпителиальные клетки, покрытые гарднереллезной биопленкой в 3 из 20 случайно отобранных образцах донорской спермы, этими же авторами был описан случай рецидивирующего БВ, возникшего в результате попытки фертилизации женщины путем внутриматочной инсеминации донорской спермы [264].

Влияние НГУ на женское репродуктивное здоровье

Актуальность проблемы НГУ у мужчин должна быть также оценена с позиции влияния на женское репродуктивное здоровье, поскольку, по мнению

большинства отечественных и зарубежных специалистов, НГУ относится к одному из самых распространенных среди мужчин заболеваний [207, 107, 71], и часто ассоциирован с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) у их половых партнерш [215]. По оценкам экспертов, ВЗОМТ встречаются приблизительно у 4% женщин репродуктивного возраста [102, 165] и занимают первое место в структуре всей гинекологической патологии. По мнению исследователей, ВЗОМТ ассоциированы с бесплодием, эктопической беременностью и синдромом хронической тазовой боли [277, 165, 237]. Основными причинами заболевания являются бактериальные инфекции, которые проникают из нижних отделов репродуктивного тракта через цервикальный канал в полость матки, фаллопиевы трубы и брюшную полость, преимущественно восходящим путем. По общему признанию, ВЗОМТ у женщин чаще всего обусловлены теми же микроорганизмами, которые вызывают НГУ у мужчин, и являются облигатными патогенами – *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis* [290, 297], однако так же, как и при НГУ, во многих случаях, этиологию воспаления органов малого таза у женщин установить не удастся [122, 118]. Согласно действующим Европейским стандартам, рекомендовано проведение антибактериальной терапии половым партнершам мужчин с НГУ, вызванным признанными патогенами, относящимися к ИППП. Между тем, консенсуса у экспертов относительно тактики ведения половых партнерш мужчин с идиопатическим НГУ в настоящее время нет. Однако в одном из относительно недавних исследований, включившего в себя 1710 гетеросексуальных пар, было показано, что у женщин – половых партнерш мужчин с НГУ неустановленной этиологии – вероятность возникновения ВЗОМТ была аналогична таковой у женщин, половые партнеры которых имели НГУ, вызванные хламидийной инфекцией. Авторы заключили, что половые партнерши мужчин с патоген-негативными НГУ имеют повышенный риск развития инфекций репродуктивного тракта и должны подлежать обязательной клинической оценке с последующим возможным назначением антибактериальной терапии. По мнению авторов исследования, возможность развития воспаления в таких случаях может быть обусловлена различными этиологическими агентами, включая БВ-ассоциированные бактерии [215].

Действительно, в литературе, посвященной изучению проблемы ВЗОМТ, значительное место отводится обсуждению такой взаимосвязи. Так, по наблюдениям специалистов, присутствие *Leptotrichia / Sneathia spp.* было ассоциировано с развитием эндометрита, tuboовариального абсцесса, амнионита и преждевременными родами [119, 111, 118], а *Atopobium vaginae* (с 2023г. *Fannyhessea vaginae*) – с трубным фактором бесплодия, эндометритом и внутриутробной гибелью плода [302, 158, 118]. Кроме того, в исследовании, проведенном Ness R.V. et al. (2005), было показано, что обнаружение БВ-ассоциированных бактерий в 2 раза повышает риск развития ВЗОМТ [209]. Сходные данные были получены и в работе, проведенной Haggerty C.L. et al. (2020), которые установили, что женщины с позитивными результатами тестирования на БВ-ассоциированные бактерии, включая *A. vaginae*, *Leptotrichia / Sneathia*, *Megasphaera spp.*, *Prevotella amnii*, *Eggerthella spp.*, имели значительно более высокий риск развития ВЗОМТ в течение последующих трех месяцев [121].

Вместе с тем, нужно отметить, что не все исследования подтверждают этиопатогенетическую роль БВ-ассоциированных микроорганизмов в развитии ВЗОМТ. Так, Ness R.V. et al. (2004), наблюдая 1179 женщин в течение трех лет, не выявили повышения риска развития ВЗОМТ у женщин с установленным диагнозом БВ [210].

Ассоциация НГУ с развитием реактивного артрита

Говоря об актуальности проблемы НГУ у мужчин, также необходимо отметить, что некоторые этиологические агенты, вызывающие воспаление в уретре, могут выступать в качестве триггерных факторов развития реактивного артрита (РеА) [63]. По наблюдениям ученых, ассоциация уретрита с объективными признаками РеА отмечается приблизительно в 0,8–4% случаев, причем частота такой ассоциации у мужчин более чем в 10 раз выше, чем у женщин [82, 153, 230]. В настоящее время артриты, триггерными факторами которых являются ИППП, относят к реактивным артритам, приобретенным половым путем (РАППП) (англ. Sexually acquired reactive arthritis – SARA) [152]. Наиболее частым этиологическим

фактором НГУ, связанным с развитием РАППП, является *C. trachomatis* – ее обнаруживают в 35–69% случаев [120, 240, 250], менее распространенными причинами РАППП являются инфекция, вызванная *M. genitalium* [258, 67] и *U. urealyticum* [88, 110, 63].

Также исследователями обсуждается возможная этиологическая роль и других патогенных и условно патогенных возбудителей инфекций половых путей в развитии РАППП – *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Escherichia coli*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Shigella* [24, 220, 63]. Кроме того, в литературе описаны случаи развития РеА, ассоциированного с *Gardnerella vaginalis* [276, 93], а также другими представителями анаэробных бактерий – *Haemophilus spp.* и *Clostridium spp.*, однако патогенетическая роль этих бактерий в развитии артрита не доказана и требует дальнейшего изучения [292, 293].

Характерным клиническим проявлением РАППП является асимметричный олиго- или моноартрит, с преимущественным поражением суставов нижних конечностей [242, 64]. внесуставные симптомы РАППП, кроме уретрита, включают в себя поражение глаз – конъюнктивит, ирит, увеит, а также поражения кожи и слизистых оболочек, которые могут быть представлены цирцинарным баланитом или вульвитом, псориазиформными высыпаниями, кератодермией, ониходистрофией [83]. К редким внесуставным проявлениям РАППП относят кардиоваскулярные, ренальные, неврологические симптомы [212, 63]. В основе патогенеза РАППП у мужчин с НГУ лежит иммунный ответ организма на урогенитальные инфекции, входными воротами для которых, чаще всего, является уретра, а также наличие гена HLA-B27, который значительно увеличивает риск заболеваемости РАППП [2, 110].

Роль НГУ в повышении риска передачи и инфицирования ВИЧ

Также в ряде исследований было показано, что наличие воспаления в уретре может повышать риск инфицирования и передачи ВИЧ [76, 236, 71]. Общеизвестно, что неповрежденный эпителий слизистой оболочки мочеиспускательного канала является важным барьером на пути распространения инфекционных агентов [59]. Воспалительный процесс в уретре, который

сопровождает НГУ, может облегчать проникновение ВИЧ в кровяное русло человека за счет альтерации эпителиальных клеток, выстилающих уретру, а также за счет повышенной продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и др.), которые способствуют привлечению в очаг воспаления иммунокомпетентных клеток, имеющих рецепторы к ВИЧ (Т-хелперы, макрофаги, моноциты) [201, 91]. ВИЧ активно реплицируется в иммунокомпетентных клетках и в их составе транспортируется в органы урогенитального тракта, откуда в большом количестве выделяется в составе биологических жидкостей, продуцируемых половыми железами [227, 133, 161].

По мнению ряда специалистов, увеличение концентрации РНК ВИЧ в семенной жидкости является важным детерминирующим фактором, влияющим на повышение вероятности передачи ВИЧ-инфекции при сексуальных контактах [77, 224, 70].

В нескольких исследованиях было показано, что мужчины с уретритом и позитивным ВИЧ-статусом имели более высокие титры РНК ВИЧ в семенной жидкости в сравнении с ВИЧ-инфицированными пациентами без уретрита. Так, в работе Cohen M.C. (1997) было установлено, что из 135 ВИЧ-позитивных пациентов концентрация РНК вируса в семенной жидкости среди мужчин с симптоматичным уретритом была в восемь раз выше, в сравнении с ВИЧ-позитивными пациентами без уретрита, при этом, спустя две недели после завершения антибактериальной терапии уретрита, концентрация РНК ВИЧ у пациентов с уретритом снизилась до уровня, который был установлен у пациентов без уретрита [76]. Сходные данные были получены в исследовании, в котором при обследовании ВИЧ-позитивных мужчин вирусная нагрузка в семенной плазме у пациентов с гонококковым и/или хламидийным уретритом была приблизительно в 5 раз выше, чем у пациентов контрольной группы, у которых признаков воспаления в уретре не выявлено [236].

Кроме того, исследование, проведенное Winter A.J. et al. (1999), показало, что увеличение концентрации РНК ВИЧ в семенной жидкости может наблюдаться у пациентов и с бессимптомным течением уретрита [296]. Авторы подчеркивают, что присутствие симптомов воспаления в урогенитальном тракте повышает

вероятность обращения таких пациентов за медицинской помощью и способствует ограничению их сексуальной активности, тогда как отсутствие симптоматики оставляет такие заболевания не диагностированными и уменьшает влияние антиретровирусной терапии на снижение возможности сексуальной передачи ВИЧ-инфекции.

Влияние НГУ на качество жизни пациентов

Наконец, само присутствие уретрита может оказывать существенное негативное влияние на качество жизни пациентов. По оценкам специалистов, качество жизни применительно к медицине является интегральным показателем, отражающим степень адаптации человека к болезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социальной жизни [1]. Таким образом, качество жизни оценивается пациентом на основании его субъективного восприятия своего заболевания [23, 10]. Исследования показали, что пациенты дерматовенерологического профиля имеют более высокую предрасположенность к психоэмоциональным и психическим расстройствам, особенно депрессии и тревожности [10].

При этом психогенные симптомы чаще присутствуют у больных НГУ, чем ГУ. Этому способствует большая продолжительность лечения, а также большее количество неудач в терапии НГУ, связанных с эмпирической антибактериальной терапией уретрита вследствие невозможности в ряде случаев установить этиологический фактор заболевания. У пациентов с НГУ отмечается частая фиксация внимания на заболевании, больные могут регулярно выдавливать содержимое уретры, рассматривать свою мочу, пытаясь найти признаки болезни. Эти действия не только способствуют ухудшению течения заболевания, вследствие травматизации слизистой оболочки мочеиспускательного канала при попытках выдавить отделяемое, но и влекут за собой «уход в болезнь», депрессию и, как следствие, приводят к возможному ослаблению половой функции [11]. В исследовании, проведенном О.Р. Бабаевым (2011), пациенты с постгонорейно-хламидийным уретритом при оценке качества жизни наибольшее значение уделяли именно ограничению в общении с окружающими и постоянной акцентуации на

заболевании, меньшее значение имела необходимость прохождения курса лечения и ограничения в повседневной жизни [1].

1.2 Диагностика НГУ

Современные представления об этиологии НГУ

Современный взгляд на этиологию НГУ включает в себя возможности развития воспаления в уретре у мужчин, обусловленные как инфекционными, так и неинфекционными факторами. По мнению большинства экспертов, среди причин развития воспаления слизистой оболочки мочеиспускательного канала преобладают инфекционные факторы [148, 239]. Неинфекционные причины НГУ встречаются значительно реже и могут быть обусловлены травматизацией уретры, в том числе, ятрогенного характера, раздражающим действием ирритантов, которыми могут являться гигиенические средства и дезинфектанты, используемые для профилактики заражения ИППП, а также различными аллергическими реакциями, вызванными вагинальными контрацептивами и лубрикантами [214, 48, 239]. Неинфекционными причинами развития НГУ также могут быть застойные явления в органах малого таза и нарушение обменных процессов в организме [11]. При этом следует отметить, что эффективных инструментов, позволяющих провести дифференциальную диагностику инфекционных и неинфекционных уретритов, в настоящее время нет [134].

Инфекционные уретриты могут быть вызваны различными микроорганизмами, включая бактерии, вирусы, простейшие и грибы. По наблюдениям специалистов, наиболее частыми причинами инфекционных уретритов являются микроорганизмы, этиологическая роль которых считается доказанной, относящиеся к ИППП – *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis* [215, 149].

Стремительное развитие молекулярно-биологических методов диагностики в последние десятилетия привело не только к открытию ранее неизвестных этиологических агентов, но и значительно улучшило наше понимание о степени «причастности» различных микроорганизмов к развитию НГУ, поскольку

диагностика некоторых микроорганизмов ранее была затруднена в связи со сложностью их культивирования в условиях *in vitro* [188, 48].

Микроорганизмы с доказанной этиологической ролью в развитии НГУ

Исследования с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) показали, что наиболее частой причиной развития НГУ у мужчин является *Chlamydia trachomatis*. Бактерию удается изолировать в качестве единственного этиологического агента, вызывающего воспаление в уретре у мужчин в 11–50% случаев [249, 154, 172].

Mycoplasma genitalium является вторым по частоте выявляемости этиологическим агентом, ответственным за развитие НГУ мужчин, с частотой обнаружения от 6 до 50% [198, 25, 176]. При этом, по данным некоторых исследований, сочетание двух самых распространенных этиологических агентов при НГУ отмечается в 5–15% случаев [199, 289].

Актуальные данные о распространенности *T. vaginalis*, как причины развития НГУ у мужчин, свидетельствуют о значительном снижении ее этиологической роли в Российской Федерации и большинстве Европейских стран [219, 211], однако в некоторых регионах мира заболеваемость трихомониазом все еще остается на довольно высоком уровне [172]. По наблюдениям специалистов, *T. vaginalis* является причиной развития НГУ у мужчин в 1–20% случаев [113, 263].

Менее распространенным этиологическим фактором развития воспаления в уретре является инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ1,2). По оценкам экспертов, доля уретритов, вызванных этим вирусом, составляет от 2 до 4 % [55, 134, 106]. При первичном эпизоде генитальной герпесвирусной инфекции, воспаление в уретре наблюдается приблизительно в 30% случаев, тогда как при рецидивах заболевания вероятность содружественного поражения уретры и кожных проявлений инфекции значительно меньше [188]. Вместе с тем, в некоторых случаях уретрит может быть единственным симптомом генитального герпеса, не сопровождаясь экзантемой в области гениталий, которая, по наблюдениям экспертов, встречается приблизительно в 26% случаев HSV-ассоциированного уретрита [143].

Аденовирусная инфекция как возможная причина развития НГУ была установлена в 1984 году, когда австралийские ученые впервые выявили наличие уретрита у 85 из 120 мужчин, у которых была изолирован аденовирус и исключена гонококковая и хламидийная инфекция [129]. Эта гипотеза нашла свое подтверждение в работе, проведенной Tabrizi et al. в 2007 году. Авторы выявили аденовирус у 0,3% пациентов из числа обратившихся в клинику по лечению ИППП, у 75% из которых, был диагностирован уретрит [266]. Исследования, проведенные Bradshaw C.S. et al. (2006), не только установили аденовирусную природу уретрита у 13 (4%) из 329 пациентов с НГУ, но и, так же, как при НГУ герпесвирусной этиологии, выявили ассоциацию с инсертивным оральным сексом [55]. О роли аденовирусной инфекции как об этиологическом факторе развития НГУ свидетельствует исследование, проведенное Frolund M. et al. (2016), которые выявили аденовирус у 3% мужчин с острым уретритом, а также установили сезонный характер заболевания [106]. Кроме герпесвирусной и аденовирусной инфекций, возможным этиологическим фактором развития воспаления в уретре у мужчин может являться вирус Эпштейн-Барр. На такую возможность в своей работе указали Verntsson M. et al. (2010), выявившие этот вирус у 21% мужчин с уретритом и только у 6% мужчин контрольной группы. Однако, учитывая ограниченное число наблюдений, свидетельствующих о возможной этиологической роли вируса Эпштейна-Барр в развитии НГУ, необходимо проведение дальнейших исследований в данном направлении [51].

В литературе, посвященной этиологии НГУ, в последнее время наиболее обсуждаемым вопросом стал вопрос об этиологической роли генитальных микоплазм, к которым относятся *M. genitalium*, *M. hominis*, *Ureaplasma spp.* И если *M. genitalium* в настоящее время является «признанным» патогенном в развитии воспаления в уретре, то *M. hominis* большинство экспертов считают непричастной в развитии уретрита у мужчин [47, 280]. Взаимосвязь между обнаружением *Ureaplasma spp.* и воспалением в уретре у мужчин ранее являлась предметом дискуссий, в связи с тем, что, с одной стороны, патогенный потенциал уреаплазм был показан в ряде исследований, в том числе, при экспериментальной интрауретральной инокуляции бактерий [269, 244], в то же время было

установлено, что уреоплазмы являются частью нормальной микрофлоры уретры более 40% здоровых, сексуально активных мужчин [197, 50]. В 1999 году методом филогенетического анализа *Ureaplasma spp.* была разделена на два биовара: *U. urealyticum* и *U. parvum*. Это разделение во многом прояснило вопрос об участии уреоплазм в развитии воспаления. Оба биовара уреоплазм могут обнаруживаться как у мужчин с уретритом, так и у здоровых мужчин, однако, по мнению большинства специалистов, колонизация уретры *U. parvum* не ассоциирована с развитием воспаления слизистой оболочки мочеиспускательного канала, в тоже время, *U. urealyticum* может быть причиной развития НГУ в 3–11% случаев, причем вероятность развития воспаления в уретре выше у мужчин молодого возраста с меньшим сексуальным опытом, а также при более высоких количественных показателях присутствия бактерии в локусе [139].

Возможные этиологические факторы развития НГУ

В литературе, посвященной НГУ, спорадически появляются сообщения о возможной причастности некоторых аэробных бактерий в развитии воспаления в уретре у мужчин. Так, в работах Hall G.D. et al. (1983) и Sturm A.W. et al. (1986) воспаление в уретре у мужчин было ассоциировано с присутствием *Haemophilus influenza* [124, 261]. Другие исследователи показали связь *Neisseria meningitidis* с развитием уретрита, причем предполагаемым путем заражения являлись орально-генитальные контакты, исходя из данных анамнеза заболевания и корреляции между обнаружением бактерии в уретре у мужчин с симптомами уретрита и образцах биологического материала, взятых из зева их половых партнерш [295, 281]. Аналогичный путь передачи был предположен и для *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae*. Эти бактерии являются распространенными причинами развития патологии респираторного тракта, при этом в литературе описаны случаи развития воспаления в уретре у мужчин, ассоциированные с присутствием этих микроорганизмов, в некоторых случаях имитирующих гонококковую инфекцию [256, 39, 162], однако в некоторых исследованиях такая ассоциация не нашла подтверждения [106]. Кроме вышеуказанных бактерий, в разное время, по данным литературы, в качестве этиологических агентов развития НГУ рассматривались и

другие представители условно-патогенной микрофлоры (УПМ). Однако факт их присутствия у мужчин с воспалением в уретре в количественных показателях, сходных с таковыми у здоровых мужчин, установленный при проведении исследований с применением культуральных методов диагностики, а также полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, может свидетельствовать о том, что представители УПМ при определенных условиях могут вызывать воспаление в уретре, однако в ряде случаев могут поддерживать воспаление, вызванное другими факторами [9].

Говоря о роли простейших в возникновении НГУ, нужно отметить, что кроме *T. vaginalis*, которая является признанным патогенном и относится к ИППП, в литературе имеются данные об этиологической роли в развитии воспаления в уретре у мужчин и других представителей этой группы микроорганизмов – *Giardia lamblia* и *Entamoeba histolytica*, о них в своих работах говорили Lisea Ventura M.G. et al. (2005) и Meingassner J.G. et al. (1981), указывая на большой риск инфицирования среди мужчин, имеющих секс с мужчинами [177, 192].

Возможная этиологическая роль дрожжевых грибов рода *Candida* обсуждается специалистами уже достаточно давно. Одним из первых описал случай возникновения уретрита, вызванного *Candida albicans*, Fowler W. (1958) [103]. Между тем, анализ современных литературных данных свидетельствует о недостаточном количестве доказательств ассоциации *Candida spp.* с развитием уретрита [239]. Так, в одном из недавних исследований из 1248 пациентов с острым уретритом *Candida spp.* была обнаружена только в 0,48% случаев [142]. По мнению исследователей, воспаление в уретре, обусловленное *Candida spp.*, носит оппортунистический характер, связано с нарушением баланса уретральной микробиоты и зависит от концентрации дрожжевых грибов в уретре [254, 239].

Несмотря на значительные достижения в понимании этиологии НГУ в последние десятилетия, после исключения «признанных» в развитии уретрита у мужчин патогенов, приблизительно в 20–50% случаев этиологический фактор развития воспаления в уретре остается неустановленным [289, 106, 71]. Такие уретриты представляют наибольшие трудности в практической работе врача и

в зарубежной литературе известны как идиопатические или «патоген-негативные» [197, 134, 239].

*Возможная этиологическая роль БВ-ассоциированных микроорганизмов
в развитии НГУ*

Особенности анатомического строения полового члена у мужчин создают особое микроокружение, благоприятное для жизнедеятельности различных микроорганизмов в дистальной уретре и в области венечной борозды [208, 279]. Урогенитальный биотоп мужчин открыт для окружающей среды и для других биотопов организма [167]. Этим можно объяснить тот факт, что в состав микробиоты нижних отделов урогенитального тракта у мужчин могут входить микроорганизмы, обнаруживаемые на поверхности кожи [109], в толстой кишке [90, 272], а также во влагалище их половых партнерш-женщин [307, 84]. Исследования, проведенные в последние годы с применением МАНК, показали, что половые партнеры при сексуальных контактах могут обмениваться различными микроорганизмами, даже теми, которые не регистрируются в настоящее время, как ИППП [307, 215, 279].

Значительный интерес представляет обнаружение в составе микробиоты нижних отделов урогенитального тракта у мужчин облигатных и/или факультативно анаэробных бактерий, которые могут входить в состав вагинальной микробиоты как здоровых женщин [229], так и женщин с бактериальным вагинозом – одного из самых распространенных инфекционных заболеваний среди женщин репродуктивного возраста [84, 146, 105]. Распространенность БВ варьирует в диапазоне от 8–30% в развитых странах и до 68% в некоторых регионах Африканского континента [72, 280, 80]. По мнению специалистов, симптомы БВ возникают в жизни каждой женщины, по меньшей мере, 1 раз в жизни [14]. Заболевание поражает женщин преимущественно репродуктивного возраста и имеет значимые медико-социальные последствия, связанные с нарушениями репродуктивного здоровья женщин и негативным влиянием на качество жизни, осложняя сексуальную и социальную активность пациенток [141, 118, 228]. Кроме того, при БВ повышается риск передачи и инфицирования ИППП, включая ВИЧ [60, 75, 280]. Заболевание характеризуется глубоким нарушением влагалищной

микробиоты, с уменьшением количества нормальной микрофлоры влагалища, которая чаще всего представлена у женщин одним или двумя видами лактобактерий из четырех доминирующих: *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri* и *Lactobacillus iners* [206, 14], и увеличением количества и разнообразия анаэробных и факультативно-аэробных бактерий, известных под общим названием БВ-ассоциированные микроорганизмы. Наиболее распространенными БВ-ассоциированными микроорганизмами, идентифицированными в настоящее время, являются: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia/Sneathia*, *M. hominis*, *Prevotella spp.*, а также бактерии, принадлежащие к семейству *Clostridiales*, известные как BVAB-1, BVAB-2, BVAB-3 [49, 205, 118]. Учитывая значительное разнообразие БВ-ассоциированных бактерий, вопрос о выявлении конкретного возбудителя/возбудителей, ответственных за развитие БВ, все еще является предметом дискуссий, однако, согласно одной из недавно разработанных концептуальных моделей развития БВ, ведущую роль в патогенезе развития БВ играют вирулентные штаммы *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium spp.* и *Prevotella spp.* [204].

Одним из самых важных вопросов, возникающих при изучении проблемы БВ, является высокая частота рецидивирования заболевания. По данным различных авторов, вероятность развития рецидива заболевания после первого эпизода составляет 25%, спустя 6 месяцев этот показатель может достигать 50%, а по некоторым данным – 70% [301, 34, 98, 95].

Несмотря на то, что выяснению причин рецидивирования БВ посвящено множество исследований, проведенных в течение последних десятилетий, точные механизмы этого феномена по-прежнему не ясны. По мнению экспертов, большую роль в поддержании колонизационной резистентности играет напряженность иммунитета слизистой оболочки влагалища [15]. Вместе с тем одной из вероятных причин рецидивирования заболевания является возможность реинфекции от полового партнера при сексуальных контактах, однако эта гипотеза не является в настоящее время общепризнанной [56, 98, 287].

В нескольких исследованиях было показано, что БВ может развиваться у женщин, не имевших сексуального опыта. Так, в исследовании, проведенном в 2003 г. Yen S. et al., БВ был выявлен у 523 (27%) из 1938 обследованных женщин, при этом 18% женщин с установленным диагнозом БВ не имели сексуального опыта [303], а в работе, проведенной Vasa M. et al. (2009), БВ был выявлен у 31,5% исследованных девочек подросткового возраста, при этом распространенность заболевания была приблизительно равной среди девочек имевших и не имевших сексуальный опыт – 32,5% и 31,2%, соответственно [282]. Сходные данные, свидетельствующие об отсутствии значимых различий в распространенности БВ у женщин, живущих половой жизнью, и сексуально неопытных женщин, были получены в исследовании, проведенном Bump R.C. et al. (1988) [61].

Кроме того, в литературе есть указания на возможность присутствия БВ-ассоциированных микроорганизмов в урогенитальном биотопе у мужчин, не имевших опыта половой жизни. Так, в исследовании Nelson D.E. et al. (2012) был установлен факт колонизации БВ-ассоциированными бактериями дистального отдела уретры и венечной борозды у здоровых юношей, не имевших сексуального опыта. Авторы предположили, что эта колонизация могла произойти из окружающей среды или других биотопов организма [208]. Также в одном из недавних исследований было показано, что выявление БВ-ассоциированных бактерий в сперме у мужчин с высокой степенью достоверности не зависело от наличия сексуального опыта в прошлом [279].

С другой стороны, исследование, проведенное Fethers K.A. et al. (2012), показало отсутствие БВ у женщин, не имевших опыта сексуальных отношений, при этом этот диагноз редко встречался среди женщин, практиковавших сексуальные отношения, не связанные с коитусами, и был ассоциирован с практикой пенильно-вагинального секса [99].

Вопрос о принадлежности БВ к ИППП остается предметом дискуссий уже многие годы. С момента открытия заболевания в 50-х годах прошлого века его называли «неспецифический вагинит» и расценивали как сексуально трансмиссивное заболевание, поскольку клинические исследования, проведенные Gardner H.I. и Dukes C.D. в 1955 году, установили возможность появления

клинических и микробиологических признаков БВ у здоровых женщин после прямой инокуляции во влагалище вагинального секрета, взятого у инфицированных женщин [112]. Однако дальнейшее изучение этой проблемы не подтвердило этой гипотезы. Такому выводу способствовал ряд рандомизированных контролируемых исследований, которые показали отсутствие видимых признаков заболевания у мужчин – половых партнеров женщин с БВ, неэффективность терапии этих мужчин в целях предупреждения рецидивов БВ у женщин, а также невозможность изолировать единственный патогенный микроорганизм, ответственный за развитие заболевания, что противоречило постулатам Коха, согласно которым каждому инфекционному заболеванию должен соответствовать определенный возбудитель [285, 195, 288, 77].

Несмотря на то, что некоторые аспекты дизайна этих исследований, режим терапии мужчин – половых партнеров женщин с БВ, а также подходы к проведению контрольных исследований были несовершенны [19], что было показано в результате последующих систематических анализов этих исследований [191, 42], большинство ведущих мировых экспертов по данной проблеме придерживались мнения о том, что БВ не передается при сексуальных контактах и, как следствие, лечение мужчин – половых партнеров женщин с БВ не было рекомендовано. Такой подход сохранен и в актуальных руководствах по ведению женщин с БВ [252].

Между тем, по мере внедрения в клиническую и научно-исследовательскую практику более совершенных, некультуральных методов исследования, которые позволили расширить наши представления об особенностях этиологии и патогенеза БВ, а также совершенствования дизайна научных исследований, стали появляться работы, не исключаяющие возможность полового пути передачи заболевания [19].

Так, например, в ряде работ было показано, что заболеваемость БВ была ассоциирована со сменой полового партнера [246, 57], тогда как рецидивы заболевания после лечения связаны с наличием постоянного сексуального партнера [54]. Кроме того, в нескольких исследованиях было установлено, что нерегулярное использование презерватива при половых контактах увеличивает риск

рецидивирования БВ после проведенного лечения [271, 56]. Сходные данные, свидетельствующие об ассоциации заболеваемости БВ с увеличением количества сексуальных партнеров и непостоянным использованием презерватива, были показаны и в мета-анализе, проведенном Fethers К.А. et al. (2008) [100]. Характер полученных данных в совокупности свидетельствовал о возможном участии мужчин, по меньшей мере, в качестве резервуаров для инфицирования или реинфицирования их половых партнерш БВ. Тем более, что урогенитальный биотоп мужчин и влагалищный биотоп женщин имеют сходные условия для существования бактерий. Как известно, слизистая влагалища женщин выстлана таким же типом клеток (сквамозным эпителием), что и дистальный отдел уретры, и венечная борозда полового члена у мужчин.

Действительно, в ряде исследований, проведенных в последние годы с применением молекулярно-биологических методов диагностики, было показано, что дистальная уретра и венечная борозда могут быть заселены широким спектром бактерий, ассоциированных с БВ у женщин [225, 179, 279]. Причем было установлено, что обнаружение этих бактерий у мужчин коррелирует с наличием нарушения микрофлоры у их половых партнерш. Так Liu С.М. et al. (2015) при обследовании 165 мужчин с сохраненной крайней плотью выявили, что распространенность и количественные показатели присутствия этих бактерий в составе пенильной микробиоты мужчин были значимо ассоциированы с наличием БВ по критериям Nugent у их половых партнерш. Авторы также предложили использовать термин «Тип состояния микробиоты» (англ. – community state type, CST) для динамической оценки состояния микробиоты полового члена по шкале от 1 до 7, по аналогии с оценкой микробиоты влагалища [108]. Было установлено, что мужчины с высокими показателями CST (от 4–7) достоверно чаще имели партнерш с высокими баллами Nugent. Учитывая полученные данные, авторы предположили двухсторонний обмен БВ-ассоциированными бактериями при половых контактах [178].

Сходные данные были получены в исследовании, проведенном Zozaya М. et al. в 2016 году. Авторы обследовали 96 пар, включая 65 пар, в которых у женщин был установлен диагноз БВ, и 31 пару, в которых женщины были здоровы. Было

выявлено, что пенильная микробиота мужчин и вагинальная микробиота их половых партнеров, у которых был выявлен БВ, имели значительно большие сходства, в сравнении с микробиотой здоровых женщин, включенных в исследование, при этом аналогичные сходства не были выявлены в здоровых парах [307]. Значительный интерес представляет работа, проведенная Mehta S.D. et al. в 2020 г., в которой авторы показали, что уретра и венечная борозда у мужчин могут служить резервуаром для БВ-ассоциированных бактерий. При этом обнаружение данных бактерий у мужчин с высокой прогностической точностью может являться фактором риска развития БВ у их половых партнеров-женщин в перспективе 6–12 мес. [190].

Еще одним доказательством возможности обмена микрофлорой, ассоциированной с БВ, между половыми партнерами явилась работа, проведенная Eren A.M. et al. (2011) с использованием МАНК, которая показала соответствие олиготипов *G. vaginalis* в нижних отделах урогенитального тракта у гетеросексуальных пар. Полученные в этом исследовании результаты подтвердили данные более раннего исследования, проведенного в 1984 г. Piot P. et al., в котором на основании доступных в то время культуральных методов диагностики также было выявлено совпадение биотипов *G. vaginalis* у гетеросексуальных половых партнеров [97, 221].

Возможно, объяснением спорной ситуации, относительно принадлежности БВ к ИППП, являются данные исследований, показывающие, что *Gardnerella vaginalis*, которая является ключевой бактерией при БВ, может присутствовать в организме человека в двух принципиально разных формах – планктонной (дисперсной) и в форме бактериальной биопленки (когезивной) [203, 217, 241], при этом биопленка представляет собой инфекционный вариант *Gardnerella vaginalis*, который может передаваться половым путем, в то время как само присутствие их дисперсного фенотипа имеет меньшее клиническое значение. Доказательством в пользу этой теории служит фундаментальная работа, проведенная Swidsinski A. et al. (2010), которые, используя метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (англ. Fluorescence *in situ* hybridization – FISH), при обследовании 20 женщин с БВ, 10 их половых партнеров, а также 72 беременных женщин и 72 их половых

партнеров, выявили, что когезионные *G. vaginalis* были обнаружены у всех женщин с симптомами БВ и у всех их партнеров, в то время как среди 72 беременных женщин дисперсные *G. vaginalis* были обнаружены в 14%, а когезионные в 17%. При этом была выявлена полная корреляция результатов обследования женщин с когезионными *G. vaginalis* и у их партнеров, в то время как такая корреляция отсутствовала у женщин с дисперсными бактериями и у их партнеров [264].

Ряд исследований, проведенных в последнее десятилетие, показали, что *G. vaginalis* является ключевой при БВ бактерией, которая изначально может колонизировать эпителий влагалища, обладая потенциальной способностью к адгезии и формированию полимикробной биопленки. Эта бактерия первой прикрепляется к эпителиальным клеткам, образуя своего рода каркас, к которому впоследствии прикрепляются другие виды бактерий. Таким образом, *G. vaginalis* инициирует процесс т. н. коагрегации [67, 181, 204]. Кроме того, было установлено, что основным компонентом биопленки является *G. vaginalis*, а самыми частыми ассоциантами этой бактерии являются *Atopobium vaginae*, которая присутствует в составе биопленки при БВ приблизительно в 80% случаев и составляет до 40% от ее массы, а также *Prevotella bivia* [128, 115]. Другие бактерии, принадлежащие к роду *Bacteroides*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Ruminococcus* и *Streptococcus* родов, выявляют в составе биопленки при БВ с меньшим постоянством [265, 245, 68].

Вместе с тем значительный интерес представляет факт обнаружения *G. vaginalis* и в вагинальном биотопе женщин, не страдающих БВ. Возможным объяснением таких наблюдений является недавно выявленная генетическая гетерогенность рода *Gardnerella*, который, как предполагают исследователи, включает в себя как патогенные виды этой бактерии, так и виды, присутствующие в урогенитальном биотопе в качестве комменсалов [68]. Так, совсем недавно были описаны новые виды *Gardnerella* – *G. leopoldii*, *G. piovii* и *G. swidsinskii*, которые обладают разным метаболизмом, особенностями жизнедеятельности и, вероятно, разной вирулентностью [284, 69].

Еще одним спорным вопросом, связанным с присутствием БВ-ассоциированных микроорганизмов в урогенитальном биотопе у мужчин, является

вопрос об их влиянии на мужское здоровье. Анализ литературных источников показал, что данные, свидетельствующие о возможности развития патологических процессов в нижних отделах урогенитального тракта у мужчин, связанных с БВ-ассоциированными микроорганизмами, противоречивы и носят разрозненный характер.

Первыми на возможную связь микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом у женщин с развитием патологии нижних отделов урогенитального тракта у мужчин, указали Abercrombie G.F. et al. в 1978 г., описав случай развития цистита, обусловленного *G. vaginalis*, у мужчины с диагнозом «абактериальный цистит». Авторы предположили, что часть случаев воспаления слизистой оболочки мочевого пузыря с неустановленной этиологией могут быть обусловлены *G. vaginalis* [40]. В 80-х годах прошлого века Chowdhury M.N. et al. и Elsner P. et al. впервые описали случаи воспаления слизистой оболочки мочеиспускательного канала у мужчин, обусловленные *G. vaginalis* [73, 96]. Также о роли этой бактерии, как о вероятной причине возникновения уретрита, указывали в своих работах Smith S.M. et al. (1992), которые выявили наличие *G. vaginalis* у 67% пациентов с НГУ [258], а Keane F.E. et al. (1997) обнаружили выраженную корреляцию между НГУ у мужчин и наличием БВ у их половых партнерш. Авторы показали, что у 71% мужчин, чьи половые партнерши страдали БВ, был диагностирован уретрит, тогда как этот диагноз был установлен только у 33% пациентов, половые партнерши которых не имели нарушений микрофлоры влагалища [151]. Нужно отметить, что в тот период для идентификации микроорганизмов были доступны исключительно культуральные методы диагностики, что являлось существенным ограничением проводимых исследований, поскольку культивирование и идентификация анаэробных микроорганизмов требовали специальных условий и всегда сопровождалась значительными сложностями [166].

Значительный интерес представляет исследование, проведенное в 2013 году Manhart E.L. et al. с применением молекулярно-биологических методов детекции возбудителей, в котором было показано, что некоторые микроорганизмы, ассоциированные с БВ у женщин, могут быть причиной воспаления слизистой

оболочки мочеиспускательного канала у мужчин. Так, *Leptotrichia / Sneathia spp.* была выявлена у 15,3% мужчин с идиопатическим уретритом и ее обнаружение было достоверно ассоциировано с НГУ. Другие БВ-ассоциированные микроорганизмы – *Megasphaera spp.*, *BVAB2,3* – выявляли с меньшей частотой, при этом их также чаще обнаруживали у мужчин с уретритом, чем у мужчин контрольной группы, однако статистически значимой ассоциации этих бактерий с НГУ выявлено не было. Нужно отметить, что в данном исследовании авторы не проводили обследование мужчин на наличие *G. vaginalis*, которая является ключевой при БВ бактерией, а обнаружение *A. vaginae* не было ассоциировано с НГУ [186]. Заслуживает внимание и относительно недавнее наблюдение Babics A. и Roussellier P., которые описали случай рецидивирующего уретрита, вызванного *G. vaginalis* [45].

Еще одним возможным клиническим синдромом у мужчин, связанным с БВ-ассоциированными микроорганизмами, является баланопостит. Еще в 1982 году Kinghorn G.R. et al. при обследовании 194 мужчин выявили, что у 31% мужчин с диагнозом баланопостит были получены положительные результаты культурального обследования на *G. vaginalis*, что высокой степенью достоверности было выше, чем у здоровых пациентов контрольной группы. В связи со сходностью клинических проявлений исследователи предположили, что баланопостит, вызванный *G. vaginalis* является мужской версией «неспецифического» вагинита у женщин [157]. Burdge D.R. et al. в 1986 году описали 3 случая развития баланопостита, сопровождавшихся неприятным рыбным запахом, эритемой и раздражением в головки полового члена, венечной борозды и препуция у мужчин, чьи половые партнерши страдали БВ. При обследовании во всех трех случаях в пробах, взятых с головки полового члена, была изолирована *G. vaginalis* [62].

Исследования последних лет, проведенные с применением МАНК, выявили, что бактерии, ассоциированные с БВ у женщин, могут входить в состав пенильной микробиоты мужчин [208, 178, 307], при этом следует отметить, что по данным исследователей у мужчин с сохраненной крайней плотью в сравнении с обрезанными мужчинами микробиота венечной борозды более гетерогенна,

обнаруживалась в большей степени обсеменения, и в ней преобладали анаэробные бактерии [225, 179].

Необходимо отметить, что не все исследования, посвященные изучению влияния БВ-ассоциированных микроорганизмов на мужской урогенитальный биотоп, свидетельствуют об их этиологической значимости в развитии патологии урогенитального тракта. Так, Bowie W.R. et al. (1977), применяя методы культуральной диагностики, установили, что обнаружение *G. vaginalis* было более характерно для здоровых мужчин, чем для мужчин с НГУ [53]. К аналогичному выводу пришли Bradshaw C.S. с коллегами (2006), которые, обследовав более 600 мужчин с применением МАНК, не выявили ассоциации *G. vaginalis* с воспалением слизистой оболочки уретры. Авторы предположили, что эта бактерия является частью нормальной микрофлоры влагалища у женщин и ее обнаружение в урогенитальном биотопе у мужчин – следствие транзитной колонизации мужской уретры после вагинального секса. Однако ограничением этого исследования явилось то, что разделение мужчин на клинические группы (уретрит и контроль), осуществляли преимущественно на основании жалоб пациентов – наличия или отсутствия выделений из уретры, дизурии и жжения в мочеиспускательном канале. Лабораторное подтверждение уретрита методом микроскопии мазка из уретры, окрашенного по Граму, проводили только в группе мужчин с уретритом, сопровождавшимся присутствием симптомов воспаления уретры. При этом контрольная группа асимптоматичных мужчин подлежала исключительно молекулярно-биологическому обследованию первой порции мочи с целью выявления различных микроорганизмов [55].

К сходному выводу пришли и авторы еще одного недавнего исследования, проведенного в 2019 году, в котором при обследовании 614 мужчин методом ПЦР в режиме реального времени не было выявлено статистически значимых различий в частоте выявления и концентрации БВ-ассоциированных бактерий среди мужчин с уретритом и пациентов контрольной группы [105].

Кроме того, Ugur A.R. с соавт. (2019) в своей работе показали присутствие в уретре ассоциации двух ключевых БВ-ассоциированных бактерий – *G. vaginalis* и *A. vaginae* у здоровых мужчин репродуктивного возраста, причем 44,7% из них

не имели сексуального опыта в прошлом. Авторы предположили, что в уретре у мужчин могут присутствовать эпителиальные клетки, покрытые полимикробной бактериальной биопленкой, по аналогии с ключевыми клетками у женщин, и эти клетки могут служить источником инфицирования женщин [279].

Клиническая диагностика НГУ

Критериями диагностики уретрита является выявление клинических проявлений заболевания и оценка лабораторных признаков. Клинические проявления уретрита включают в себя клинические симптомы (жалобы) и клинические признаки заболевания.

Клинические симптомы уретрита

Выявление жалоб у пациента является одним из первых и наиболее важных этапов проведения диагностики уретрита. Основными клиническими симптомами воспаления слизистой оболочки мочеиспускательного канала являются: наличие выделений из наружного отверстия мочеиспускательного канала, жжение и/или зуд в уретре, а также дизурия. Интенсивность симптомов уретрита может быть вариабельной, однако, по мнению экспертов, в большинстве случаев у пациентов с НГУ жалобы могут быть незначительными и ограничиваются слабо выраженным дискомфортом в мочеиспускательном канале и скудными слизистыми выделениями из наружного отверстия мочеиспускательного канала, а иногда жалобы могли и вовсе отсутствовать [106, 200, 48]. Между тем, отсутствие клинической симптоматики уретрита не исключает наличие воспаления в мочеиспускательном канале. Согласно результатам исследования, проведенного Horner P.J. et al. (2002), из 169 пациентов с НГУ у 43 (25%) отсутствовали какие-либо жалобы и клинические признаки заболевания, несмотря на это у 30 (70%) асимптоматичных пациентов был установлен диагноз уретрита, исходя из повышения количества полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) при микроскопическом исследовании мазка из уретры, а у 13 (30%) диагноз уретрита был подтвержден пиурией при исследовании осадка первой порции мочи (ППМ) [136]. Следует отметить, что отсутствие симптомов заболевания приводит к тому, что пациенты не обращаются своевременно за медицинской помощью, что может

повлечь за собой развитие ряда осложнений как у мужчин, так и потенциально у их половых партнерш-женщин.

В то же время известно, что наличие выделений из уретры не всегда может быть ассоциировано с воспалением слизистой оболочки мочеиспускательного канала. Так, например, при простатите наблюдается спонтанное выделение из уретры секрета предстательной железы, вызванное снижением тонуса гладкой мускулатуры простаты, повышенной продукцией простатического секрета, а также функциональными нарушениями запирающих механизмов отверстий выводных протоков ацинусов железы [12]. Кроме того, в ряде случаев, беспокойство пациентов может быть вызвано уретритом – выделением из уретры скудного слизистого отделяемого с небольшой примесью эпителиальных клеток или наличием физиологических выделений из наружного отверстия мочеиспускательного канала, которые вырабатывают бульбо- и парауретральные железы при сексуальном возбуждении [11]. Вместе с тем, в некоторых ситуациях мужчины не уделяют должного внимания тем или иным клиническим проявлениям уретрита, не воспринимая их как признаки заболевания. Так, в исследовании, проведенном в 2006 году Leung A. et al., было установлено, что приблизительно 16% мужчин с воспалением в уретре и наличием патологических выделений из наружного отверстия мочеиспускательного канала, которые были выявлены при проведении клинического осмотра, не расценивали их как патологию [173]. По мнению ведущего мирового эксперта по проблеме НГУ Horner P.J., доля мужчин с отсутствием симптоматики и наличием при этом выделений из уретры, выявленных при осмотре, составляет 5–10% [138].

Еще одним симптомом воспаления слизистой оболочки мочеиспускательного канала у мужчин является дизурия. По наблюдениям некоторых специалистов, наличие этого симптома более характерно для НГУ вирусной этиологии. Так, Bradshaw C.S. et al. (2006), выявили симптомы дизурии у 73% пациентов с герпесвирусной (HSV1,2) и аденовирусной этиологией уретрита, тогда как подобные симптомы с высоким уровнем достоверности присутствовали только у 30% мужчин с уретритом невирусного происхождения ($p \leq 0,001$) [55]. О более частом возникновении симптомов дизурии при уретритах

вирусного генеза также указывали в своих работах Lautenschlager S. Et al. (2002) и Martin D.H. (2008) [170, 187]. Кроме того, дизурия может свидетельствовать об уретрогенном распространении воспалительного процесса за пределы наружного сфинктера мочеиспускательного канала и сопровождаться развитием патологии в задней уретре и предстательной железе [22].

Клинические признаки уретрита

Не менее важной составляющей диагностики уретрита является оценка клинических признаков заболевания, которая проводится при осмотре врачом наружных половых органов пациента. Клиническими признаками уретрита являются: наличие патологических выделений из уретры, отечность, гиперемия области наружного отверстия мочеиспускательного канала. Различают слизистый, слизисто-гнойный или гнойный характер выделений из уретры. Количественные показатели уретральных выделений могут быть скудными, умеренными или обильными. Многие исследователи отмечают, что характер выделений из уретры может зависеть от этиологического фактора воспаления. По мнению Horner P.J. et al. (1994); Janier et al. (1995), НГУ, вызванные *C. trachomatis* и *M. genitalium*, как правило, сопровождаются более выраженными клиническими признаками воспаления в сравнении с НГУ иной этиологии [135, 145], а в работе Ito S. et al. (2016) была отмечена значительно меньшая интенсивность уретральных выделений у пациентов с НГУ, обусловленных ВПГ1,2, аденовирусами и *U. urealyticum*, а также патоген-негативными уретритами (ограничением данного исследования явилась диагностика только определенных микроорганизмов), в сравнении с пациентами, у которых была выявлена *C. trachomatis* [142]. Сходные данные приводят Wetmore C.M. et al. (2011), которые наблюдали менее выраженные жалобы на уретральные выделения, зуд в уретре и дизурию у мужчин с уретритом и отрицательными результатами тестирования на микроорганизмы с доказанной этиологической ролью в развитии уретрита, относящихся к ИППП [289]. Принимая во внимание факт отсутствия в ряде случаев видимых клинических признаков уретрита, а также сложности в субъективной интерпретации выделений из уретры, большинство экспертов подчеркивают

важность проведения лабораторных исследований как объективных критериев диагностики уретрита [132, 201, 238].

Лабораторная диагностика НГУ

Традиционно лабораторная диагностика уретрита у мужчин проводится при микроскопическом исследовании экссудата дистального отдела уретры. Согласно актуальным Европейским стандартам диагностики и лечения НГУ, критериями уретрита являются обнаружение ≥ 5 ПМЯЛ при микроскопии мазка из уретры, окрашенного по Граму, при увеличении $\times 1000$, а также обнаружение ≥ 10 ПМЯЛ при микроскопии осадка первой порции мочи (ППМ), при увеличении $\times 400$), в среднем, в 5 полях зрения [134]. Однако в США эти пороговые значения количества ПМЯЛ в мазке из уретры в 2015 году были пересмотрены Центром по контролю и профилактике заболеваний США (англ. Centers for Disease Control and Prevention – CDC) в сторону уменьшения порогового показателя до ≥ 2 ПМЯЛ в поле зрения при увеличении ($\times 1000$) [299]. Это решение было принято на основании исследования, проведенного С.А. Rietmeijer и С.Ж. Mettenbrink (2012), в котором при обследовании более 13 тыс. мазков из уретры, окрашенных по Граму, было показано значительное увеличение – с 6,6% до 16,2% позитивных результатов тестирования на *Chlamydia trachomatis* у мужчин при обнаружении 1 и 2 ПМЯЛ в поле зрения в уретральном мазке, соответственно. При этом показатели позитивности тестов на хламидийную инфекцию у мужчин при обнаружении 2 ПМЯЛ были сходными или даже выше в сравнении с мужчинами, получавшими профилактическое противохламидийное лечение в качестве половых партнеров женщин, с установленным диагнозом гонококковой инфекции, ВЗОМТ и гнойным цервицитом [231]. В тоже время в последнем Руководстве Европейской Ассоциации Урологов (англ. European Association of Urology – EAU) 2022 года рекомендовано использование метода микроскопии мазка, окрашенного по Граму, только для предварительной диагностики гнойного уретрита, при этом пороговый уровень количества лейкоцитов не определен [52].

Следует отметить, что, согласно действующим рекомендациям, при лабораторном подтверждении наличия воспаления в уретре у мужчин

с симптомами, рекомендовано назначение антибактериальной терапии [134, 300]. В этой связи, по мнению одних специалистов, снижении порогового уровня количества ПМЯЛ в уретральном мазке при синдромальном подходе к диагностике уретрита может повлечь за собой риск необоснованного назначения антибактериальных препаратов и развития резистентности к ним [79], другие исследователи придерживаются мнения о том, что принятые ранее пороговые уровни обнаружения ≥ 5 ПМЯЛ в мазке – слишком строгие, поскольку многие урогенитальные инфекции могут сопровождаться минимальным воспалением в уретре, особенно на начальных стадиях инфицирования, а назначение лечения на ранних сроках развития заболевания может уменьшить вероятность сексуальной передачи инфекции половым партнерам и предотвратить развитие осложнений [267, 232, 238].

Один из наиболее авторитетных мировых экспертов по изучению НГУ, Н. Мої (2017), обобщая данные собственных исследований, а также опыт, полученный в работах, посвященных микроскопической диагностике уретрита, проведенных ранее его коллегами Willcox J.R. et al. (1981); Smith et al. (2003) [294, 257], заключил, что, по всей видимости стандартизация данного метода затруднена в связи с тем, что пороговое количество ПМЯЛ зависит от ряда факторов, включая технику взятия и окрашивания материала, используемый для этих целей медицинский инструментарий, опыт проведения подобных исследований у медицинского персонала, а также распространенность причинных факторов воспаления в уретре в конкретном географическом регионе [201].

Кроме того, по мнению некоторых авторов, целесообразно проведение оценки степени выраженности воспаления в уретре в зависимости от количества ПМЯЛ в мазке из уретры, окрашенном по Граму. Количество лейкоцитов в уретре от 5–20 при большом увеличении ($\times 1000$) может свидетельствовать о низкой степени выраженности воспаления (англ. Low-grade inflammation), в случае превышения количества лейкоцитов более 20 в поле зрения делается заключение о высокой степени выраженности воспаления (англ. High-grade inflammation [257].

В практической работе врача одним из самых сложных этапов диагностики НГУ является установление этиологии развития воспаления в уретре [12]. Нужно

отметить, что стремительное развитие молекулярной биологии, начавшееся в конце прошлого столетия, позволило значительно расширить наши представления об этиологии уретрита, благодаря разработке МАНК для диагностики ИППП. МАНК включают в себя группу методов диагностики, которые используют в качестве мишени специфический фрагмент нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК), уникальный для конкретного возбудителя. Этот фрагмент генома многократно амплифицируется с помощью специфических олигонуклеотидных праймеров, что приводит к увеличению числа копий фрагмента за короткое время в миллионы раз. Это позволяет обнаруживать минимальное количество возбудителя в исследуемом материале [131, 66]. В настоящее время МАНК обладают наибольшей диагностической специфичностью и чувствительностью, которые составляют более 90% и являются «золотым стандартом» диагностики ИППП [171, 278].

В клинической практике МАНК пришли на смену применявшимся ранее культуральным методам диагностики, которые обладали значительно меньшей чувствительностью и специфичностью. Кроме того, культуральная диагностика требовала больших временных и финансовых затрат для проведения исследования, а самое главное – не позволяла эффективно диагностировать трудно культивируемые анаэробные микроорганизмы. Инновационные молекулярно-биологические методы исследования стали настоящим прорывом в диагностике НГУ и позволили идентифицировать ранее неизвестные микроорганизмы, причастные к развитию воспаления в уретре. Однако, несмотря на достигнутые успехи, приблизительно 20%–50% случаев НГУ в клинической практике остаются с невыясненной этиологией заболевания. Вместе с тем, очевидно, что без определения этиологического фактора инфекционного заболевания невозможно назначение адекватного этиотропного лечения. В многочисленных работах подчеркивается необходимость избегать назначения эмпирической терапии уретрита с целью повышения его эффективности и снижения потенциального риска развития устойчивости к антимикробным препаратам [169, 175, 300, 52].

1.3 Современные аспекты терапии НГУ

Основными целями терапии НГУ являются устранение симптомов заболевания, предотвращение возможных осложнений и уменьшение вероятности сексуальной передачи микроорганизмов, причастных к развитию воспалительного процесса в уретре. По мнению экспертов, лечение НГУ должно носить индивидуальный характер, с учетом этиологического фактора заболевания, анамнеза заболевания и истории предшествующего лечения [9, 48]. При выборе antimicrobialного препарата с целью проведения этиотропной терапии НГУ рекомендуется учитывать показатель минимальной подавляющей концентрации (МПК), который определяется экспериментально в исследованиях *in vitro* и характеризует степень чувствительности микроорганизма к антибиотику. Наименьшие показатели МПК препарата, соответствуют наибольшей чувствительности к нему возбудителя [298]. Кроме того, следует учитывать и такие значимые параметры антибактериальных препаратов, как фармакодинамика и фармакокинетика.

Согласно актуальным Европейским стандартам по ведению пациентов с НГУ, при обращении пациентов с симптомами уретрита рекомендовано, в первую очередь, исключение гонококковой этиологии воспаления в уретре методом микроскопии мазка, окрашенного по Граму [134]. Далее подход к терапии уретрита носит синдромальный характер и зависит от выраженности клинических проявлений уретрита. Пациентам с выраженными симптомами воспаления в уретре рекомендовано начать лечение непосредственно после подтверждения диагноза уретрита, не дожидаясь результатов лабораторного исследования, направленного на установление этиологического фактора заболевания. Пациенты с легкими симптомами уретрита подлежат повторному осмотру после получения результатов исследования МАНК через 3–7 дней. В случае получения положительного результата этиологической диагностики уретрита рекомендовано назначение соответствующей терапии, в зависимости от выявленного возбудителя. Если инфекционный агент выявить не удастся, лечение назначают при сохранении у пациента симптомов и лабораторном подтверждении воспаления в уретре, или при наличии видимых гнойных или слизисто-гнойных выделений из уретры при

объективном осмотре пациента. Следует отметить, что в некоторых случаях уретрит может разрешиться и без лечения [198].

В соответствии с актуальными Европейскими рекомендациями по ведению пациентов с НГУ, в качестве терапии первой линии рекомендовано применение доксициклина. Препаратами второй линии лечения являются азитромицин, лимециклин и тетрациклина хлорид [134].

Центр по контролю и профилактике заболеваний США в качестве базовой схемы терапии НГУ предлагает применение азитромицина и доксициклина. Альтернативой базовым препаратам являются эритромицин, левофлоксацин и офлоксацин [300].

Еще одна авторитетная международная организация, которая разработала стандарт ведения пациентов с уретритом – Европейская ассоциация урологов [52], также рекомендует в качестве базовой схемы терапии НГУ применение доксициклина, а в качестве альтернативной – азитромицина.

Следует отметить, что в Российской Федерации специально разработанных стандартов по ведению пациентов с НГУ в настоящее время нет, однако существуют клинические рекомендации по терапии отдельных инфекций: хламидийной, микоплазменной, трихомонадной, герпесвирусной [35, 32, 31, 33, 26].

Во всех вышеупомянутых рекомендациях по ведению пациентов с НГУ препаратом первой линии является доксициклин. Действительно, исследования показали хорошую эффективность применения этого препарата в лечении инфекции, вызванной *C. trachomatis* – основного этиологического фактора при НГУ, который, по некоторым данным, обнаруживают более чем в 90% случаев [185, 156, 65]. Кроме того, как показали исследования, доксициклин в 70–80% эффективен в лечении пациентов с НГУ и позитивными результатами обследования на *U. Urealyticum* [155, 306]. Однако нужно отметить относительно низкую клиническую эффективность препарата в лечении уретрита, вызванного *M. genitalium* – второго по частоте этиологического фактора НГУ. Согласно наблюдениям специалистов, процент излечения уретрита, ассоциированного с *M. genitalium* доксициклином составляет приблизительно 20–40% [291, 184, 87].

Следует отметить, что применение доксициклина нередко может сопровождаться риском развития побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и фотосенсибилизацией [233, 117].

В качестве альтернативы доксициклину в лечении НГУ зарубежными руководствами рекомендовано применение азитромицина. Препарат проявляет более высокую активность в отношении инфекции, вызванной *M. genitalium*, чем доксициклин. Однако в последнее время появляется все больше сообщений о снижении его эффективности в связи с возникновением мутации в домене V гена 23sРНК *M. genitalium*, которая ассоциирована с резистентностью бактерии к макролидам [168, 283]. Кроме того, ряд авторов отмечают снижение эффективности азитромицина и в лечении НГУ, вызванным *C. trachomatis* [126, 137].

При отсутствии клинического эффекта в результате назначения доксициклина, как препарата первой линии терапии НГУ, согласно Европейским рекомендациям, рекомендовано применение азитромицина в сочетании с метронидазолом, а в случае неэффективности азитромицина в качестве препарата первой линии терапии НГУ или при выявлении макролид-резистентных штаммов *M. genitalium*, рекомендовано назначение моксифлоксацина в сочетании с метронидазолом [132].

Сходной тактики, но без сопутствующего назначения метронидазола придерживаются и эксперты из Центра по контролю и профилактике заболеваний США.

В Российской Федерации, согласно клиническим рекомендациям, разработанным в 2021 г. Российским обществом дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) и Российским обществом акушеров-гинекологов (РОАГ) для лечения инфекции, вызванной *M. genitalium*, в качестве базовой терапии рекомендовано применение доксициклина, джозамицина, моксифлоксацина или азитромицина [31], а в методических рекомендациях, разработанных в Московском научно-практическом Центре дерматовенерологии и косметологии ДЗМ г. Москвы (МНПЦДК ДЗМ), в качестве препаратов первой линии рекомендованы азитромицин и джозамицин [32], при этом терапия неосложненной урогенитальной

хламидийной инфекции предусматривает в качестве базовой терапии назначение доксициклина, азитромицина, альтернативной – джозамицина, левофлоксацина, офлоксацина или эритромицина [35].

Таким образом, единого Российского стандарта лечения инфекции, вызванной *M. genitalium*, в настоящее время нет, а терапия уретрита, вызванного *C. Trachomatis*, в отличие от зарубежных рекомендаций включает в себя применение джозамицина, офлоксацина или эритромицина.

Одной из самых сложных клинических проблем НГУ является то, что в 20–50% случаев не удается установить этиологический фактор развития воспаления в уретре. Согласно современным клиническим рекомендациям, в таких случаях пациенты подлежат эмпирической антибактериальной терапии. Однако, по оценкам специалистов, такая тактика в 20–35% случаев не приводит к успеху. Это может объясняться, в первую очередь, отсутствием чувствительности у неустановленных этиологических агентов НГУ к назначаемым препаратам [185, 239, 149]. Учитывая психоэмоциональные особенности пациентов с заболеваниями урогенитальной сферы, неудачи в лечении, приводящие к персистенции симптомов воспаления в уретре, могут снижать авторитет врача, а также веру пациентов в излечение. Кроме того, при идиопатическом уретрите возникает вопрос о целесообразности обследования и лечения полового партнера, что влечет за собой дополнительные сложности. Отрицательные результаты обследования пациентов с НГУ на «признанные» патогены, относящиеся к ИППП, обуславливают необходимость изучения возможной этиологической роли условно-патогенных микроорганизмов в развитии воспаления в уретре у мужчин.

По мнению специалистов, в таких случаях, с учетом возможной корреляции состава микрофлоры у сексуальных партнеров, нельзя исключить этиологическую роль в развитии НГУ у мужчин анаэробных бактерий, в том числе бактерий, ассоциированных с БВ у женщин [197, 186], что, очевидно, должно повлечь за собой обследование половых партнерш таких пациентов на БВ, хотя это заболевание, в настоящее время, официально не относится к числу инфекций, передаваемым половым путем. При этом терапия такого уретрита, соответственно,

должна проводиться антимикробными препаратами, активными в отношении анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов.

Согласно актуальным Российским и Европейским стандартам, в качестве системной базовой терапии БВ рекомендовано применение метронидазола или клиндамицина [17, 252]. Однако, по мнению многих исследователей, каждый из этих препаратов имеет существенные недостатки. Так, ключевой препарат в лечении БВ – метронидазол, несмотря на высокую активность в отношении *G. vaginalis*, практически не эффективен в отношении *A. vaginae*, которая является основным ассоциантом *G. vaginalis* в составе бактериальной биопленки при БВ и играет важную роль в развитии рецидивов заболевания [58, 204]. Кроме того, длительная системная терапия препаратом может приводить к развитию побочных эффектов со стороны ЖКТ и нервной системы.

Второй основной препарат, применяющийся в лечении БВ, – клиндамицин – обладает сходной с метронидазолом клинической эффективностью. Преимуществом препарата является его выраженная фармакологическая активность в отношении *A. vaginae*, что было подтверждено в ряде работ [273], однако препарат способен угнетать нормальную микрофлору влагалища и ЖКТ, что может приводить к снижению колонизационной резистентности влагалища, что также может способствовать развитию рецидивов заболевания [204], а также потенциальной возможности развития побочных эффектов со стороны ЖКТ. Кроме того, исследования показали более высокий уровень развития резистентности БВ-ассоциированных микроорганизмов к клиндамицину, в сравнении с метронидазолом [44, 104, 224].

Высокая частота неудач в лечении БВ при назначении стандартной терапии метронидазолом и клиндамицином, а также риск развития побочных эффектов при их применении являются основанием для поиска альтернативных лекарственных препаратов для лечения заболевания. Исследования, проводимые в этом направлении, показали хорошую эффективность нитрофуранового антибиотика – нифуратела. Препарат имеет широкий спектр действия, обладая антипротозойной, противогрибковой и антибактериальной активностью [224]. Нифурател активен в отношении анаэробных микроорганизмов, включая *G. vaginalis* и *A. vaginae* и не

угнетает физиологическую микрофлору кишечника и влагалища [194]. Кроме того, необходимо отметить низкий токсикологический профиль нифуратела, отсутствие тератогенного эффекта, а также отсутствие сообщений о развитии резистентности микроорганизмов к препарату. Эти преимущества позволяют рассматривать нифурател не только как хорошую альтернативу стандартной терапии БВ, но и как препарат, обладающий потенциальной эффективностью в лечении патологических состояний нижних отделов урогенитального тракта у мужчин, обусловленных БВ-ассоциированными микроорганизмами, что особенно важно, поскольку при наличии у мужчин уретрита, а у их половых партнерш БВ надо принять во внимание возможность назначения одного и того же лекарственного средства обоим партнерам.

Таким образом, анализ литературных данных показывает значительную распространенность и медико-социальную значимость НГУ у мужчин. Поражая мужчин преимущественно молодого возраста, заболевание может оказывать негативное влияние на репродуктивное здоровье, а также существенно снижать качество жизни мужчин. Кроме того, воспаление в уретре увеличивает риск передачи и инфицирования ВИЧ, а этиологические агенты при НГУ могут быть причиной развития реактивного артрита. Также НГУ у мужчин часто ассоциирован с патологией репродуктивного тракта у их половых партнерш-женщин, тем самым отрицательно влияя и на женское репродуктивное здоровье. Известно, что НГУ нередко сопровождается наличием скудной симптоматики и минимальными клиническими проявлениями заболевания, которые иногда и вовсе отсутствуют. Это приводит к позднему обращению пациентов за медицинской помощью, что может способствовать хронизации воспаления в уретре, а также уретрогенному распространению инфекции с развитием осложнений. Одной из наиболее сложных проблем диагностики НГУ является установление этиологического фактора развития воспаления в уретре, который не удается выявить в 20–50% случаев. Тактика лечения уретрита в таких случаях заключается в эмпирической антибактериальной терапии, однако установлено, что в 20–35% случаях такой подход в лечении не приводит к успеху. Между тем, определение этиологических агентов при НГУ позволит повысить эффективность проводимой терапии

заболевания, сделав ее не эмпирической, как это фактически происходит при НГУ, а целенаправленной. Значительный интерес представляет обнаружение в урогенитальном биотопе у мужчин бактерий, ассоциированных с БВ у женщин, однако влияние этих бактерий на мужское здоровье, а также возможность их передачи при сексуальных контактах остается недостаточно изученными. Вместе с тем, в случае подтверждения этиологической роли БВ-ассоциированных бактерий в развитии воспаления в уретре у мужчин станет возможным не только усовершенствование стратегии диагностики и лечения НГУ, но и влияние на клинический подход к проблеме БВ в паре в соответствии с принципами лечения и профилактики пациентов с ИППП. Изучение этих вопросов и является целью настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

Настоящее исследование выполнено в период с февраля 2016 по март 2019 гг. на базе ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» (тема НИР «Разработка и внедрение в практику московского здравоохранения современных методов профилактики, диагностики, лечения инфекций, передаваемых половым путем», номер государственной регистрации АААА-А17117122290024-5). Все включенные в исследование пациенты обратились с целью обследования на ИППП. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии». Все пациенты получили общую информацию о проводящемся исследовании и дали письменное согласие на участие в нем.

Критерии включения в исследование пациентов:

1. возраст ≥ 18 лет;
2. гетеросексуальность;
3. отсутствие системного и местного применения антибактериальных препаратов в течение ≥ 1 мес до обращения.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. отказ от участия в исследовании;
2. выявление у пациента воспалительных заболеваний урогенитального тракта (цистита, пиелонефрита, простатита, везикулита);
3. наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии;
4. невозможность проведения комплексного обследования, терапии пациента.

Контрольную группу составили гетеросексуальные пары с отсутствием жалоб, клинических проявлений и патологических изменений в лабораторных тестах.

Всего в исследовании приняли участие 166 мужчин в возрасте от 20 до 61 лет и 174 их половых партнерш-женщин в возрасте от 19 до 69 лет.

Из 166 мужчин, изначально включенных в исследование, у 13 (7,8%) при обследовании были выявлены микроорганизмы, с доказанной этиологической

ролью в развитии уретрита: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, *HSV1,2*. Данные пациенты, а также их половые партнерши были исключены из числа участников исследования. Таким образом, в исследовании продолжили участвовать 153 мужчины и их половые партнерши-женщины (всего партнерш было 161). Все пациенты-мужчины были разделены на 2 основные клинические группы в соответствии с полученными результатами обследования:

Группа 1. 94 пациента (61,4%) с клиническими и/или лабораторными признаками уретрита;

Группа 2. 59 пациентов (38,6%) без клинических и/или лабораторных признаков уретрита.

Далее в дизайне настоящего исследования мы применили эпидемиологический подход, одной из важнейших составляющих которого является выяснение причин возникновения болезни путем сравнения в отдельных группах пациентов биологических, анамнестических и социальных факторов [5]. Такой подход является одним из эффективных инструментов контроля за возникновением и распространением болезней, при этом он согласуется с общими принципами обследования и лечения пациентов с урогенитальными инфекциями, которые подчеркивают важность оценки анамнестических данных, среди которых немаловажное значение имеют результаты обследования половых партнеров [18].

Таким образом, следуя эпидемиологическому подходу, внутри каждой основной клинической группы пациентов-мужчин (как с наличием, так и с отсутствием уретрита) было выделено по две подгруппы, в зависимости от результатов обследования микрофлоры влагалища их половых партнерш – наличия или отсутствия БВ (ПБВ+ или ПБВ-) (Рисунок 1). Данный подход к формированию клинических групп в настоящем исследовании описан в нашей статье [13].

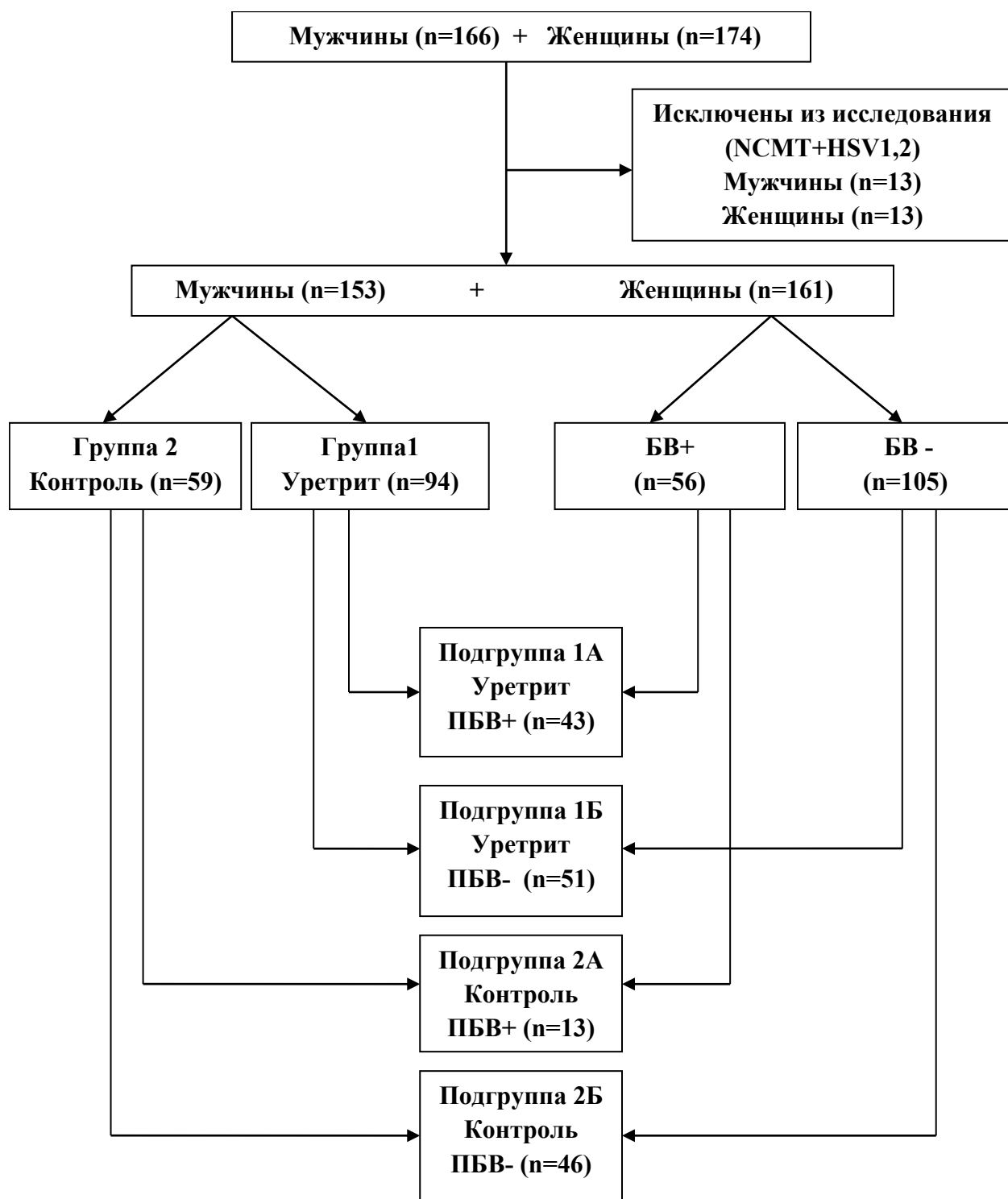


Рисунок 1 – Клинические группы пациентов-мужчин в зависимости от наличия воспаления в уретре и БВ-статуса половых партнеров

Подгруппа 1А – 43 пациента (28,1%) с клиническими и/или лабораторными признаками уретрита, половые партнерши которых имели позитивный БВ-статус (ПБВ+).

Подгруппа 1Б – 51 пациент (33,3%) с клиническими и/или лабораторными признаками уретрита, половые партнерши которых имели негативный БВ-статус (ПБВ-).

Подгруппа 2А – 13 пациентов (8,5%) без клинических и/или лабораторных признаков уретрита, половые партнерши которых имели позитивный БВ-статус (ПБВ+).

Подгруппа 2Б – 46 пациентов (30,1%) без клинических и/или лабораторных признаков уретрита, половые партнерши которых имели негативный БВ-статус (ПБВ-).

2.2 Методы исследования

При проведении обследования пациентов использовали широкий спектр диагностических методов, в том числе клинические методы диагностики, лабораторные исследования и метод анкетирования пациентов.

Клинические методы исследования

Всем пациентам проводилось клиническое обследование, которое включало в себя:

1. Изучение анамнеза жизни и заболевания – причины обращения, характер жалоб пациента, анамнез жизни (соматические заболевания, аллергологический анамнез, употребление алкоголя, наркотиков, курение, социальное положение, профессиональные вредности), анамнез заболевания с уточнением давности, динамики развития и характера течения патологического процесса, применение системных или местных медикаментов, наличие и характер симптомов у полового партнера, сексуальный анамнез (возраст начала половой жизни, семейное положение, сексуальная ориентация, наличие / отсутствие постоянного полового партнера/партнеров, случайных половых контактов без использования барьерных средств защиты, характер сексуальных контактов, результаты обследования половых партнеров), наличие ранее перенесенных ИППП и урологических заболеваний.

2. Объективное клиническое обследование пациентов:

- Оценка состояния наружных половых органов: наличие или отсутствие аномалий в развитии, состояние кожи ствола и головки полового члена, венечной борозды, уздечки, наличие / отсутствие, а при наличии – состояние крайней плоти и срединного шва на задней поверхности ствола полового члена. При проведении обследования особое внимание уделяли состоянию наружного отверстия мочеиспускательного канала (наличие гиперемии, отечности), визуальной оценке отделяемого уретры с определением количественных показателей выделений (скудные, умеренные, обильные, отсутствуют) и их характера (слизистые, слизисто-гнойные, гнойные). При проведении пальпации наружных половых органов, определяли наличие уплотнений и инфильтратов в коже полового члена и крайней плоти, а также в кавернозном теле по ходу уретры.

- Оценка состояния предстательной железы, семенных пузырьков и куперовых желез проводили при пальцевом ректальном исследовании, при этом оценивали их форму, консистенцию, границы, размеры, симметричность, наличие болезненности.

- Оценка состояния органов мошонки проводили при визуальном осмотре кожного покрова мошонки (наличие или отсутствие гиперемии, отечности, нормальной складчатости) и пальпации с определением формы, величины, консистенции и подвижности яичек и их придатков.

Лабораторные методы исследования

Всем участникам исследования проводили лабораторное обследование, состоявшее из микроскопического и молекулярно-биологического исследований отделяемого уретры у мужчин и влагалища у женщин, а также микроскопического исследования первой порции мочи (ППМ) у мужчин. Необходимым условием для получения материала из уретры у мужчин являлась задержка мочеиспускания не менее чем на 4 часа.

От каждого пациента-мужчины был получен следующий клинический материал:

- образец биологического материала уретры для проведения микроскопического исследования;

- образец биологического материала уретры для проведения микробиологического исследования;

- образец ППМ для проведения микроскопического исследования осадка.

От каждой пациентки-женщины были получены образцы биологического материала влагалища с целью проведения микроскопического и молекулярно-биологического исследований.

Перед получением образцов отделяемого уретры для проведения микроскопического и молекулярно-биологического исследований у мужчин головка полового члена в области наружного отверстия уретры подлежала обработке стерильным марлевым тампоном, смоченным 0,9% раствором NaCl.

Образцы биологического материала для проведения микроскопического исследования у мужчин получали с помощью стерильного полимерного урогенитального зонда одноразового использования (ложки Фолькмана) путем введения инструмента в уретру на глубину 1-2 см, с последующим продвижением рабочей части инструмента в направлении наружного отверстия мочеиспускательного канала, слегка нажимая на стенки уретры. Выбор ложки Фолькмана в качестве инструмента для взятия биологического материала уретры у мужчин был обусловлен возможностью получения большего объема материала, и, как следствие, более эффективной клинической оценкой характера уретральных выделений у мужчин.

У мужчин с сохраненной крайней плотью ее отводили назад с целью предупреждения контаминации. У женщин материал получали с заднего или боковых сводов влагалища стерильным зондом с ватным тампоном на конце, после введения влагалищного зеркала. Полученный материал распределяли тонким слоем на поверхности обезжиренного предметного стекла и высушивали при комнатной температуре.

Образцы биологического материала для проведения молекулярно-биологического исследования получали путем соскоба со слизистой оболочки мочеиспускательного канала у мужчин и влагалища у женщин стерильным вязким (дакроновым) зондом на пластиковой основе, с последующим депонированием полученных проб в стерильных пробирках типа Эппендорф

с транспортной средой, содержащей муколитик. Полученные образцы до доставки в лабораторию ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора» хранили не более 48 часов при температуре от +2 до +8 °С.

Образцы ППМ для проведения микроскопического и молекулярно-биологического исследования получали путем самостоятельного сбора мужчинами-участниками исследования мочи в объеме 7–10 мл в стерильный пластиковый контейнер.

Образцы биологического материала уретры мужчин и влагалища женщин окрашивали по Граму с последующим проведением микроскопического исследования окрашенных препаратов с помощью светового микроскопа при большом увеличении (x1000) с использованием иммерсионного масла.

При проведении исследования окрашенных препаратов у мужчин и женщин обращали внимание на количество ПМЯЛ, количество и качество клеток эпителия, наличие слизи, внутриклеточных диплококков, *T. vaginalis*, сопутствующих микроорганизмов. Кроме того, у женщин особое внимание уделяли определению «ключевых» клеток, особенностям состава микрофлоры влагалища и соотношению лейкоцитов и эпителиальных клеток.

Диагноз уретрит у мужчин подтверждался наличием более 4-х ПМЯЛ в поле зрения при исследовании не менее 5 полей зрения при большом увеличении (x1000). Микроскопическим критерием вагинита являлось соотношение количества ПМЯЛ к эпителиальным клеткам (ЭК) > 1:1, а критерием вагиноза < 1:1 [27].

С целью повышения точности микроскопической оценки наличия воспаления слизистой оболочки мочеиспускательного канала у мужчин дополнительно проводили микроскопическое исследование приготовленного нативного препарата осадка ППМ с помощью светового микроскопа при увеличении (x400) с использованием иммерсионного масла.

Диагноз уретрит у мужчин подтверждался наличием ≥ 10 ПМЯЛ в поле зрения при исследовании не менее 5 полей зрения при увеличении (x400).

В случае обнаружения от 5 до 20 ПМЯЛ в мазке из уретры и от 10 до 40 ПМЯЛ в осадке ППМ делали заключение о слабовыраженном воспалении в уретре.

В случае, если количество ПМЯЛ в мазке из уретры было > 20 в поле зрения, а в осадке ППМ >40, степень выраженности воспаления в уретре расценивали как сильно выраженную.

По показаниям, при наличии у мужчин симптомов воспаления добавочных половых желез простато-везикулярного комплекса, а также при неудовлетворительных результатах лечения пациентов с уретритом, проводили 4-х стаканную пробу Stamey и ультразвуковое исследование нижних отделов мочеполовой системы.

Молекулярно-биологическое исследование образцов клинического материала

Для проведения молекулярно-биологического исследования образцов соскобного отделяемого влагалища женщин и уретры мужчин использовали наборы реагентов производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора на основе ПЦР в реальном времени торговой марки Амплисенс®. Экстракцию ДНК проводили с помощью набора Амплисенс «ДНК-сорб АМ» согласно инструкции производителя.

Диагностику ИППП у мужчин проводили с помощью набора на основе мультиплексной ПЦР в реальном времени «АмплиСенс® *N. Gonorrhoeae* / *C. trachomatis* / *M. genitalium* / *T. Vaginalis* – МУЛЬТИПРАЙМ-FL».

Для диагностики генитального герпеса были использованы наборы реагентов «АмплиСенс® HSV I, II-FL».

Бактериальный вагиноз у женщин определяли с помощью набора реагентов «АмплиСенс® Флороценоз / Бактериальный вагиноз-FL», предназначенный для выявления *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* и лактобактерий и оценки их соотношения.

Состав микробиоты уретры у мужчин анализировали с помощью наборов реагентов: «АмплиСенс® Флороценоз / Бактериальный вагиноз-FL» – для выявления *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, «АмплиСенс® *U. parvum* / *U. urealyticum* / *M. hominis*-скрин-титр-FL» – для выявления *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, «АмплиСенс® *C. albicans* / *C. glabrata* / *C. krusei*-МУЛЬТИПРАЙМ-FL» – для выявления *Candida albicans* и

Candida non-albicans, «АмплиСенс® Флороценоз / Аэробы-FL» – для выявления ДНК энтеробактерий (семейства *Enterobacteriaceae*), стафилококков (*Staphylococcus* spp.) и стрептококков (*Streptococcus* spp.)

Для выявления ДНК возбудителей *Leptotrichia / Sneathia* spp., BVAB2, BVAB3 и *Megasphaera* spp. методом ПЦР в реальном времени была использована описанная ранее методика [104].

Аmplification проводили на амплификаторе CFX-96 (Bio-Rad), результаты оценивали и анализировали с помощью программного обеспечения прибора.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS Office EXCEL и IBM SPSS 23, с помощью которых оценивались параметры распределения (стандартное отклонение, среднее значение, доверительный интервал), а также достоверности между исследуемыми группами с помощью критерия Стьюдента. Все полученные различия считали достоверными на уровне значимости не ниже $p \leq 0,05$.

Диагностика БВ у женщин-участниц исследования

Для диагностики БВ у женщин использовали клинико-лабораторные критерии Амсея. Диагноз БВ подтверждали при наличии трех из нижеследующих критериев:

1. наличие жидких серовато-белых гомогенных выделений из влагалища;
2. pH влагалищной жидкости $>4,5$ (оценку уровня pH проводили с использованием индикаторной бумаги (тест-полосок DF003, производитель «AMTAST», США);
3. появление «рыбного запаха» при добавлении щелочи (10% KOH);
4. присутствие «ключевых клеток» при прямой микроскопии мазка, окрашенного по Граму.

Учитывая, что согласно литературным данным, от 30 до 60% пациенток с БВ не имеют субъективных симптомов, для постановки диагноза БВ дополнительно проводили лабораторную диагностику отделяемого влагалища с использованием

теста «Флороценоз» с целью выявления и количественной оценки наиболее распространенных микроорганизмов, ассоциированных с БВ.

Методы анкетирования пациентов

При проведении настоящего исследования был применен метод анкетирования пациентов. С этой целью была разработана оригинальная анкета пациента для мужчин и женщин – участников исследования.

Анкета содержала в себе 2 основных раздела.

Первый раздел анкеты самостоятельно заполняли участники исследования. Данный раздел содержал социально-демографические данные пациентов, причины обращения к врачу, жалобы, а также данные полового анамнеза.

Второй раздел анкеты заполнял исследователь. Он содержал данные анамнеза заболевания, клинического осмотра пациента, результаты лабораторных исследований в динамике и лечение, назначенное пациенту (см. Приложения А, Б).

2.3 Методы терапии пациентов с НГУ

Принципы терапии мужчин с НГУ в клинических группах

Терапию мужчин с НГУ проводили на основании результатов комплексного обследования пациентов, с учетом данных анамнеза жизни и заболевания, результатов клинического обследования пациентов, а также данных лабораторных исследований.

По результатам лабораторного обследования мужчин, при выявлении в образцах биологического материала уретры и/или ППМ моноинфекции или любых комбинаций *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis* мужчины подлежали соответствующей терапии согласно действующим клиническим рекомендациям вне зависимости от наличия клинических симптомов и/или лабораторных признаков уретрита. Пациенты, у которых были выявлены вышеуказанные микроорганизмы, были исключены из исследования.

Далее, пациентам с клиническими и/или лабораторными признаками уретрита (Группа 1) назначали терапию с учетом оценки эпидемиологических данных о состоянии микрофлоры влагалища женщин их половых партнерш – наличии или отсутствии у них БВ:

- пациентам с клиническими и/или лабораторными признаками уретрита, половые партнерши которых имели позитивный БВ-статус (Подгруппа 1А), после рандомизации, назначали либо клиндамицин по 300 мг 2 раза в день, либо нифурател по 400 мг 2 раза в день. Продолжительность применения обоих препаратов составляла 7 дней. Выбор именно этих препаратов был обусловлен тем, что они оба, наряду с метронидазолом, показаны при лечении БВ, но в отличие от метронидазола, активны не только в отношении *G.vaginalis*, но и в отношении *A.vaginae*, что расширяло спектр активности антибактериальной терапии в отношении возможных причин БВ-ассоциированного уретрита у мужчин.

- пациентам с клиническими и/или лабораторными признаками уретрита, половые партнерши которых имели негативный БВ-статус (Подгруппа 1Б) назначали стандартную для НГУ терапию доксициклином по 100 мг 2 раза в день, также на протяжении 7 дней.

Примененный алгоритм терапии пациентов с НГУ описан в статье [13].

При наличии у мужчин клинических симптомов уретрита и отсутствии лабораторного подтверждения воспаления в уретре, рекомендовали проведение повторной микроскопии уретрального мазка / ППМ с задержкой мочеиспускания ≥ 6 часов. В случае отсутствия лабораторных признаков уретрита при повторном исследовании и сохранении клинических симптомов уретрита у мужчин решение о назначении терапии принимали исходя из результатов обследования их половых партнерш. При выявлении отклонений от нормы в биологическом материале влагалища женщин – половых партнерш, назначали этиотропную терапию обоим партнерам с применением соответствующих схем. При отсутствии патологии во влагалищном отделяемом у половых партнерш лечение мужчин не проводили. Данная категория пациентов подлежала дальнейшему динамическому наблюдению.

Оценка эффективности мужчин с НГУ

Эффективность проведенной терапии оценивали по результатам контрольного клинико-лабораторного исследования пациентов не ранее, чем через 4 недели после окончания лечения. Объем и методы проводимого контрольного исследования были аналогичны тем, которые применяли при установлении диагноза уретрита. Критериями эффективности проведенной терапии являлись разрешение клинических симптомов воспаления слизистой оболочки мочеиспускательного канала, а также снижение количества ПМЯЛ в мазке из уретры/осадке ППМ до нормативных показателей (<5 и <10 в поле зрения, при увеличении x1000 и x400 соответственно).

2.4 Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS Office EXCEL и IBM SPSS 23. По всем исследуемым показателям в каждой группе были подсчитаны параметры распределения (среднее значение, стандартное отклонение, частотный анализ). Оценка достоверности различий между исследуемыми группами проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. Показатели, представленные в номинативной шкале, оценивали с помощью частотного анализа с применением критерия Хи – квадрат Пирсона. Для сравнения малых выборок был применен точный критерий Фишера. Все полученные различия считали достоверными на уровне значимости не ниже $p \leq 0,05$.

Для анализа повторных измерений качественных признаков был применен непараметрический метод анализа – критерий Мак-Нимара.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

3.1. Социально-демографическая характеристика пациентов

С целью изучения социально-демографической характеристики пациентов мы анализировали данные, полученные при заполнении анкет 153 мужчин и 161 женщины, обратившихся в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» с целью обследования на ИППП в период с февраля 2016 г. по март 2019 г.

Распределение мужчин по возрасту

Распределение мужчин по возрастным категориям представлено на Рисунке 2.

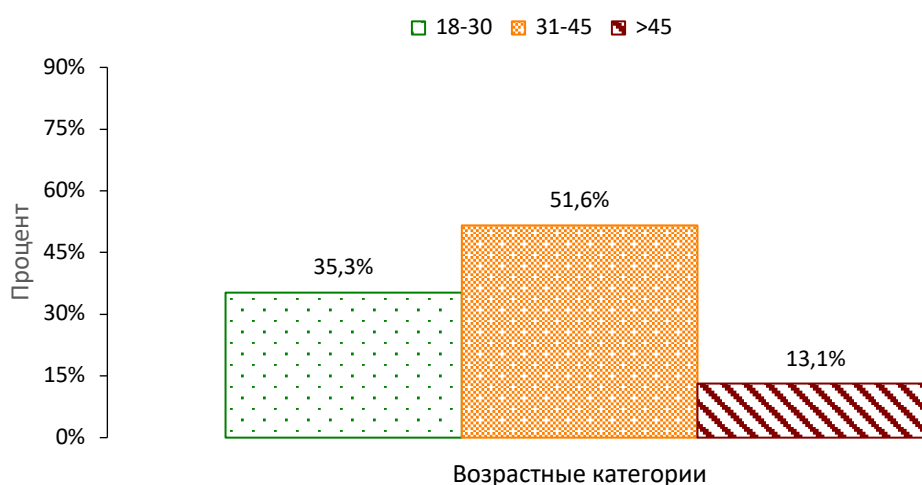


Рисунок 2 – Распределение мужчин-участников исследования по возрастным категориям

Средний возраст мужчин – участников исследования составил $34,81 \pm 8,4$ лет. Наибольшее количество пациентов (51,6%) принадлежало к возрастной категории 31–45 лет.

Распределение пациентов по возрасту внутри выделенных клинических групп представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Распределение мужчин по возрастному составу в клинических группах

Возраст	Группа 1 (Уретрит)		Группа 2 (Контроль)		p
	1А n(%)	1Б n(%)	2А n(%)	2Б n(%)	
Средний возраст (лет)	35,1 ±8,1		35,3±8,3		>0,05
	33,2±7,7	36,7±8,1	33,1±10,1	35,9±7,8	>0,05
18-30 лет	23 (53,5)	13 (25,5)	6 (46,1)	12 (26,1)	<0,05 для разницы между подгруппами 1А, 1Б, 2А, 2Б <0,01 для разницы между подгруппами 1А и 1Б
31-45лет	16 (37,2)	28 (56,9)	5 (38,5)	29 (63,0)	>0,05
>45 лет	4 (9,3)	10 (17,6)	2 (15,4)	5 (10,9)	>0,05

Как видно из Таблицы 1, средний возраст мужчин с воспалением в уретре (Группа 1) и мужчин группы контроля (Группа 2) был приблизительно равным: 35,1 ±8,1 и 35,3±8,3 соответственно. Однако средний возраст мужчин, чьи половые партнерши страдали БВ, был меньше, чем у мужчин с негативным БВ-статусом половых партнерш, как в группе с уретритом, так и в контрольной группе, в среднем на 3,5 и 2,8 лет соответственно.

При проведении анализа распределения мужчин с воспалением в уретре в выделенных возрастных категориях, в зависимости от БВ-статуса половых партнерш был отмечен факт принадлежности более половины пациентов с уретритом и БВ-позитивным статусом половых партнерш (подгруппа 1А) к возрасту наибольшей сексуальной активности – от 18 до 30 лет, тогда как к этой возрастной категории принадлежало только немногим более четверти мужчин с воспалением в уретре и негативным БВ-статусом половых партнерш

(подгруппа 1Б) (53,5% и 25,5%, соответственно, $p < 0,01$). При этом наибольшее количество обращений (56,9%) пациентов подгруппы 1Б было отмечено в следующем, более старшем возрастном промежутке – от 31–45 лет. Оценка частоты обращений пациентов с уретритом старше 45 лет показала, что в этой возрастной категории позитивный БВ-статус половых партнерш был установлен приблизительно в 2 раза реже, чем БВ-негативный (9,3% и 17,6% соответственно) (Рисунок 3).

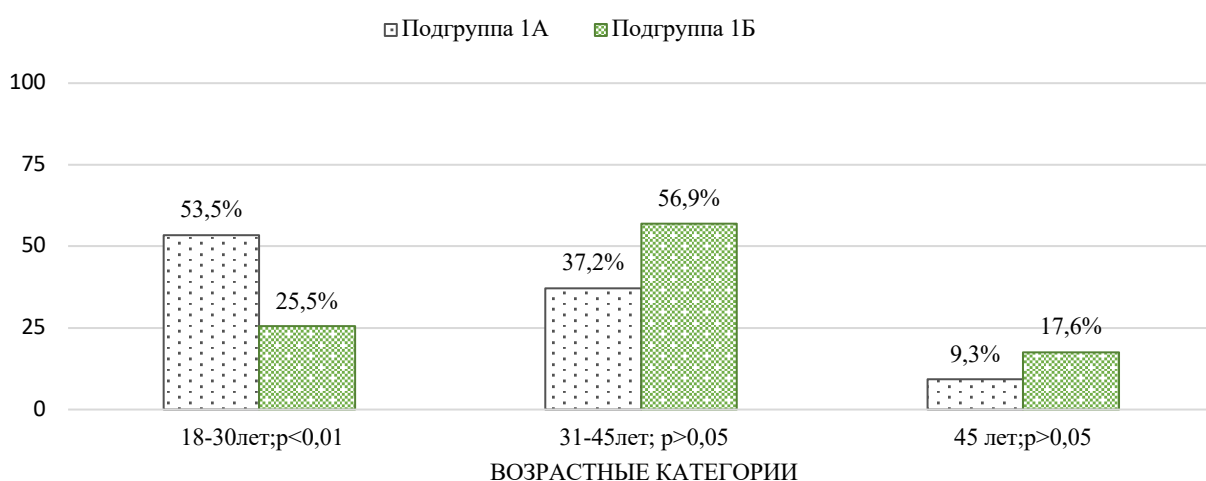


Рисунок 3 – Распределение мужчин с уретритом по возрастным категориям в зависимости от БВ статуса половых партнерш

Таким образом, мужчины, чьи половые партнерши страдали БВ, были в целом моложе, а ассоциация воспаления в уретре у мужчин с наличием БВ у их половых партнерш была характерна для пациентов в возрасте наибольшей сексуальной активности.

Распределение мужчин по семейному положению

Анализ исследовательских данных о семейном положении мужчин представлен в Таблице 2. Как видно из Таблицы 2, доля женатых мужчин была меньше, как среди пациентов в группе с уретритом, в сравнении с группой контроля (45,8% против 69,5% соответственно, $p < 0,005$), так и внутри группы мужчин с уретритом, в зависимости от БВ-статуса половых партнерш – 41,9% и 49,0% для пациентов с БВ-негативным и БВ-позитивным статусом половых партнерш соответственно, ($p < 0,01$).

Таблица 2 – Распределение мужчин по семейному положению

Семейное положение	Группа 1 (Уретрит)		Группа 2 (Контроль)		p
	1А n(%)	1Б n(%)	2А n(%)	2Б n(%)	
Женат	43 (45,8)		41 (69,5)		< 0,005
	18 (41,9)	25 (49,0)	6 (46,2)	35 (76,1)	< 0,01
Холост	38 (40,4)		13 (22,0)		< 0,05
	21 (48,8)	17 (33,3)	6 (46,2)	7 (15,2)	< 0,01
Разведен	13 (13,8)		5 (8,5)		> 0,05
	4 (9,3)	9 (17,7)	1 (7,6)	4 (8,7)	> 0,05

Оценка влияния социального статуса пациентов на вероятность развития уретрита

При сборе анамнестических данных для оценки влияния социального статуса мужчин – участников исследования – на вероятность развития уретрита, были учтены уровень образования и уровень ежемесячного дохода пациентов. Результаты исследования приведены в Таблице 3.

Таблица 3 – Социальный статус пациентов

Характеристика	Группа 1 (Уретрит)		Группа 2 (Контроль)		p
	1А (n=43) n(%)	1Б (n=51) n(%)	2А (n=13) n(%)	2Б (n=46) n(%)	
Образование					
высшее	24 (55,8)	30 (58,8)	8 (61,5)	30 (65,2)	>0,05
среднее	19 (44,2)	21 (41,2)	5 (38,5)	16 (34,8)	
Уровень ежемесячного дохода					
<60тыс.руб	18 (41,9)	17 (33,3)	6 (46,2)	20 (43,5)	>0,05
≥60тыс.руб	25 (58,1)	34 (66,7)	7 (53,8)	26 (56,5)	

Как следует из Таблицы 3, среди пациентов с воспалением в уретре в сравнении с мужчинами контрольной группы, а также в выделенных в зависимости от БВ-статуса половых партнерш клинических подгруппах пациентов, не было отмечено существенных различий в уровне образования и уровне ежемесячного дохода.

Таким образом, оценка исследуемых параметров социального статуса пациентов не выявила их влияния на вероятность развития уретрита у мужчин.

*Оценка влияния особенностей сексуального поведения мужчин
на развитие НГУ*

При заполнении Анкеты пациента мы акцентировали внимание на вопросах, связанных с особенностями сексуального поведения респондентов, для того чтобы определить влияние этих факторов на вероятность развития воспаления в уретре. Известно, что некоторые особенности сексуального поведения индивидуума способствуют увеличению риска приобретения и передачи ИППП, одним из частых проявлений которых, является НГУ. По мнению специалистов, к таким факторам относятся: раннее начало половой жизни, наличие ИППП в анамнезе, увеличение количества сексуальных партнеров, а также практика незащищенных сексуальных контактов.

В Таблице 4 приведены анамнестические сведения, отражающие особенности сексуального поведения пациентов. Как следует из данных, приведенных в Таблице 4, не было отмечено существенных различий среди пациентов разных клинических групп и подгрупп по наличию ИППП в анамнезе. Приблизительно треть пациентов ($34,6 \pm 4,9\%$) подтвердили наличие этой категории инфекций в анамнезе.

Анализируя наличие случайных половых связей в анамнезе у пациентов, можно отметить, что в среднем немногим более половины мужчин ($56,3 \pm 9,8\%$), включенных в настоящее исследование, сообщили о наличии таковых в анамнезе. При этом достоверно значимых различий в выделенных группах и подгруппах пациентов по данной характеристике выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 4 – Анамнестические сведения, отражающие особенности сексуального поведения пациентов

Характеристика	Группа 1 (Уретрит)		Группа 2 (Контроль)		Суммарно по группам (%)	p
	1А (n=43) n(%)	1Б (n=51) n(%)	2А (n=13) n(%)	2Б (n=46) n(%)		
Наличие ИППП в анамнезе						
да	13 (30,2)	20 (39,2)	5 (38,5)	14 (30,4)	34,6±4,9	>0,05
нет	30 (69,8)	31 (60,8)	8 (61,5)	32 (69,6)	65,4±4,9	>0,05
Наличие случайных половых связей в анамнезе						
да	28 (65,1)	32 (62,7)	7 (53,8)	20 (43,5)	56,3±9,8	>0,05
нет	15 (34,9)	19 (37,3)	6 (46,2)	26 (56,5)	43,7±9,8	>0,05
Возраст начала половой жизни						
≤16лет	17 (39,5)	18 (35,3)	5 (38,5)	15 (32,6)	36,5±3,1	>0,05
17-19 лет	22 (51,2)	27 (52,9)	7 (53,8)	27 (58,7)	54,2±3,2	
≥20лет	4 (9,3)	6 (11,8)	1 (7,7)	4 (8,7)	9,4±1,7	

О раннем начале половой жизни (≤ 16 лет) сообщили суммарно $36,5 \pm 3,1\%$ пациентов, при этом количество пациентов, имеющих ранний сексуальный опыт, было приблизительно равным в клинических подгруппах. Более половины ($54,2 \pm 3,2\%$) мужчин-участников исследования указали возраст начала половой жизни в возрастном диапазоне от 17–19 лет, тогда как только $9,4 \pm 1,7\%$ пациентов приобрели первый сексуальный опыт в возрасте ≥ 20 лет.

Представляет интерес оценка наличия крайней плоти у мужчин-участников исследования. Наименьшее количество мужчин с отсутствием крайней плоти 3 ($7,1\%$) принадлежало к подгруппе пациентов с воспалением в уретре и позитивным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1А), тогда как

в подгруппе пациентов с отсутствием воспаления в уретре, половые партнерши которых также страдали БВ (подгруппа 2А), напротив, была отмечена наибольшая доля пациентов с циркумцизией 6 (46,2%). При этом при проведении множественных попарных сравнений среди пациентов в клинических подгруппах по этому признаку различия с наиболее высоким уровнем статистической значимости ($p < 0,005$) были установлены при сравнении подгрупп 1А и 2А (Таблица 5).

Таблица 5 – Наличие циркумцизии у пациентов

Пациенты с циркумцизией в подгруппах, n(%)				Значения p в множественных попарных сравнениях					
1А	1Б	2А	2Б	1А-1Б	1А - 2А	1А - 2Б	1Б - 2А	1Б - 2Б	2А -2Б
3 (7,1)	14 (28,6)	6 (46,2)	7 (15,2)	<0,01	<0,00	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Таким образом, проведенный анализ показал, что такие факторы риска развития НГУ, как наличие ИППП в анамнезе, наличие случайных половых связей и раннее начало сексуальной жизни не оказывали влияния на вероятность развития воспаления в уретре у мужчин, включенных в настоящее исследование. Однако было отмечено, что крайняя плоть была сохранена с высоким уровнем достоверности чаще ($p < 0,005$) у пациентов с уретритом и позитивным БВ-статусом половых партнерш, в сравнении с пациентами контрольной группы, половые партнерши которых также страдали БВ.

Из представленных в Таблице 6 данных видно, что ≥ 2 постоянных сексуальных партнерш на момент участия в исследовании имели 17% и 1,7% в группе пациентов с воспалением в уретре и в контрольной группе, соответственно. При этом группа пациентов с уретритом была гетерогенна. Пациенты с уретритом и позитивным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1А) имели ≥ 2 постоянных половых партнерш на момент участия в исследовании в 2,5 раза чаще, чем пациенты, чьи половые партнерши были БВ-негативными (подгруппа 1Б), (25,6% и 9,8% соответственно, $p < 0,005$).

Таблица 6 – Особенности сексуального поведения у пациентов

Характеристика	Группа 1 (Уретрит)		Группа 2 (Контроль)		p
	1А (n=43) n(%)	1Б (n=51) n(%)	2А (n=13) n(%)	2Б (n=46) n(%)	
Количество постоянных сексуальных партнеров на момент участия в исследовании					
<2	78(83,0)		58(98,3)		<0,005
	32(74,4)	46(90,2)	13(100)	45(97,8)	<0,005
≥2	16(17,0)		1(1,7)		<0,005
	11(25,6)	5(9,8)	0(0)	1(2,2)	<0,005
Количество сексуальных партнеров за последние 6 мес.					
<2	44(46,8)		41(69,5)		<0,01
	17(39,5)	27(52,9)	9(69,2)	32(69,6)	< 0,05
≥2	50(53,2)		18(30,5)		<0,01
	26(60,5)	24(47,1)	4(30,8)	14(30,4)	<0,05
Практика незащищенного секса в течение последнего 1 мес.					
Вагинальный	94(100)		59(100)		1,0
	43(100)	51(100)	13(100)	59(100)	1,0
Орогенитальный	59(62,8)		30(50,8)		>0,05
	29(67,4)	29(56,9)	7(53,8)	22(47,8)	>0,05
Аногенитальный	14(14,9)		2(3,4)		<0,05
	3(7,0)	11(21,5)	1(7,7)	1(2,2)	>0,05 для разницы между подгруппами 1А,1Б,2А,2Б <0,05 для разницы между подгруппами 1А и 1Б

В целом, пациенты с воспалением в уретре чаще имели ≥ 2 сексуальных партнерш за последние 6 месяцев, предшествующих участию в исследовании, в сравнении со здоровыми мужчинами, об этом сообщили 53,2% и 30,5% мужчин групп 1 и 2 соответственно, ($p < 0,01$), при анализе этой особенности сексуального поведения среди мужчин с уретритом в клинических подгруппах пациентов, выделенных в зависимости от БВ-статуса половых партнерш, было установлено, что полигамные отношения в анамнезе чаще практиковали пациенты подгруппы 1А в сравнении с участниками исследования, принадлежащих к подгруппе 1Б (60,5% и 47,1% соответственно, $p < 0,05$).

Согласно полученным данным, среди пациентов клинических групп не было выявлено статистически значимых различий в практике незащищенных вагинальных и орогенитальных контактов, однако было установлено, что пациенты с воспалением в уретре чаще практиковали незащищенные аногенитальные контакты в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), при этом достоверно чаще такие сексуальные контакты практиковали мужчины с уретритом, чьи половые партнерши были БВ-негативными (подгруппа 1Б), в сравнении с пациентами с воспалением в уретре и позитивным БВ-статусом половых партнерш (21,6% и 7,0% соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, такие факторы, указывающие на рискованное сексуальное поведение, как увеличение количества половых партнерш за последние 6 месяцев, предшествующих участию в исследовании, а также наличие более 2 постоянных половых партнерш на момент участия в исследовании, были чаще ассоциированы с воспалением в уретре у мужчин. Кроме того, при оценке присутствия этих факторов риска среди пациентов внутри группы с уретритом была выявлена их более выраженная ассоциация с воспалением в уретре у пациентов с уретритом и позитивным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1А), в сравнении с мужчинами с воспалением в уретре, чьи половые партнерши были БВ-негативными (подгруппа 1Б).

Оценка влияния БВ-статуса половой партнерши на развитие НГУ у мужчин

Оценка БВ-статуса половых партнерш мужчин в клинических группах представлена в Таблице 7.

Таблица 7 – БВ-статус половых партнерш мужчин в клинических группах

БВ-статус половой партнерши (ПБВ)	Группа 1 (Уретрит) (n=94) n(%)	Группа 2 (Контроль) (n=59) n(%)	p
ПБВ+	43 (45,7)	13 (22,0)	<0,005
ПБВ-	51 (54,3)	46 (78,0)	

Как следует из Таблицы 7, у женщин – половых партнерш пациентов с воспалением в уретре, БВ диагностировали более чем в 2 раза чаще, чем у половых партнерш здоровых мужчин контрольной группы (45,7% и 22,0% соответственно, $p < 0,005$).

3.2 Анализ причин обращения участников исследования

Анализ причин обращения пары на прием к дерматовенерологу является важным звеном предварительной оценки особенностей клинического течения НГУ у мужчин, позволяющим в дальнейшем оптимизировать диагностику заболевания.

При анализе причин обращения пары на прием к дерматовенерологу (Рисунок 4), было установлено, что в подгруппе мужчин с уретритом и позитивным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1А), наиболее частой причиной обращения пары на прием к дерматовенерологу достоверно чаще являлось наличие жалоб у женщин, чем присутствие жалоб у мужчин (55,8% и 13,9% соответственно, $p < 0,0001$). Напротив, в подгруппе мужчин с уретритом и негативным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1Б), более частой причиной обращения пары на прием к врачу явилось наличие жалоб у мужчин (49,0%), тогда как жалобы у женщин стали причиной визита к врачу только у 7,8% пар данной подгруппы ($p < 0,0001$).

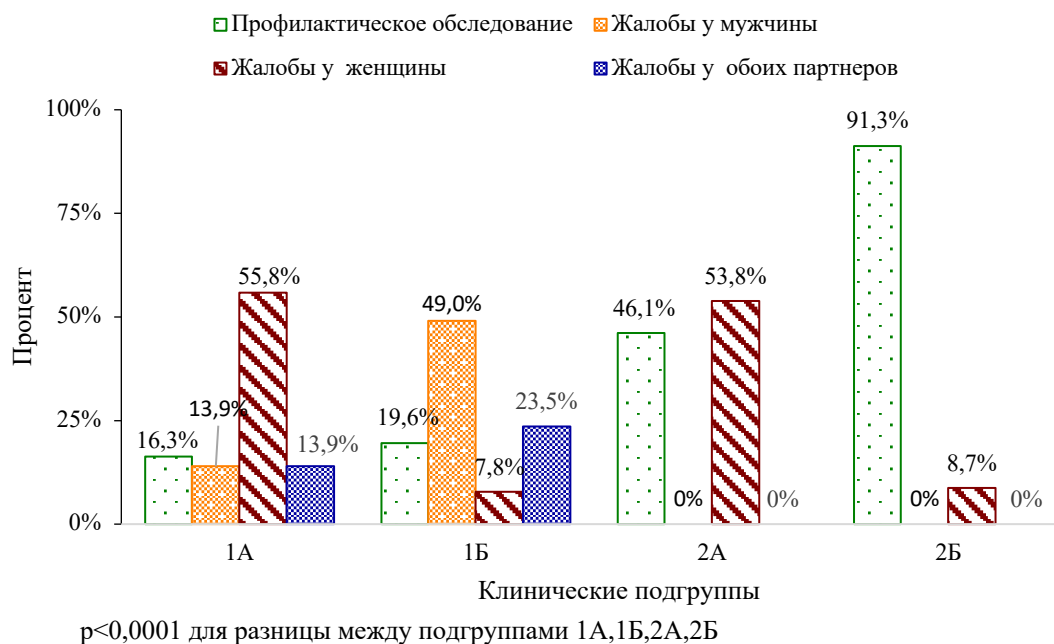


Рисунок 4 – Анализ причин обращения на прием участников исследования

Доля обращения пар с целью профилактического обследования или в связи с половым контактом с новым половым партнером без предохранения была приблизительно равной в подгруппах 1А и 1Б и составила 16,3% и 19,6% соответственно ($p < 0,0001$). Наиболее частой причиной обращения пары в контрольной группе здоровых мужчин ожидаемо являлось профилактическое обследование, с этой целью обратилось 91,3% и 46,1% здоровых мужчин с БВ-негативным и БВ-позитивным статусом половых партнерш соответственно. Однако следует отметить, что причиной обращения на прием к дерматовенерологу более половины (53,8%) клинически здоровых мужчин подгруппы 2А являлось наличие жалоб у их половых партнерш.

Анализируя показатель первичного обращения партнеров в паре, нужно отметить, что в группе мужчин с воспалением в уретре, среди пациентов с негативным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1Б), достоверно чаще ($p < 0,0001$) инициатором обследования являлся мужчина (84,3%), тогда как в подгруппе мужчин с уретритом и позитивным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1А), более, чем в половине случаев (58,1%) обращение на прием к дерматовенерологу инициировали женщины (Рисунок 5).

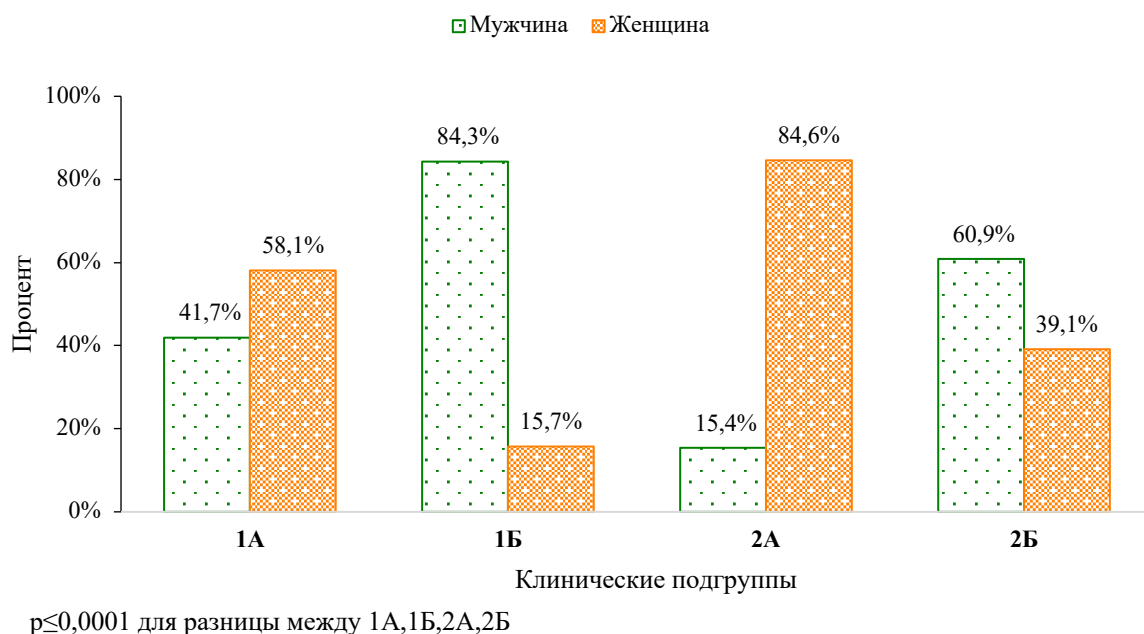


Рисунок 5 – Первичное обращение партнеров в паре

Среди здоровых мужчин с БВ-положительным статусом половых партнерш (подгруппа 2А) обследование в подавляющем большинстве случаев было инициировано женщинами. Очевидно, это было связано с наличием у них симптомов БВ, однако у части женщин заболевание протекало бессимптомно, что привело к тому, что в 15,4% случаев прием к дерматовенерологу инициировали мужчины с целью профилактического обследования на ИППП. В подгруппе здоровых мужчин, половые партнерши которых не страдали БВ (подгруппа 2Б), в большинстве случаев (60,9%) инициаторами обращения на прием были мужчины, что, вероятно, было связано с преобладанием лиц мужского пола в общей структуре приема.

Таким образом, в подгруппе мужчин с уретритом и негативным БВ-статусом половых партнерш (1Б) причиной обращения пары являлось наличие жалоб у самих мужчин, и эти жалобы способствовали тому, что инициаторами обращения на прием к дерматовенерологу в паре чаще являлись мужчины, в то время как в подгруппе мужчин с уретритом и положительным БВ-статусом половых партнерш (1А) бессимптомное течение уретрита встречалось гораздо чаще, поэтому среди причин обращения пары преобладало наличие жалоб у их половых партнерш, что

закономерно привело к тому, что первичная инициатива обращения к врачу принадлежала женщинам.

3.3 Особенности клинического течения НГУ у мужчин

Из 153 мужчин, включенных в настоящее исследование, клинические и/или лабораторные признаки уретрита были выявлены у 94 мужчин. Для того, чтобы проследить клинические особенности НГУ у мужчин, с учетом эпидемиологических данных (состояния микрофлоры влагалища половых партнеров), сравнивали симптомы и признаки уретрита в подгруппах, выделенных в зависимости от БВ-статуса половых партнеров (подгруппы 1А и 1Б).

Клинические симптомы уретрита у пациентов в зависимости от БВ-статуса половых партнеров

Оценка клинических симптомов воспаления в уретре включала в себя диагностику выделений из наружного отверстия мочеиспускательного канала, наличие жалоб на зуд, жжение в уретре, дизурию. Также оценивали наличие жалоб на боль и/или дискомфорт в нижней части живота и/или органах мошонки, как симптомов, характерных для осложнений уретрита.

Характеристика выделений из уретры по оценке самими пациентами в подгруппах представлена в Таблице 8.

Таблица 8 – Субъективная оценка выделений из уретры у мужчин с уретритом в клинических подгруппах

Симптомы		1А	1Б	Р
Выделения из уретры		n(%)	n(%)	
Характер выделений	Прозрачные	6 (13,9)	12 (23,5)	>0,05
	Мутные	9 (20,9)	17 (33,3)	>0,05
	Отсутствуют	28 (65,1)	22 (43,1)	<0,05
Количество выделений	Скудные	4 (9,3)	5 (9,8)	>0,05
	Умеренные	10 (23,2)	17 (39,5)	>0,05
	Обильные	1 (2,3)	7 (13,7)	<0,05
	Отсутствуют	28 (65,1)	22 (43,1)	<0,05

Как следует из Таблицы 8, пациенты с уретритом и негативным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1Б) достоверно чаще ($p < 0,05$) в сравнении с пациентами с уретритом и позитивным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1А) отмечали у себя наличие выделений из уретры, а также достоверно чаще субъективно оценивали уретральные выделения, как обильные ($p < 0,05$).

Анализируя субъективные признаки уретрита у мужчин с воспалением в уретре в клинических подгруппах пациентов, представленные в Таблице 9, следует отметить, что жалобы на зуд в уретре реже предъявляли пациенты с уретритом, чьи половые партнерши имели позитивный БВ-статус (подгруппа 1А), ($p > 0,05$), а жалобы на жжение в уретре, достоверно реже ($p < 0,05$), в сравнении с пациентами с уретритом и негативным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1Б). При этом слабое жжение в уретре было больше характерно для мужчин подгруппы 1А, а умеренное и выраженное – для пациентов подгруппы 1Б.

Таблица 9 – Сравнительная оценка субъективных признаков уретрита у мужчин с уретритом в клинических подгруппах

Симптомы		1А n (%)	1Б n (%)	p
Субъективные ощущения				
Зуд в уретре	Присутствует	8(18,6)	15(29,4)	$>0,05$
	-слабый	5 (11,6)	7 (13,7)	$>0,05$
	-умеренный	3 (6,9)	4 (7,8)	$>0,05$
	-выраженный	0 (0)	4 (7,8)	$>0,05$
	Отсутствует	35 (81,3)	36 (70,5)	$>0,05$
Жжение в уретре	Присутствует	5(11,6)	16(32,0)	$<0,05$
	-слабое	3 (7,0)	3 (5,9)	$>0,05$
	-умеренное	0 (0)	6(11,8)	$<0,05$
	-выраженное	2 (4,6)	7 (13,7)	$>0,05$
	Отсутствует	38 (88,3)	35(68,0)	$<0,05$
Дизурия		1(2,3)	16(31,4)	$<0,0005$
Боль / дискомфорт в нижней части живота / мошонке		3 (7,0)	9 (17,6)	$>0,05$
Отсутствие симптомов уретрита		25(58,1)	15(29,4)	$<0,005$

Симптомы дизурии также с высоким уровнем достоверности реже испытывали пациенты подгруппы 1А в сравнении с мужчинами подгруппы 1Б ($p < 0,0005$). Кроме того, среди пациентов с воспалением в уретре жалобы на боль/дискомфорт в нижней части живота/мошонке в 2,5 раза реже предъявляли мужчины подгруппы 1А в сравнении с подгруппой 1Б, 7,0% и 17,6% соответственно ($p > 0,05$).

В целом, отсутствие каких-либо субъективных признаков уретрита достоверно чаще было характерно для подгруппы 1А, в сравнении с подгруппой 1Б ($p < 0,005$).

Таким образом, мужчины с воспалением в уретре и негативным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1Б) чаще отмечали наличие выделений из уретры, а количественные показатели уретральных выделений чаще расценивались ими, как обильные. В тоже время, такие субъективные признаки уретрита, как зуд, жжение в уретре и дизурия, а также симптомы, указывающие на возможное развитие осложнений уретрита – боль / дискомфорт в нижней части живота / мошонке, были менее характерны для пациентов с уретритом и позитивным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1А) в сравнении с пациентами с мужчинами с уретритом подгруппы 1Б. Результаты оценки клинических симптомов уретрита у пациентов с разным БВ-статусом половых партнерш отражены в нашей статье [8].

Объективные клинические признаки уретрита у пациентов в зависимости от БВ-статуса половых партнерш

Не менее важной составляющей диагностики уретрита является оценка объективных клинических признаков воспаления в уретре. Общепризнанными клиническими признаками уретрита являются: наличие патологических выделений из уретры, а также отечность и гиперемия области наружного отверстия мочеиспускательного канала.

Оценка объективных признаков воспаления уретры у мужчин с уретритом в клинических подгруппах представлена в Таблице 10.

Проводя сравнительную оценку объективных признаков уретрита у пациентов с воспалением в уретре и разным БВ-статусом половых партнеров, представленных в Таблице 10, можно заключить, что слизистые уретральные выделения достоверно чаще наблюдали у пациентов подгруппы 1А в сравнении с представителями подгруппы 1Б (55,8% и 33,3% соответственно, $p < 0,05$), в то время как слизисто-гнойные и гнойные выделения были более характерны для пациентов подгруппы 1Б в сравнении с мужчинами, принадлежащими к подгруппе 1А (49,0% против 32,5% и 15,6% против 9,3% для слизисто-гнойных и гнойных выделений у пациентов в подгруппах 1Б и 1А соответственно, $p > 0,05$).

Таблица 10 – Сравнительная оценка объективных признаков воспаления уретры у мужчин с уретритом в клинических подгруппах

Признаки уретрита		Группа 1А n(%)	Группа 1Б n(%)	p
Характер уретральных выделений	слизистые	24 (55,8)	17 (33,3)	<0,05
	слизисто-гнойные	14 (32,5)	25 (49,0)	>0,05
	гнойные	4 (9,3)	8 (15,6)	>0,05
	отсутствуют	1 (2,3)	1 (1,9)	>0,05
Интенсивность уретральных выделений	скудные	25 (58,1)	15 (29,4)	<0,01
	умеренные	16 (37,2)	24 (47)	>0,05
	обильные	1 (2,3)	11 (21,5)	<0,01
	отсутствуют	1 (2,3)	1 (1,9)	>0,05
Гиперемия области наружного отверстия мочеиспускательного канала		30 (69,7)	41 (80,3)	>0,05
Отечность области наружного отверстия мочеиспускательного канала		9 (20,9)	19 (37,2)	>0,05

При анализе интенсивности выделений из уретры было выявлено, что пациенты подгруппы 1А достоверно чаще имели скудные выделения ($p < 0,01$), тогда как в подгруппе 1Б достоверно чаще наблюдали обильные уретральные выделения ($p < 0,01$).

Осмотр области наружного отверстия мочеиспускательного канала показал, что гиперемия области наружного отверстия мочеиспускательного канала наблюдали реже у пациентов подгруппы 1А в сравнении с пациентами подгруппы

1Б (69,7% и 80,3% соответственно). Аналогичная тенденция (Таблица 10) была выявлена и для отечности этой области: наличие этого признака наблюдали у 20,9% и 37,2% пациентов подгрупп 1А и 1Б соответственно ($p>0,05$). Результаты оценки объективных признаков уретрита у пациентов с разным БВ-статусом половых партнерш представлены в нашей статье [8].

Таким образом, оценка объективных данных, полученных при проведении клинического осмотра пациентов, также показала меньшую выраженность клинических признаков уретрита у мужчин с уретритом и позитивным БВ-статусом половых партнерш в сравнении с мужчинами, чьи половые партнерши были БВ-негативными.

Степень выраженности воспаления уретры у пациентов в зависимости от БВ-статуса половых партнерш

Учитывая в ряде случаев возможность отсутствия клинических симптомов и признаков воспаления в уретре, а также сложность интерпретации уретральных выделений, как со стороны пациента, так и при проведении осмотра врачом, большинство экспертов подчеркивают важность проведения лабораторных исследований как объективных критериев диагностики уретрита.

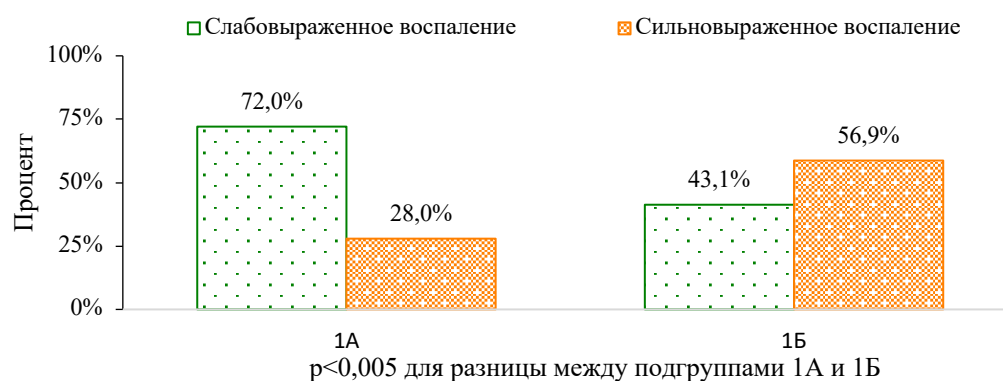


Рисунок 6 – Степень выраженности уретрита в клинических подгруппах

Как видно из приведенной диаграммы (Рисунок 6), при лабораторном исследовании уретрального мазка, окрашенного по Граму / микроскопическом исследовании осадка ППМ слабовыраженное воспаление в уретре (ПМЯЛ в мазке из уретры от 5–20/в осадке ППМ от 10–40), достоверно чаще диагностировали у

мужчин с уретритом и позитивным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1А) в сравнении с пациентами, чьи половые партнерши были БВ-негативными (подгруппа 1Б), ($p < 0,005$).

Таким образом, суммируя данные, полученные в ходе клинического и лабораторного обследования пациентов с уретритом, можно заключить, что пациенты с позитивным БВ-статусом половых партнерш в отличие от пациентов, чьи половые партнерши имели негативный БВ-статус, характеризуются:

- более молодым возрастом ($33,2 \pm 7,7$ и $36,7 \pm 8,1$ лет соответственно) и достоверно более частой принадлежностью к возрасту наибольшей сексуальной активности ($53,5\%$ и $25,5\%$ соответственно, $p < 0,01$);

- достоверно меньшей долей мужчин, состоявших в браке ($41,9\%$ и $49,0\%$ соответственно, $p < 0,01$);

- достоверно более частым наличием двух и более постоянных половых партнерш на момент участия в исследовании ($25,6\%$ и $9,8\%$ соответственно, $p < 0,005$);

- достоверно большим количеством половых партнерш за последние 6 месяцев, предшествующих участию в исследовании ($60,5\%$ и $47,1\%$ соответственно, $p < 0,05$);

- достоверно более частым первичным обращением женщин в паре ($58,1\%$ и $15,7\%$ соответственно, $p < 0,0001$) и наличием жалоб у женщин, как основной причины обращения к врачу ($55,8\%$ и $7,8\%$ соответственно, $p < 0,0001$);

- достоверно более частым отсутствием жалоб на выделения из уретры ($65,1\%$ и $43,1\%$ соответственно, $p < 0,05$) и субъективно менее обильными уретральными выделениями (субъективно обильные выделения у $2,3\%$ и $13,7\%$ соответственно, $p < 0,05$);

- менее частым присутствием зуда ($18,6\%$ и $29,4\%$ соответственно) и достоверно менее частым наличием жжения в уретре ($11,6\%$ и $32,0\%$ соответственно, $p < 0,05$), а также наличием дизурии ($2,3\%$ и $31,4\%$ соответственно, $p < 0,0005$) и болей / дискомфорта в нижней части живота / мошонке ($7,0\%$ против $17,6\%$, $p > 0,05$);

- при проведении клинического осмотра пациентов достоверно более частым наличием слизистых уретральных выделений (55,8% против 33,3%, $p < 0,05$), менее частым наличием слизисто-гнойных и гнойных выделений из уретры (32,5% против 49% и 9,3% против 15,6% у пациентов подгрупп 1А и 1Б соответственно);

- меньшей интенсивностью уретральных выделений (скудные выделения из уретры у 58,1% и 29,4%; обильные выделения у 2,3% и 21,5% пациентов подгрупп 1А и 1Б соответственно, $p < 0,01$);

- менее частым наличием отечности (20,9% против 37,2%) и гиперемии области наружного отверстия уретры (72,1% против 80,4%);

- достоверно менее выраженным воспалением при проведении лабораторного исследования уретрального мазка, окрашенного по Граму, (слабовыраженное воспаление в уретре у 72,1% и 41,2% пациентов подгрупп 1А и 1Б соответственно, $p < 0,005$).

ГЛАВА 4. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С НГУ

В процессе реализации настоящего исследования, ретроспективно, была проведена сравнительная оценка состава уретральной микробиоты у мужчин в выделенных клинических группах и подгруппах. Исследование образцов биологического материала проводили методом ПЦР. Для проведения исследования использовали депонированные образцы биологического материала уретры мужчин.

4.1 Состав микробиоты уретры у мужчин с воспалением в уретре и в контрольной группе

Частота выявления микроорганизмов у мужчин с уретритом и в контрольной группе

Анализ частоты выявления микроорганизмов в уретре у пациентов Группы 1 (Уретрит) и Группы 2 (Контроль) представлен в Таблице 11.

Как следует из данных Таблицы 11, у мужчин с воспалением в уретре (Группа 1), частота выявления анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов была выше в сравнении с контрольной группой (Группа 2). При этом различия в частоте выявления *G. vaginalis*, *A. vaginae* и *Leptotrichia / Sneathia spp.* в Группе 1 и 2 были статистически значимыми ($p < 0,0001$, $p < 0,001$, $p < 0,005$ соответственно).

Частота выявления аэробных микроорганизмов была приблизительно сопоставимой в обеих клинических группах. Так, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* были выявлены у 63,8% у мужчин с уретритом и у 55,9% здоровых мужчин, а бактерии, принадлежащие к роду *Staphylococcus* и *Streptococcus*, были обнаружены у 60,6% и 74,5% мужчин с воспалением в уретре и у 57,6% и 71,2% мужчин контрольной группы соответственно ($p > 0,05$).

Таблица 11 – Частота выявления микроорганизмов в уретре у пациентов в Группах 1 и 2

Микроорганизмы	Группа 1 n(%)	Группа 2 n(%)	p
<i>G. vaginalis</i>	59 (62,8)	14 (23,7)	<0,0001
<i>A. vaginae</i>	25 (26,6)	3 (5,1)	<0,001
<i>Leptotrichia / Sneathia spp.</i>	21 (22,3)	3 (5,1)	<0,005
<i>Megasphaera spp.</i>	9 (9,6)	3 (5,1)	>0,05
<i>BVAB2</i>	9 (9,6)	1 (1,7)	>0,05
<i>BVAB3</i>	3 (3,2)	0 (0,00)	>0,05
<i>Enterobacteriaceae</i>	60 (63,8)	33 (55,9)	>0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	57 (60,6)	34 (57,6)	>0,05
<i>Streptococcus spp.</i>	70 (74,5)	42 (71,2)	>0,05
<i>U. parvum</i>	35 (37,2)	13 (22,0)	<0,05
<i>U. urealyticum</i>	10 (10,6)	0 (0,00)	<0,01
<i>M. hominis</i>	6 (6,4)	0 (0,00)	<0,05
<i>Lactobacillus spp.</i>	92(97,9)	57(96,6)	>0,05
<i>C. albicans</i>	8 (8,5)	1 (1,7)	>0,05
<i>C. non-albicans</i>	0 (0,0)	1 (1,7)	>0,05

Генитальные микоплазмы *U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis* выявляли достоверно чаще ($p < 0,05$) у пациентов с признаками воспаления в уретре, при этом следует отметить, что *U. urealyticum* и *M. hominis* были выявлены исключительно у мужчин с уретритом, тогда как *U. parvum* выявляли как у мужчин с уретритом, так и в контрольной группе (у 37,2% и 22,0% пациентов Группы 1 и 2 соответственно, $p < 0,05$).

Среди дрожжевых грибов рода *Candida* только *C. albicans* была выявлена чаще у пациентов с уретритом (8,5%), чем в контрольной группе (1,7%), при этом выявленные различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Таким образом, у пациентов с воспалением в уретре анаэробные БВ-ассоциированные микроорганизмы, генитальные микоплазмы и *C. albicans* выявляли чаще, чем у пациентов контрольной группы. В то же время частота выявления аэробных бактерий в обеих группах пациентов была приблизительно сопоставимой.

4.2 Состав микробиоты уретры у мужчин в клинических группах, выделенных в зависимости от состояния вагинальной микробиоты их половых партнерш

С целью оценки влияния состояния микрофлоры влагалища женщин – половых партнерш мужчин – на развитие воспаления в уретре, в клинических подгруппах проведен анализ частоты выявления включенных в исследование микроорганизмов в уретре у мужчин в зависимости от БВ-статуса их половых партнерш.

Анализ частоты выявления микроорганизмов у мужчин в клинических подгруппах, выделенных в зависимости от БВ-статуса половых партнерш

Данные, приведенные в Таблице 12, свидетельствуют, что анаэробные БВ-ассоциированные микроорганизмы достоверно чаще выявляли у пациентов с уретритом подгруппы 1А, в сравнении не только с мужчинами контрольных подгрупп (2А, 2Б), но и с пациентами с уретритом подгруппы 1Б. При этом различия в частоте выявления *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Leptotrichia / Sneathia spp*, *Megasphaera spp.* и *BVAB2* были статистически значимыми ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0005$; $p < 0,001$; $p < 0,005$ соответственно).

Представляет интерес тот факт, что частота выявления всех вышеуказанных микроорганизмов была выше у здоровых мужчин подгруппы 2А в сравнении не только с пациентами контрольной подгруппы 2Б, но и с мужчинами с воспалением в уретре подгруппы 1Б. Наименьшее количество случаев выявления анаэробных БВ-ассоциированных бактерий наблюдали в подгруппе здоровых мужчин, половые партнерши которых имели БВ-негативный статус (подгруппа 2Б).

Таблица 12 – Частота выявления микроорганизмов у мужчин в клинических подгруппах пациентов

Микроорганизмы	Подгруппы пациентов				p
	1А n(%)	1Б n(%)	2А n(%)	2Б n(%)	
<i>G. vaginalis</i>	37 (86,1)	22 (43,1)	6 (46,2)	8 (17,4)	<0,0001

Продолжение Таблицы 12

<i>A. vaginae</i>	18 (41,9)	7 (13,7)	2 (15,4)	1 (2,2)	<0,0001
<i>Leptotrichia / Sneathia spp.</i>	15 (34,9)	6 (11,8)	2 (15,4)	1 (2,2)	<0,0005
<i>Megasphaera spp.</i>	8 (18,6)	1 (1,9)	3 (23,1)	0 (0,0)	<0,001
BVAB2	8 (18,6)	1 (1,9)	1 (7,7)	0 (0,0)	<0,005
BVAB3	2 (4,7)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,05
<i>Enterobacteriaceae</i>	28 (65,1)	32 (62,8)	5 (38,5)	28 (60,9)	>0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	31 (72,1)	26 (51,0)	6 (46,2)	28 (60,9)	>0,05
<i>Streptococcus spp.</i>	33 (76,7)	37 (72,6)	11 (84,6)	31 (67,4)	>0,05
<i>U. parvum</i>	17 (39,5)	18 (35,3)	5 (38,5)	8 (17,4)	>0,05
<i>U. urealyticum</i>	7 (16,3)	3 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,05
<i>M. hominis</i>	4 (9,3)	2 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,05
<i>Lactobacillus spp.</i>	41 (95,4)	51 (100,0)	11 (84,6)	46 (100,0)	<0,01
<i>C. albicans</i>	5 (11,6)	3 (5,9)	1 (7,7)	0 (0,0)	>0,05
<i>C. non-albicans</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	>0,05

Оценка частоты выявления аэробных бактерий в уретре у мужчин в клинических подгруппах показала отсутствие какой-либо взаимосвязи между обнаружением этих бактерий, воспалением в уретре и БВ-статусом половых партнерш. Так, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* выявляли в подгруппах пациентов с уретритом и разным БВ-статусом половых партнерш приблизительно с равной частотой: в подгруппе 1А в 65,1% случаев, в подгруппе 1Б – в 62,8%. Приблизительно с такой же частотой (60,9%) бактерии этого семейства были выявлены и в подгруппе здоровых мужчин с негативным статусом половых партнерш (подгруппа 2Б), и значительно реже – у здоровых мужчин, половые партнерши которых были БВ-положительными (подгруппа 2А) – в 38,5% случаев. Бактерии рода *Staphylococcus* чаще выявляли у пациентов с уретритом подгруппы

1А и здоровых мужчин подгруппы 2Б (72,1% и 60,9% соответственно) в сравнении с мужчинами подгрупп 1Б и 2А (в 51,0% и 46,2% случаев соответственно).

Следует отметить, что бактерии рода *Streptococcus* наиболее часто выявляли в уретре у здоровых мужчин подгруппы 2А (в 84,6% случаев), тогда как в остальных подгруппах эти бактерии обнаруживали реже – у 76,7%, 72,6% и 67,4% пациентов подгрупп 1А, 1Б и 2Б соответственно. В целом, несмотря на различия в частоте выявления разных представителей аэробных микроорганизмов в уретре у мужчин в выделенных клинических подгруппах, эти различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Анализ частоты выявления генитальных микоплазм у мужчин, принадлежащих к разным клиническим подгруппам, показал, что выявление *U. parvum* не зависело от наличия воспаления в уретре, однако реже всего данный микроорганизм выявляли у пациентов контрольной группы, половые партнерши которых не страдали БВ (подгруппа 2Б) – в 17,4% случаев. *U. urealyticum* достоверно чаще ($p < 0,05$) выявляли у мужчин с уретритом и БВ-позитивным статусом половых партнерш (подгруппа 1А) в сравнении с пациентами с воспалением в уретре и негативным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1Б), при этом в уретре здоровых мужчин этот микроорганизм не выявляли, вне зависимости от БВ-статуса половых партнерш. Сходные данные были получены и при анализе частоты обнаружения *M. hominis* у мужчин в разных подгруппах, однако в отличие от *U. urealyticum* статистически значимых различий при этом выявлено не было ($p > 0,05$).

Среди мужчин с воспалением в уретре *C. albicans* выявляли чаще у представителей подгруппы 1А в сравнении с подгруппой 1Б (11,6% и 5,9% соответственно), при этом доля пациентов, у которых этот микроорганизм был выявлен, была выше у здоровых пациентов подгруппы 2А в сравнении с мужчинами с уретритом подгруппы 1Б (7,7% и 5,9% соответственно), хотя достоверно значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

4.3 Частота выявления отдельных анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов и их сочетаний у пациентов с уретритом подгруппы 1А

Принимая во внимание статистически значимые различия в частоте выявления анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов в уретре у мужчин с уретритом и позитивным БВ-статусом половых партнеров (подгруппа 1А) в сравнении не только со здоровыми мужчинами контрольной группы, но и внутри группы пациентов с воспалением в уретре, мы провели анализ частоты выявления отдельных БВ-ассоциированных микроорганизмов, а также их сочетаний среди пациентов подгруппы 1А с целью оценки потенциальной самостоятельной роли этих бактерий в развитии воспаления в уретре (Таблица 13).

Из Таблицы 13 следует, что, несмотря на различия в частоте выявления отдельных представителей анаэробных БВ-ассоциированных бактерий у пациентов подгруппы 1А, в большинстве случаев они присутствовали в уретре в ассоциации с другими БВ-ассоциированными микроорганизмами, и самым частым ассоциантом являлась *G. vaginalis*.

Так, *A. vaginae*, *Leptotrichia / Sneathia spp.*, *BVAB2*, *BVAB3*, *Megasphaera spp.* и *M. hominis* у пациентов подгруппы 1А были выявлены исключительно в ассоциации с другими представителями анаэробных БВ-ассоциированных бактерий, включенных в настоящее исследование, при этом, если выявление *Leptotrichia / Sneathia spp.*, *BVAB2*, *Megasphaera spp.* было ассоциировано с присутствием *G. vaginalis* в 93,0%, 87,5%, 87,5% случаев соответственно, то присутствие в уретре у мужчин этой подгруппы *A. vaginae*, *BVAB3* и *M. hominis*, сопровождалось одновременным выявлением *G. vaginalis* в 100% случаев.

Таблица 13 – Частота выявления отдельных представителей анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов и их сочетаний у пациентов подгруппы 1А

Варианты присутствия анаэробных микроорганизмов в уретре	Подгруппа 1А n (%)
<i>G. vaginalis</i> (GV)	
<i>GV</i> -моноинфекция	7 (16,3)
<i>GV</i> в комбинации с другими анаэробными м/о	30 (69,8)
<i>A. vaginae</i> (AV)	
<i>AV</i> -моноинфекция	0 (0,0)
<i>AV</i> в комбинации с другими анаэробными м/о из них <i>AV</i> в комбинации с <i>GV</i>	18 (42)
	18 (100,0)
<i>Leptotrichia</i> / <i>Sneathia</i> spp. (L/S)	
<i>L/S</i> -моноинфекция	0 (0,0)
<i>L/S</i> в комбинации с другими анаэробными м/о из них <i>L/S</i> в комбинации с <i>GV</i>	15 (34,9)
	14 (93,0)
<i>BVAB2</i>	
<i>BVAB2</i> -моноинфекция	0 (0,0)
<i>BVAB2</i> в комбинации с другими анаэробными м/о из них <i>BVAB2</i> в комбинации с <i>GV</i>	8 (18,6)
	7 (87,5)
<i>BVAB3</i>	
<i>BVAB3</i> -моноинфекция	0 (0,0)
2 (4,6)	
2 (100,0)	
<i>Megasphaera</i> spp.	
<i>Megasphaera</i> spp. – моноинфекция	0 (0,0)
<i>Megasphaera</i> spp. в комбинации с другими анаэробными м/о	8 (18,6)
из них <i>Megasphaera</i> spp. в комбинации с <i>GV</i>	7 (87,5)
<i>M. hominis</i>	
<i>M. hominis</i> -моноинфекция	0 (0,0)
<i>M. hominis</i> в комбинации с другими анаэробными м/о	4 (9,3)
из них <i>M. hominis</i> в комбинации с <i>GV</i>	4 (100,0)

Единственным представителем анаэробной микрофлоры, выявленным в качестве моноинфекции у пациентов подгруппы 1А, была *G. vaginalis*.

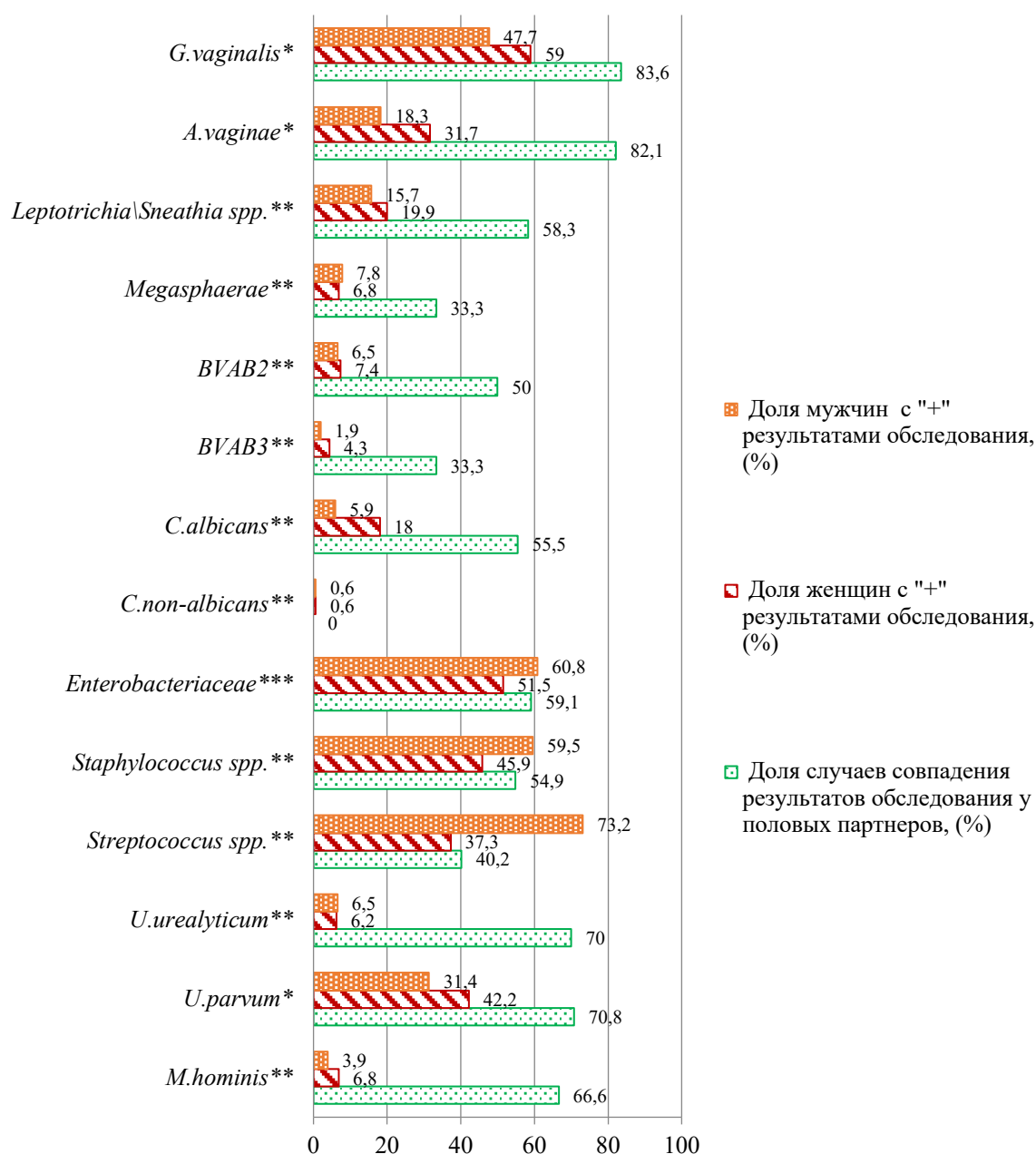
Самостоятельное присутствие этой бактерии было отмечено у 7 из 43 (16,3%) пациентов этой подгруппы.

Таким образом, большинство анаэробных БВ-ассоциированных бактерий присутствовали в уретре у пациентов подгруппы 1А только в комбинации с другими представителями анаэробной микрофлоры. Самым частым ассоциантом в таких комбинациях являлась *G. vaginalis*, которую выявляли в 87,5%–100% случаев. Кроме того, эта бактерия была единственным представителем анаэробной микрофлоры при уретрите, выявленной в качестве моноинфекции в отсутствии сочетания с другими анаэробными микроорганизмами.

4.4 Сравнительная оценка микробиоценозов уретры у мужчин и влагалища их партнеров-женщин

Учитывая возможность обмена микрофлорой между половыми партнерами, показанную в ряде исследований, мы провели сравнительный анализ состава микробиоты уретры мужчин и влагалища их половых партнерш-женщин с целью оценки случаев совпадения микробиоценозов урогенитальных трактов половых партнеров по видовому составу. Данные проведенного анализа представлены на Рисунке 7.

Как следует из представленной ниже диаграммы, среди анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов наиболее высокие показатели совпадения результатов обследования с высоким уровнем достоверности были отмечены для *G. vaginalis* и *A. vaginae* – обнаружение этих микроорганизмов в уретре у мужчин сопровождалось содружественным выявлением данных бактерий во влагалище их половых партнерш в 83,6% и 82,1% соответственно, $p < 0,001$. Совпадение результатов обследования половых партнеров для других анаэробных бактерий наблюдали значительно реже.



* $p < 0,001$; ** $p > 0,05$; *** $p < 0,05$

Рисунок 7 – Случаи совпадения микробиоты уретры у мужчин с влагалищной микробиотой их половых партнеров по видовому составу

Кроме того, высокие показатели совпадения результатов обследования были отмечены для генитальных микоплазм *U. urealyticum*, *U. parvum* и *M. hominis*. Взаимное соответствие выявления этих микроорганизмов у половых партнеров отмечали в 70,0%, 70,8% и 66,6% пар соответственно, при этом выявленные различия были статистически значимыми для *U. parvum*, ($p < 0,001$).

Несмотря на то, что частота выявления аэробных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, а также *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.* была наиболее высокой, как в уретре у мужчин, так и во влагалище у женщин, включенных в настоящее исследование, частота совпадения присутствия данных бактерий у половых партнеров не превышала 60%. Корреляция показателей выявления данных микроорганизмов в парах составила 59,1%, 54,9% и 40,2% для бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.* соответственно, при этом статистически значимые различия были выявлены только для бактерий семейства *Enterobacteriaceae* ($p < 0,05$).

Показатели совпадения выявления дрожжевых грибов рода *Candida* у половых партнеров значительно отличались для *C. albicans* и *C. non-albicans* и составили 55,5% и 0% соответственно. Очевидно, это связано с крайне низким уровнем частоты выявления *C. non-albicans* у пациентов, включенных в исследование.

Таким образом, наиболее высокие показатели совпадения результатов обследования у половых партнеров с высоким уровнем достоверности были для *G. vaginalis* и *A. vaginae*, а также для генитальных микоплазм.

ГЛАВА 5. ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С НГУ

Все пациенты с клиническими и/или лабораторными признаками уретрита подлежали терапии согласно алгоритму, описанному в главе «Материалы и методы исследования». Женщинам – половым партнершам мужчин с НГУ – в случае подтверждения у них диагноза БВ, проводили терапию согласно соответствующим действующим клиническим рекомендациям. Половым партнершам мужчин с НГУ, у которых была выявлена патология, при этом диагноз БВ не был установлен, было рекомендовано дальнейшее обследование и наблюдение у врача акушера-гинеколога. В период проведения терапии и последующего наблюдения всем пациентам с НГУ рекомендовали воздержание от незащищенных половых контактов.

Контрольное клинико-лабораторное исследование пациентов с НГУ проводили через 4 недели после окончания лечения. При оценке эффективности назначенной терапии использовали методы клинического и лабораторного обследования пациентов, аналогичные тем, которые применяли при проведении обследования до начала лечения.

Критериями эффективности проводимой терапии являлись разрешение клинических симптомов уретрита, а также снижение количества ПМЯЛ в мазке из уретры, окрашенной по Граму, или в осадке ППМ до нормативных показателей (<5 и <10 в поле зрения, при большом увеличении x1000, x400 соответственно).

Из 94 мужчин с установленным диагнозом НГУ после окончания терапии контрольное обследование прошли 77 (81,9%), из которых 41 принадлежали к подгруппе 1А, и 36 – к подгруппе 1Б. Таким образом, контрольное обследование прошли 95,3% мужчин подгруппы 1А и 70,6% подгруппы 1Б.

5.1 Антибактериальная терапия пациентов с уретритом в клинических подгруппах

Пациенты с уретритом и позитивным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1А) (n=41), вернувшиеся на контрольное обследование, в качестве

антибактериальной терапии после рандомизации получали либо клиндамицин по 300 мг 2 раза в день – 16 (39%) пациентов, либо нифурател по 400 мг 2 раза в день – 25 (61%) пациентов. Продолжительность применения обоих препаратов составляла 7 дней. Все пациенты с уретритом и негативным БВ-статусом половых партнеров (подгруппа 1Б) (n=36) получали доксициклин по 100 мг 2 раза в день, на протяжении 7 дней (Рисунок 8).

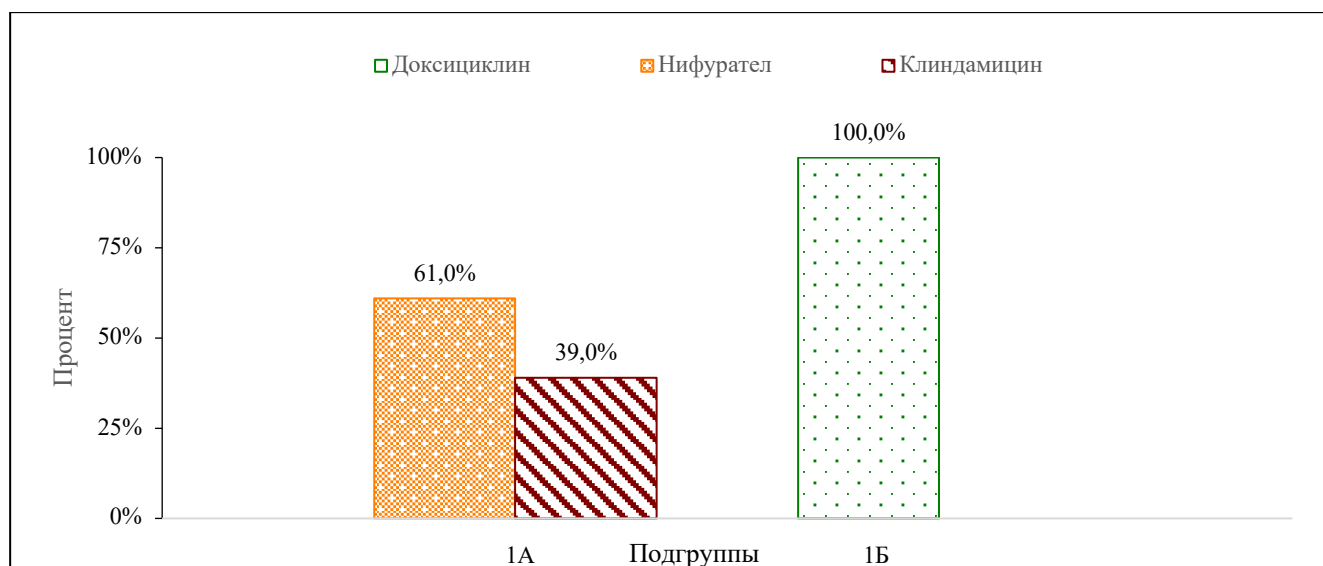


Рисунок 8 – Антибактериальная терапия пациентов с НГУ в клинических подгруппах

Контроль эффективности лечения проводили не ранее, чем через 4 недели после его окончания.

5.2 Динамика изменений клинических признаков уретрита у пациентов в клинических подгруппах

Анализируя динамику изменений клинических признаков уретрита (субъективных и объективных) у пациентов в клинических подгруппах до и после проведения антибактериальной терапии, оценивали как снижение числа пациентов с наличием каждого оцениваемого признака уретрита, так и возрастание количества мужчин с уретритом, у которых данный признак изначально отсутствовал. Для анализа изменений применяли критерий Мак-Нимара.

*Динамика изменений субъективных и объективных признаков уретрита
у пациентов подгруппы 1А*

Анализ влияния проведенной антибактериальной терапии клиндамицином на динамику субъективных признаков уретрита у мужчин в подгруппе 1А представлен в Таблице 14.

Таблица 14 – Динамика изменений субъективных признаков уретрита у пациентов подгруппы 1А, получивших терапию клиндамицином

Субъективные признаки уретрита		Период до лечения		Динамика До-После		p
		Число пациентов с отсутствием признака	Число пациентов с наличием признака	Снижение n(%)	Возрастание n(%)	
Выделения из уретры		9	7	-7 (-100,0)	3 (33,3)	>0,05
Характер выделений	Мутные	13	3	-3 (-100,0)	1 (7,7)	>0,05
	Прозрачные	12	4	-4 (-100,0)	2 (16,7)	>0,05
Количество выделений	Умеренные	11	5	-5 (-100,0)	1 (9,1)	>0,05
	Скудные	14	2	-2 (-100,0)	2 (14,3)	>0,05
	Обильные	16	0	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Зуд в уретре		12	4	-4 (-100,0)	2 (16,7)	>0,05
Выраженность	Слабый	14	2	-2 (-100,0)	2 (14,3)	>0,05
	Умеренный	14	2	-2 (-100,0)	0 (0,0)	>0,05
	Выраженный	16	0	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Жжение в уретре		15	1	-1 (-100,0)	1 (6,7)	>0,05
Выраженность	Слабое	15	1	-1 (-100,0)	1 (6,7)	>0,05
	Умеренное	16	0	0 (0,0)	0 (0,0)	-
	Выраженное	16	0	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Дизурия		15	1	-1 (-100,0)	0 (0,0)	-
Боли, дискомфорт в нижней части живота		16	0	0 (0,0)	0 (0,0)	-

Как следует из Таблицы 14, в подгруппе пациентов 1А, получивших терапию клиндамицином, симптомы уретрита разрешились у 100% пациентов, у которых они изначально присутствовали. В тоже время, 3 пациента с отсутствием симптомов воспаления уретры до проведения терапии отметили появление

субъективных признаков уретрита при контрольном обследовании, из них 1 пациент указал на наличие умеренных мутных выделений, сопровождавшихся слабым зудом и жжением в уретре, 2 пациента отметили присутствие скудных прозрачных выделений с сопутствующим слабым зудом у одного из них.

Данные динамики объективных признаков уретрита у пациентов подгруппы 1А, прошедших терапию клиндамицином, приведены в Таблице 15.

Таблица 15 – Динамика изменения объективных признаков уретрита у пациентов подгруппы 1А, получивших терапию клиндамицином

Объективные признаки уретрита		Период до лечения		Динамика До-После		p
		Число пациентов с отсутствием признака	Число пациентов с наличием признака	Снижение n(%)	Возрастание n(%)	
Выделения из уретры		1	15	-13 (-86,7)	1(100,0)	<0,005
Характер выделений	Слизистые	6	10	-8 (-80,0)	0 (0,0)	<0,05
	Слизисто-гнойные	11	5	-5 (-100,0)	1 (9,1)	>0,05
	Гнойные	16	0	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Количество выделений	Скудные	7	9	-9 (-100,0)	1 (14,3)	<0,05
	Умеренные	10	6	-6 (-100,0)	2 (20,0)	>0,05
	Обильные	16	0	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Гиперемия наружного отверстия уретры		5	11	-10 (-90,9)	0 (0,0)	<0,005
Отечность наружного отверстия уретры		13	3	-3 (-100,0)	1 (7,7)	>0,05

Из Таблицы 15 следует, что у пациентов подгруппы 1А, получивших терапию клиндамицином, отсутствие выделений из наружного отверстия мочеиспускательного канала после окончания терапии было отмечено у 13 из 15 (86,7%) пациентов, тогда как только в 1 случае наблюдали возрастание этого

признака уретрита. Только у 2 (13,3%) пациентов наблюдали сохранение уретральных выделений слизистого характера в скудном и умеренном количестве, кроме того, в одном случае отметили отрицательную динамику, которая выражалась в трансформации первоначально скудных слизистых выделений в умеренные слизисто-гнойные.

После проведения антибактериальной терапии наблюдали снижение количества пациентов с объективными признаками уретрита – гиперемией и отечностью области наружного отверстия мочеиспускательного канала. При этом различия между снижением и возрастанием гиперемии области наружного отверстия мочеиспускательного канала были статистически значимыми ($p < 0,005$).

Динамика изменения субъективных признаков уретрита у пациентов подгруппы 1А, получавших в качестве антибактериальной терапии нифурател, представлена в Таблице 16.

Из данных, представленных в Таблице 16, следует, что 100% пациентов подгруппы 1А, которые предъявляли жалобы на зуд, жжение в мочеиспускательном канале, а также боли в нижней части живота и мошонке до проведения антибактериальной терапии нифурателом, сообщили об их отсутствии при проведении контрольного обследования. Кроме того, 7 из 8 (87,5%) пациентов с наличием выделений из уретры до лечения, указали на их отсутствие после проведения терапии.

Вместе с тем, 2 пациента, сообщивших об отсутствии субъективных симптомов уретрита до начала терапии, отметили появление выделений из наружного отверстия мочеиспускательного канала после ее окончания, из них 1 пациент указал на появление скудных прозрачных выделений из уретры, и 1 отметил появление умеренных мутных выделений, сопровождавшихся слабым зудом в уретре, который отсутствовал до проведения терапии.

Таблица 16 – Динамика изменения субъективных признаков уретрита у пациентов, получивших терапию нифурателом

Субъективные признаки уретрита		Период до лечения		Динамика До-После		p
		Число пациентов с отсутствием признака	Число пациентов с наличием признака	Снижение n(%)	Возрастание n(%)	
Выделения из уретры		17	8	-7 (-87,5)	2 (11,8)	>0,05
Характер выделений	Мутные	19	6	-6 (-100,0)	1 (5,3)	>0,05
	Прозрачные	23	2	-2 (-100,0)	2 (8,7)	>0,05
Количество выделений	Умеренные	20	5	-5 (-100,0)	1 (5,0)	>0,05
	Скудные	23	2	-2 (-100,0)	2 (8,7)	>0,05
	Обильные	24	1	-1 (-100,0)	0 (0,0)	-
Зуд в уретре		21	4	-4 (-100,0)	1 (4,8)	>0,05
Выраженность	Слабый	22	3	-3 (-100,0)	1 (4,5)	>0,05
	Умеренный	24	1	-1 (-100,0)	0 (0,0)	>0,05
	Выраженный	25	0	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Жжение в уретре		22	3	-3 (-100,0)	0 (0,0)	>0,05
Выраженность	Слабое	24	1	-1 (-100,0)	0 (0,0)	-
	Умеренное	25	0	0 (0,0)	0 (0,0)	-
	Выраженное	23	2	-2 (-100,0)	0 (0,0)	>0,05
Дизурия		25	0	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Боли, дискомфорт в нижней части живота		23	2	-2(-100,0)	0 (0,0)	>0,05

Из числа мужчин подгруппы 1А, получивших терапию нифурателом, только один пациент отметил сохранение уретральных выделений, при этом по его субъективной оценке, наблюдалась положительная динамика этого признака с трансформацией умеренных мутных выделений до проведения терапии в скудные слизистые после ее окончания.

Данные динамики объективных признаков уретрита у пациентов подгруппы 1А до и после проведения антибактериальной терапии нифурателом приведены в Таблице 17.

Таблица 17 – Динамика изменения объективных признаков уретрита у пациентов подгруппы 1А, получивших терапию нифурателом

Признаки уретрита		Период до лечения		Динамика До-После		Р
		Число пациентов с отсутствием признака	Число пациентов с наличием признака	Снижение n(%)	Возрастание n(%)	
Выделения из уретры		0	25	-21(-84,0)	0(0,0)	<0,0001
Характер выделений	Слизистые	12	13	-11 (-84,6)	1 (8,3)	<0,01
	Слизистогнойные	17	8	-8 (-100,0)	1 (5,9)	<0,05
	Гнойные	21	4	-4 (-100,0)	0 (0,0)	>0,05
Количество выделений	Скудные	11	14	-13 (-92,9)	2 (18,2)	<0,01
	Умеренные	15	10	-10 (-100,0)	1 (6,7)	<0,05
	Обильные	24	1	-1 (-100,0)	0 (0,0)	-
Гиперемия наружного отверстия уретры		7	18	-18 (-100,0)	1 (14,3)	<0,0005
Отечность наружного отверстия уретры		19	6	-6 (-100,0)	0 (0,0)	<0,05

Как видно из Таблицы 17, при проведении клинического осмотра пациентов в динамике до и после проведения терапии нифурателом, были выявлены статистически значимые различия не только в изменении показателя наличия выделений из уретры ($p < 0,0001$), но и в динамике изменений характера и количества уретральных выделений. Кроме того, выявленные различия в динамике гиперемии и отечности области наружного отверстия мочеиспускательного канала до и после проведения терапии были также статистически значимыми ($p < 0,0005$ и $p < 0,05$ соответственно).

Динамика изменений субъективных и объективных признаков уретрита у пациентов подгруппы 1Б

Анализ влияния проведенной антибактериальной терапии доксициклином на динамику субъективных признаков уретрита у мужчин в подгруппе 1Б представлен в Таблице 18.

Таблица 18 – Динамика изменения субъективных признаков уретрита у пациентов подгруппы 1Б

Субъективные признаки уретрита		Период до лечения		Динамика До-После		p
		Число пациентов с отсутствием признака	Число пациентов с наличием признака	Снижение n(%)	Возрастание n(%)	
Выделения из уретры		15	21	-17 (-81,0)	3 (20,0)	<0,005
Характер выделений	Мутные	23	13	-10 (-76,9)	2 (8,7)	<0,05
	Прозрачные	28	8	-8 (-100,0)	2 (7,1)	>0,05
Количество выделений	Умеренные	24	12	-11 (-91,7)	5 (20,8)	>0,05
	Скудные	32	4	-4 (-100,0)	1 (3,1)	>0,05
	Обильные	31	5	-5 (-100,0)	0 (0,0)	>0,05
Зуд в уретре		25	11	-10 (-90,9)	4 (16,0)	>0,05
Выраженность	Слабый	30	6	-6 (-100,0)	4 (13,3)	>0,05
	Умеренный	34	2	-2 (-100,0)	1 (2,9)	>0,05
	Выраженный	33	3	-3 (-100,0)	0 (0,0)	>0,05
Жжение в уретре		24	12	-10 (-83,3)	1 (4,2)	<0,05
Выраженность	Слабое	33	3	-3 (-100,0)	2 (6,1)	>0,05
	Умеренное	33	3	-3 (-100,0)	1 (3,0)	>0,05
	Выраженное	30	6	-6 (-100,0)	0 (0,0)	<0,05
Дизурия		25	11	-10 (-90,9)	0 (0,0)	<0,005
Боли, дискомфорт в нижней части живота		29	7	-6 (-85,7)	0 (0,0)	<0,05

Как видно из данных Таблицы 18, большинство пациентов подгруппы 1Б после проведения антибактериальной терапии доксициклином отмечали снижение субъективных симптомов уретрита. При этом были выявлены достоверно значимые различия ($p < 0,005$) в динамике наличия выделений из уретры до и после окончания терапии, а также таких субъективных симптомов уретрита, как жжение в уретре, дизурия, а также боль и дискомфорт в нижней части живота ($p < 0,05$; $p < 0,005$; $p < 0,05$ соответственно). Следует отметить, что из числа пациентов этой подгруппы ($n=15$), у которых выделения из уретры отсутствовали перед

проведением антибактериальной терапии, 3 (20%) мужчин сообщили о появлении уретральных выделений при проведении контрольного обследования, из которых 2 пациента отметили появление мутных выделений в умеренном количестве, сопровождавшихся слабым зудом в одном случае и слабым жжением в другом, и 1 пациент указал на возникновение скудных прозрачных выделений с сопутствующим слабым зудом. Также нужно отметить, что часть пациентов отмечала изменения в характере, количестве уретральных выделений, а также выраженности субъективных симптомов уретрита после проведения терапии.

Данные динамики объективных признаков уретрита у пациентов подгруппы 1Б до и после проведения антибактериальной терапии доксициклином приведены в Таблице 19.

Таблица 19 – Динамика изменения объективных признаков уретрита у пациентов подгруппы 1Б

Признаки уретрита		Период до лечения		Динамика До-После		P
		Число пациентов с отсутствием признака	Число пациентов с наличием признака	Снижение n(%)	Возрастание n(%)	
Выделения из уретры		1	35	-27 (-77,1)	1(100,0)	<0,0001
Характер выделений	Слизистые	22	14	-12 (-85,7)	2 (9,1)	<0,05
	Слизисто-гнойные	22	14	-14(-100,0)	5 (22,7)	>0,05
	Гнойные	29	7	-7 (-100,0)	0 (0,0)	<0,05
Количество выделений	Скудные	27	9	-8 (-88,9)	2 (7,4)	>0,05
	Умеренные	20	16	-15 (-93,8)	5 (25,0)	<0,05
	Обильные	26	10	-10 (-100,0)	0 (0,0)	<0,005
Гиперемия наружного отверстия уретры		9	27	-23 (-85,2)	2 (22,2)	<0,0001
Отечность наружного отверстия уретры		23	13	-12 (-92,3)	1 (4,3)	<0,01

Из приведенных в Таблице 19 данных следует, что при оценке объективных признаков уретрита, выявленных при клиническом осмотре пациентов подгруппы 1Б до и после проведения антибактериальной терапии доксициклином, были выявлены статистически значимые различия в динамике таких показателей, как

наличие выделений из уретры ($p < 0,0001$), изменение числа пациентов со слизистыми и гнойными уретральными выделениями ($p < 0,05$), а также количественными показателями выделений из уретры ($p < 0,05$ и $p < 0,005$ для умеренных и обильных выделений соответственно).

Также с высоким уровнем достоверности отмечали изменение динамики гиперемии и отечности области наружного отверстия мочеиспускательного канала ($p < 0,0001$ и $p < 0,01$ соответственно).

Таким образом, суммируя данные, полученные в ходе лечения пациентов, можно отметить клиническую эффективность антибактериальной терапии НГУ, проведенную клиндамицином, нифурателом и доксициклином, которая выражалась в преобладании положительной динамики как субъективных, так и объективных признаков уретрита после проведенной терапии.

5.3 Динамика изменений данных лабораторного обследования у пациентов с уретритом до и после проведения антибактериальной терапии

С целью мониторинга клинической эффективности антибактериальной терапии у пациентов с НГУ, наряду с оценкой динамики изменений субъективных и объективных признаков уретрита была проведена оценка динамики лабораторных показателей – подсчет количества ПМЯЛ при микроскопическом исследовании уретрального мазка / осадка ППМ. Одновременно с этим были депонированы образцы биологического материала уретры и ППМ, полученные от мужчин с уретритом для последующего проведения ретроспективного молекулярно-биологического анализа с целью сравнительной оценки состава микробиоты уретры до и после проведения антибактериальной терапии у пациентов подгрупп 1А и 1Б.

При анализе динамики изменений лабораторных данных, полученных при микроскопическом исследовании уретрального мазка, окрашенного по Граму, а также при анализе динамики частоты выявления микроорганизмов в уретре у мужчин до и после проведенной терапии был применен критерий Мак-Нимара. При этом оценивали как снижение числа пациентов с наличием оцениваемого

показателя после проведения терапии, так и возрастание количества мужчин с НГУ, у которых значения данного показателя до лечения были отрицательными.

Оценка лабораторных данных, полученных при микроскопическом исследовании уретрального мазка, окрашенного по Граму, и осадка ППМ у мужчин с уретритом

Динамика лабораторных данных, полученных при микроскопическом исследовании уретрального мазка, окрашенного по Граму, и осадка ППМ представлена в Таблице 20.

Из Таблицы 20 следует, что число пациентов, у которых до проведения антибактериальной терапии количество ПМЯЛ при микроскопическом исследовании уретрального мазка, окрашенного по Граму, и/или осадка ППМ превышало нормативные показатели, с высоким уровнем достоверности сократилось на 81,3%, 84,0% и 75,0% после проведения терапии клиндамицином, нифурателем и доксициклином соответственно ($p < 0,001$ при сравнении разницы показателей до-после применения клиндамицина; $p < 0,0001$ при сравнении разницы показателей до-после применения нифуратела или доксициклина).

Таблица 20 – Динамика лабораторных данных, полученных при микроскопическом исследовании уретрального мазка, окрашенного по Граму, и осадка ППМ у мужчин с уретритом

Признак	А/б препарат	Период до лечения		Динамика До-После		Р
		Число пациентов с отсутствием признака	Число пациентов с наличием признака	Снижение n (%)	Возрастание n (%)	
Кол-во ПМЯЛ ≥ 5 в уретр. мазке / ≥ 10 в осадке ППМ	Клиндамицин	0	16	-13 (-81,3)	0 (0,0)	$<0,001$
	Нифурател	0	25	-21 (-84,0)	0 (0,0)	$<0,0001$
	Доксициклин	0	36	-27 (-75,0)	0 (0,0)	$<0,0001$

Таким образом, антибактериальная терапия пациентов с НГУ, проведенная согласно разработанному алгоритму, показала статистически значимую динамику нормализации количества ПМЯЛ при микроскопическом исследовании уретрального мазка, окрашенного по Граму, и/или осадка ППМ, при этом наилучшие показатели были получены после применения в качестве антибактериальной терапии нитрофуранового антибиотика нифуратела.

Динамика изменения частоты выявления микроорганизмов в уретре у мужчин с уретритом до и после проведенной терапии

Динамика изменения частоты выявления микроорганизмов в уретре у мужчин в подгруппе 1А до и после проведенной терапии представлена в Таблице 21.

Таблица 21 – Динамика изменения частоты выявления микроорганизмов в уретре у мужчин в подгруппе 1А до и после проведенной терапии

Микроорганизмы	Период до лечения		Динамика До- После		p
	Пациенты с «-» рез-ми обслед. n (%)	Пациенты с «+» рез-ми обслед. n (%)	Снижение n (%)	Возрастание n (%)	
<i>G. vaginalis</i>	4 (9,8)	37 (90,2)	-26 (-70,3)	0 (0,0)	<0,0001
<i>A. vaginae</i>	23 (56,1)	18 (43,9)	-17 (-94,4)	0 (0,0)	<0,0005
<i>Leptotrichia / Sneathia spp.</i>	26 (63,4)	15 (36,6)	-14 (-93,3)	0 (0,0)	<0,0005
<i>Megasphaera spp.</i>	33 (80,5)	8 (19,5)	-8 (-100,0)	1 (3,0)	<0,05
BVAB2	33 (80,5)	8 (19,5)	-7 (-87,5)	0 (0,0)	<0,05
BVAB3	39 (95,1)	2 (4,9)	-2 (-100,0)	0 (0,0)	>0,05
<i>Enterobacteriaceae</i>	14 (34,2)	27 (65,8)	-16 (-59,3)	8 (57,1)	>0,05

Продолжение Таблицы 21

<i>Staphylococcus spp.</i>	12 (29,3)	29 (70,7)	-10 (-34,5)	3 (25,0)	>0,05
<i>Streptococcus spp.</i>	10 (24,4)	31 (75,6)	-10 (-32,3)	4 (40,0)	>0,05
<i>U. parvum</i>	24 (58,5)	17 (41,5)	-12 (-70,6)	0 (0,0)	<0,05
<i>U. urealyticum</i>	34 (82,92)	7 (17,07)	-5 (-71,4)	0 (0,0)	>0,05
<i>M. hominis</i>	37 (90,2)	4 (9,8)	-3 (-75,0)	0 (0,0)	>0,05
<i>Lactobacillus spp.</i>	2 (4,9)	39 (95,1)	-1 (-2,6)	2 (100,0)	>0,05
<i>C. albicans</i>	37 (90,2)	4 (9,8)	-4 (-100,0)	0 (0,0)	>0,05
<i>C. non-albicans</i>	41 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,05

Как следует из Таблицы 21, у пациентов с уретритом и позитивным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1А) были выявлены статистически значимые различия в динамике сокращения частоты выявления большинства анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов до и после проведения терапии клиндамицином или нифурателом. Представляет интерес тот факт, что при проведении контрольного обследования представителей данной группы микроорганизмов не выявляли у пациентов, у которых они не были выявлены и до проведения терапии. Исключением являлось обнаружение после проведения терапии *Megasphaera spp.* у 1 (3%) пациента с первоначально отрицательными результатами обследования на присутствие данного микроорганизма.

Также у мужчин этой подгруппы было отмечено снижение частоты выявления в уретре аэробных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, а также бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. При этом нужно отметить, что у части пациентов с отрицательными результатами обследования на эти микроорганизмы до проведения терапии указанные бактерии были обнаружены после окончания лечения, однако выявленные различия не были статистически значимыми. Так, после проведения антибактериальной терапии бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* были

выявлены у 57,1%, 25,0% и 40,0% пациентов соответственно, из числа тех мужчин, у которых до проведения терапии вышеуказанные микроорганизмы обнаружены не были.

Кроме того, после проведения антибактериальной терапии было отмечено снижение частоты выявления генитальных микоплазм у большинства пациентов данной подгруппы, при этом в отношении *U. parvum* различия в частоте выявления до и после проведения терапии были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Динамика изменения частоты выявления микроорганизмов в уретре у мужчин в подгруппе 1Б до и после проведенной терапии представлена в Таблице 22.

Таблица 22 – Динамика изменения частоты выявления микроорганизмов в уретре у мужчин в подгруппе 1Б до и после проведенной терапии

Микроорганизмы	Период до лечения		Динамика До-После		p
	Пациенты с «-» рез-ми обслед. n (%)	Пациенты с «+» рез-ми обслед. n (%)	Снижение n (%)	Возрастание n (%)	
<i>G. vaginalis</i>	20 (55,5)	16 (44,5)	-13 (-81,3)	4 (20,0)	>0,05
<i>A. vaginae</i>	30 (83,3)	6 (16,7)	-6 (-100,0)	1 (3,3)	>0,05
<i>Leptotrichia / Sneathia spp.</i>	31 (86,5)	5 (13,9)	-5 (-100,0)	1 (3,2)	>0,05
<i>Megasphaera spp.</i>	36 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,6)	>0,05
BVAB2	35 (97,2)	1 (2,8)	-1 (-100,0)	1 (2,9)	>0,05
BVAB3	35 (97,2)	1 (2,8)	-1 (-100,0)	0 (0,0)	>0,05
<i>Enterobacteriaceae</i>	12 (33,3)	24 (66,7)	-9 (-37,5)	9 (75,0)	>0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	17 (47,2)	19 (52,8)	-6 (-31,6)	12 (70,6)	>0,05
<i>Streptococcus spp.</i>	10 (27,8)	26 (72,2)	-6 (-23,1)	7 (70,0)	>0,05

Продолжение Таблицы 22

<i>U. parvum</i>	21 (58,3)	15 (41,7)	-13 (-86,7)	4 (19,0)	>0,05
<i>U. urealyticum</i>	33 (91,67)	3 (8,33)	-3 (-100,0)	0 (0,0)	>0,05
<i>M. hominis</i>	34 (94,4)	2 (5,6)	-2 (-100,0)	1 (2,9)	>0,05
<i>Lactobacillus spp.</i>	0 (0,0)	36 (100,0)	-2 (-5,6)	0 (0,0)	>0,05
<i>C. albicans</i>	34 (94,4)	2 (5,6)	-2 (-100,0)	0 (0,0)	>0,05
<i>C. non-albicans</i>	36 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,05

Из представленных в Таблице 22 данных следует, что у пациентов с уретритом и негативным БВ-статусом их половых партнеров (подгруппа 1Б) было отмечено снижение частоты выявления как анаэробных, так и аэробных микроорганизмов в уретре до и после проведения терапии НГУ доксициклином, однако выявленные различия не были статистически значимыми.

5.4 Оценка переносимости антибактериальной терапии у пациентов с уретритом

Частота развития нежелательных побочных реакций в результате применения антибактериальных препаратов у пациентов с уретритом представлена на Рисунке 9.

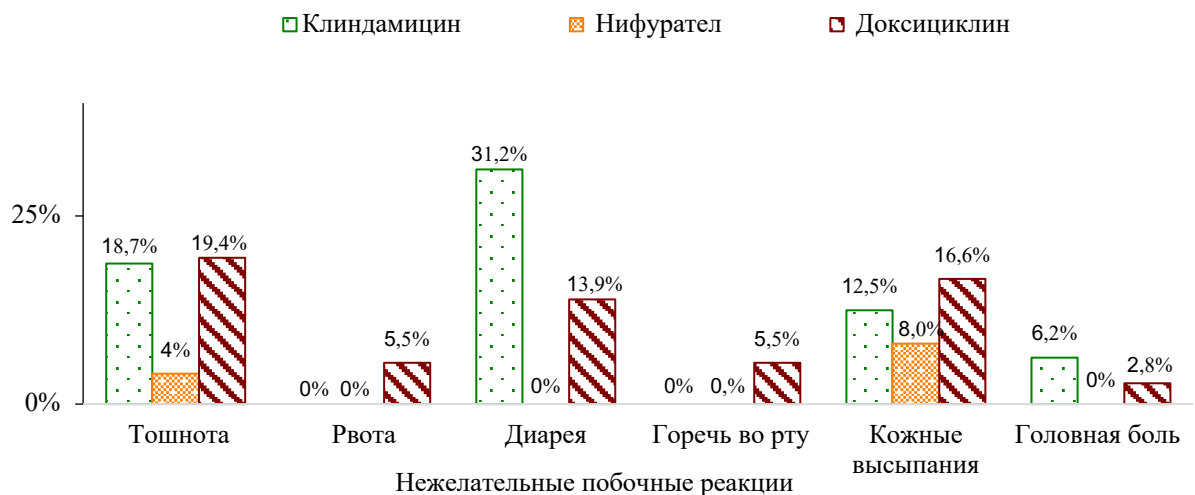


Рисунок 9 – Частота развития нежелательных побочных реакций в результате применения антибактериальных препаратов

Согласно данным, представленным на Рисунке 9, в большинстве случаев развитие нежелательных побочных реакций наблюдали со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Около 1/3 мужчин, получавших клиндамицин, сообщили о развитии диареи, которая у 3 (18,7%) сочеталась с тошнотой. Применение доксициклина наиболее часто сопровождалось развитием у пациентов тошноты и диареи, которые отмечали 7 (19,4%) и 5 (13,9%) пациентов подгруппы 1Б соответственно. У 2 (5,5%) пациентов после применения доксициклина развилась рвота, и такое же количество пациентов предъявляли жалобы на появление горечи во рту в процессе приема этого препарата, при этом указанные побочные эффекты отсутствовали у пациентов подгруппы 1А, где пациенты получали клиндамицин и нифурател. Наименьшее количество побочных эффектов со стороны ЖКТ было отмечено у пациентов, после применения нифуратела: только у 1(4%) пациента было зафиксировано появление слабо выраженной тошноты, не потребовавшей отмены препарата.

Появление кожных высыпаний в процессе лечения отметили 2 (12,5%), 2 (8%) и 6 (16,6%) пациентов, получавших клиндамицин, нифурател и доксициклин соответственно. При этом 3 (8,3%) пациентов, принимавших доксициклин, отметили появление высыпаний в летний период, что могло быть связано с фотосенсибилизирующим эффектом препарата. Только по 1 пациенту, применявших клиндамицин (6,2%) и доксициклин (2,8%) на фоне проводимой терапии, отметили появление головной боли. В целом, несмотря на наличие нежелательных побочных реакций при проведении терапии у пациентов с НГУ в настоящем исследовании, случаев отмены антибактериальных препаратов зафиксировано не было. Основные результаты терапии пациентов с НГУ с применением алгоритма, основанного на эпидемиологическом подходе, отражены в статье [13].

Таким образом, в данном исследовании после проведения системной антибактериальной терапии наименьшее количество нежелательных побочных реакций было отмечено у пациентов с НГУ, получавших нифурател.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одной из самых значимых проблем в изучении НГУ у мужчин является установление этиологии его развития. Несмотря на то, что в последние десятилетия достигнуты значительные успехи в решении этой проблемы, благодаря разработке и внедрению в клиническую практику методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) для диагностики возбудителей урогенитальных инфекций, в настоящее время в 20–50% случаев установить этиологический фактор развития воспаления в уретре не представляется возможным [289]. Такие уретриты в литературе называют идиопатическими или «патоген-негативными». Они могут быть вызваны как причинами неинфекционного характера, так и ранее не идентифицированными микроорганизмами или инфекционными агентами, непризнанными в настоящее время в качестве этиологических. Между тем, очевидно, что от установления этиологического фактора заболевания напрямую зависит выбор адекватной этиотропной терапии и, соответственно, ее эффективность.

Согласно данным исследований, проведенным в последние годы с применением МАНК, показана возможность обмена микрофлорой между сексуальными партнерами, включая микроорганизмы, не относящиеся в настоящее время к ИППП. Кроме того, выявлена корреляция между составом микробиоты влагалища женщин и урогенитального биотопа их половых партнеров-мужчин, что с клинической точки зрения особенно важно при отклонениях от нормы [207, 178].

Одним из самых частых инфекционных заболеваний среди женщин репродуктивного возраста является БВ. Заболевание характеризуется дисбалансом влагалищной микрофлоры, при котором наблюдается увеличение количества и разнообразия облигатных и/или факультативных анаэробных бактерий (известных под общим названием БВ-ассоциированные бактерии) над лактобациллами, составляющими основу нормальной вагинальной микробиоты [204]. К БВ-ассоциированным микроорганизмам относят широкий спектр труднокультивируемых бактерий – *Megasphaera spp*, *Leptotrichia / Sneathia*, бактерии, принадлежащие к семейству *Clostridiales* и др., однако ключевая

этиопатогенетическая роль при БВ принадлежит *Gardnerella vaginalis* и ее наиболее частому ассоцианту – *Atopobium vaginae* [104, 206].

В настоящее время влияние анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов на развитие патологии репродуктивного тракта у женщин не вызывает сомнений, вместе с тем, их влияние на здоровье мужчин остается недостаточно изученным.

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, пациенты с идиопатическим НГУ подлежат эмпирической антибактериальной терапии антибиотиком из группы тетрациклинов [134]. Вместе с тем установлено, что такая тактика в 20–35% случаев оказывается неэффективной. В последнее время экспертами в области изучения урогенитальных инфекций особо отмечается необходимость воздерживаться, когда это возможно, от назначения эмпирической антибактериальной терапии в связи с вероятностью отсутствия чувствительности у неидентифицированных агентов к назначаемым антимикробным препаратам и потенциальным риском развития устойчивости микроорганизмов к антибиотикам [169]. Очевидно, что если микробиологическая причина развития уретрита определена, то и выбор противомикробного средства окажется целенаправленным.

Принимая во внимание вышеизложенное, **целью** настоящего исследования явилось создание алгоритма ведения мужчин с НГУ, обусловленного анаэробными БВ-ассоциированными микроорганизмами, в отношении которых, рекомендованные для эмпирической терапии НГУ антибиотики тетрациклиновой группы малоэффективны.

Задачами данного исследования явились: выявление возможных особенностей клинических проявлений НГУ, ассоциированного с анаэробными микроорганизмами у мужчин, специфики сексуального поведения и социально-демографических аспектов пациентов с таким уретритом, детальное изучение состава микробиоты уретры у мужчин в соответствии с биоценозом влагалища их половых партнеров, а также клиническая и микробиологическая оценка эффективности антибактериальной терапии НГУ, обусловленного БВ-ассоциированными микроорганизмами.

Решение поставленных задач может способствовать улучшению диагностики причин возникновения НГУ, сокращению доли НГУ с неустановленной этиологией и, как следствие, совершенствованию терапии уретрита, сделав ее в таких случаях целенаправленной и, следовательно, более эффективной, заменив назначение стандартной эмпирической антибактериальной терапии идиопатического уретрита.

6.1 Анализ причин обращения участников исследования

Дизайн настоящей работы предусматривал включение в исследование половых партнеров, при этом, учитывая структуру врачебного приема, инициаторами обращения в паре могли быть как мужчины, так и женщины, а среди возможных причин, побудивших пару обратиться к врачу, рассматривали наличие жалоб у мужчин, женщин, а также наличие жалоб у обоих партнеров. Детальный анализ причин обращения пары к врачу и показателей первичного обращения партнеров в паре позволил выявить, что в подгруппе мужчин с уретритом и ПБВ- (подгруппа 1Б) причиной обращения пары на прием к дерматовенерологу достоверно чаще являлось наличие жалоб у самих мужчин (49,0%), тогда как в подгруппе мужчин с уретритом и ПБВ+ (подгруппа 1А) причиной обращения пары чаще являлось наличие жалоб у женщин (55,8%), что более чем в 7 раз превышало этот показатель в подгруппе 1Б (7,8%) ($p < 0,0001$).

В соответствии с этими наблюдениями, в подгруппе 1А более чем в половине случаев (58,1%) инициаторами обращения на прием пары явились женщины, в то время как в подгруппе 1Б в значительной степени (84,3%) преобладала доля обращений, инициированных мужчинами ($p < 0,0001$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что единственной объективной возможностью выявления воспаления в уретре у мужчин подгруппы 1А более чем в половине случаев являлось обращение на прием их половых партнерш. Очевидно, это было связано, с одной стороны, с наличием жалоб у половых партнерш мужчин с уретритом, с другой стороны, с отсутствием или слабой выраженностью симптоматики уретрита у самих мужчин, что, вероятно, снижало возможность раннего распознавания мужчинами развития патологии в уретре и, как следствие,

негативно влияло на вероятность своевременного обращения с целью получения медицинской помощи. Такая особенность течения заболевания может способствовать хронизации воспалительного процесса в уретре с потенциальной возможностью уретрогенного распространения инфекции и риском развития осложнений в органах репродуктивного тракта у мужчин. Тем более, что в исследованиях последних лет показана не только возможность участия анаэробных бактерий, но и потенциально более тяжелое течение патологических процессов в придаточных половых железах у мужчин, обусловленных этими бактериями [255, 159]. Кроме того, нельзя исключить вероятность влияния подобного течения уретрита у мужчин на рецидивирование БВ у их половых партнерш-женщин.

Таким образом, примененный при анализе структуры обращения пациентов в паре эпидемиологический подход можно рассматривать как одну из эффективных мер своевременной диагностики идиопатического НГУ у мужчин, сопровождающегося отсутствием или слабо выраженной симптоматикой.

6.2 Особенности социально-демографической характеристики пациентов с НГУ

Анализируя данные социально-демографической характеристики участников исследования, можно заключить, что среди пациентов с уретритом и ПБВ+ (подгруппа 1А) доля мужчин, состоящих в браке, была достоверно ниже в сравнении не только с представителями контрольных подгрупп (2А и 2Б), но и в сравнении с пациентами с воспалением в уретре и ПБВ- (подгруппа 1Б) (41,9%, 49,0%, 46,2% и 76,1% в подгруппах 1А, 1Б, 2А и 2Б соответственно, $p < 0,01$). Кроме того, доля пациентов, принадлежащих к возрасту наибольшей сексуальной активности (от 18 до 30 лет), была более чем в 2 раза выше в подгруппе 1А, в сравнении с подгруппой 1Б (53,5% против 25,5%, $p < 0,01$).

Вместе с тем анализ социального статуса показал, что среди пациентов в клинических подгруппах не было выявлено статистически значимых различий в уровне образования, а также уровне ежемесячного дохода. Высшее образование

и соизмеримый ежемесячный доход имели приблизительно равное количество мужчин в клинических подгруппах ($p > 0,05$).

Согласно проведенным социологическим исследованиям, одной из тенденций современного мира является увеличение числа людей, не состоящих в браке по достижении соответствующего возраста [140]. При этом известно, что одинокие мужчины, как правило, более склонны к рискованному сексуальному поведению, чем мужчины, состоящие в браке. По мнению экспертов, семейный статус индивида оказывает существенное влияние на вероятность заражения ИППП. Так, в одной из недавних работ, посвященной сравнительной оценке значимости факторов риска опасного сексуального поведения в распространении сексуально-трансмиссивных инфекций, кризис брака и семьи, а также снижение приоритета семейных отношений вошли в пятерку наиболее значимых факторов, способствующих заражению и распространению ИППП [30].

Кроме того, факт более чем двукратного превышения доли мужчин, принадлежащих к возрасту наибольшей сексуальной активности в подгруппе пациентов с уретритом и ПБВ+ в сравнении с пациентами с воспалением в уретре и ПБВ- также может свидетельствовать о том, что НГУ у мужчин подгруппы 1А имеет характерные черты, свойственные сексуально-трансмиссивным заболеваниям. Действительно, согласно проведенным в США исследованиям, молодые люди в возрасте до 25 лет имеют наибольший потенциал приобретения и передачи ИППП и составляют приблизительно половину всех ежегодно зарегистрированных случаев ИППП в этой стране [250].

Также известно, что одним из факторов риска приобретения и передачи ИППП является более низкий образовательный и социально-экономический статус индивида, в то же время многие исследователи указывают на более высокое социальное положение и уровень образования у пациентов с НГУ в сравнении с ГУ [127]. Известно, что более высокий уровень образования, как правило, сопряжен с лучшей информированностью пациентов о причинах и возможных последствиях ИППП, более ответственным отношением к своему здоровью, а также с большим доверием к медицине. Выявленный приблизительно равный образовательный и социально-экономический статус пациентов подгрупп 1А, 1Б и здоровых мужчин

контрольных подгрупп свидетельствует об отсутствии влияния этих факторов на риск развития воспаления уретры у мужчин в настоящем исследовании, что не позволяет отличить по этим параметрам НГУ, ассоциированный с анаэробными микроорганизмами, от идиопатического НГУ.

6.3 Специфика сексуального поведения пациентов с НГУ

Значительная часть вопросов в специально разработанной в рамках данного исследования «Анкете пациента» была посвящена выявлению особенностей сексуального поведения респондентов. При анализе ответов респондентов на поставленные вопросы было установлено, что пациенты с воспалением в уретре (Группа 1) на момент участия в исследовании имели двух и более постоянных половых партнерш в 10 раз чаще, чем мужчины контрольной группы мужчин без уретрита (Группа 2) ($p < 0,005$). При этом статистически значимые различия по этому показателю прослеживали и среди респондентов внутри Группы 1. О такой особенности сексуального поведения пациенты подгруппы 1А заявляли более чем в 2,5 раза чаще, чем представители подгруппы 1Б (25,6% и 9,8% соответственно, $p < 0,005$).

Кроме того, пациенты с уретритом достоверно чаще имели двух и более сексуальных партнерш в течение последних 6 месяцев, предшествующих участию в исследовании, в сравнении со здоровыми мужчинами (53,2% и 30,5% пациентов Групп 1 и 2 соответственно, $p < 0,01$). При этом и по данному признаку Группа 1 была также гетерогенна. Склонность к полигамным отношениям в анамнезе достоверно чаще отмечали среди пациентов подгруппы 1А в сравнении с подгруппой 1Б (60,5% и 47,1% соответственно, $p < 0,05$).

Также обращает на себя внимание тот факт, что пациенты с воспалением в уретре, более чем в 4 раза чаще практиковали незащищенные аногенитальные контакты, чем здоровые мужчины (14,9% и 3,4% соответственно, $p < 0,05$), причем внутри Группы 1 отмечалось 3-х кратное увеличение частоты таких сексуальных контактов среди пациентов с уретритом и ПБВ- (подгруппа 1Б) в сравнении

с пациентами с воспалением в уретре и ПБВ+ (7,0% и 21,5% соответственно, $p < 0,05$).

Кроме того, представляют интерес выявленные при проведении клинического осмотра пациентов статистически значимые различия по наличию крайней плоти у мужчин в выделенных подгруппах мужчин с НГУ. Наименьшая доля мужчин, у которых крайняя плоть отсутствовала (7,1%), была выявлена в подгруппе пациентов с воспалением в уретре и ПБВ+ (подгруппа 1А), тогда как в подгруппе здоровых мужчин, половые партнерши которых также страдали БВ (подгруппа 2А), напротив, была отмечена наибольшая доля пациентов с циркумцизией (46,2%) ($p < 0,005$ для разницы между 1А и 2А)

Вместе с тем, в ходе анализа данных «Анкет пациентов» не было выявлено статистически значимых различий в таких показателях, как наличие ИППП в анамнезе, наличие случайных половых связей, а также раннее начало сексуальной жизни не только внутри группы пациентов с уретритом, но и среди пациентов с уретритом в сравнении с мужчинами контрольной группы.

Работы, посвященные изучению факторов, влияющих на вероятность инфицирования ИППП, показывают, что увеличение количества сексуальных партнеров является одним из ключевых факторов риска возникновения и развития этой категории инфекций [140, 36]. Кроме того, известно, что увеличение количества сексуальных партнеров характерно для лиц более молодого возраста. Так, по данным Mercer С.Н. et al. (2013), двух и более сексуальных партнерш в течение года имели 15% мужчин в возрасте от 18 до 74 лет, тогда как среди мужчин в возрасте от 18 до 25 лет этот показатель был выше более, чем в 2 раза, и составил 34% [196].

Таким образом, данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствующие о том, что для пациентов с НГУ и ПБВ+ (подгруппа 1А) характерно более частое одновременное наличие двух и более постоянных половых партнеров, большее количество сексуальных партнеров в анамнезе за 6 месяцев, предшествующих участию в исследовании, а также более молодой возраст пациентов, могут быть расценены, как факторы, характерные для сексуально-

трансмиссивных инфекций, что приближает НГУ у пациентов подгруппы 1А к показателям, свойственным ИППП.

В литературе, посвященной изучению проблемы БВ, есть указания на то, что заболеваемость БВ ассоциирована со сменой полового партнера [246, 56], а также с увеличением количества половых партнеров [100], вместе с тем, наличие постоянного сексуального партнера, по мнению специалистов, повышает риск развития **рецидива** БВ у женщин [57]. В этой связи можно предположить, что для женщины при незащищенных половых контактах в паре наличие у ее полового партнера других сексуальных партнерш может быть фактором, способствующим обмену микрофлорой не только с самим партнером, но и с другими его половыми партнершами, что отчасти может быть отождествлено с наличием у женщины нескольких сексуальных партнеров. При этом нельзя исключить, что такие особенности сексуального поведения могут способствовать как развитию БВ, так и его рецидивированию.

Исследования, проведенные в последние годы с применением МАНК, показали, что микроорганизмы, ассоциированные с БВ у женщин, могут входить как в состав уретральной микробиоты, так и микробиоты венечной борозды у мужчин [208, 178, 307], при этом было выявлено, что у мужчин с сохраненной крайней плотью, в сравнении с мужчинами с циркумцизией, микробиота венечной борозды обладала большей гетерогенностью с преобладанием анаэробных микроорганизмов и присутствовала в этом локусе в большей концентрации [225, 179]. В этой связи данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствующие о наибольшем количестве мужчин без циркумцизии в подгруппе 1А, могут указывать на то, что сохраненная крайняя плоть способствует повышению концентрации анаэробной микрофлоры в составе микробиоты препуциального мешка у этих пациентов и, как следствие, повышает вероятность проникновения (аутоиннокуляции) этой микрофлоры в дистальный отдел уретры с потенциальной возможностью развития воспаления в этой области. Напротив, отсутствие крайней плоти, которое обнаружили, приблизительно, у половины мужчин, принадлежащих к подгруппе 2А, могло явиться фактором, снижающим возможность колонизации уретры анаэробными БВ-

ассоциированными микроорганизмами и развитию уретрита у пациентов этой подгруппы, несмотря на позитивный БВ-статус их половых партнеров.

Исследования последних лет, посвященные изучению микробиома человека, показали, что из всех биотопов человеческого организма гастроинтестинальный биотоп имеет один из самых высоких показателей плотности и разнообразия микроорганизмов [41]. При этом обращает на себя внимание факт постепенного увеличения этих показателей по ходу кишечника, которые достигают максимальных значений в толстой кишке [20]. В этой связи выявленные в ходе проведения настоящего исследования статически значимые различия ($p < 0,05$), свидетельствующие об увеличении частоты незащищенных аногенитальных контактов у пациентов с уретритом в сравнении с контрольной группой могут быть аргументом в пользу возможной этиопатогенетической роли сапрофитных и условно-патогенных микроорганизмов гастроинтестинального биотопа в развитии уретрита у мужчин в настоящем исследовании, особенно в подгруппе 1Б, учитывая выявленное статистически достоверное ($p < 0,05$) 3-х кратное превышение частоты незащищенных аногенитальных сексуальных контактов у пациентов этой подгруппы в сравнении с представителями подгруппы 1А.

6.4 Клинические особенности НГУ у пациентов в выделенных подгруппах

После разделения мужчин с воспалением уретры на две подгруппы (1А и 1Б) на основании эпидемиологических данных, полученных при обследовании их половых партнеров на наличие или отсутствие БВ, была выдвинута гипотеза об анаэробной этиологии уретрита у пациентов, чьи половые партнерши страдали БВ (подгруппа 1А), с учетом возможности обмена микрофлорой между партнерами при половых контактах и преобладании анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов в вагинальном биотопе половых партнерш мужчин этой подгруппы.

Принимая во внимание данное предположение, был проведен анализ особенностей клинического течения НГУ у мужчин в подгруппах. С этой целью была выполнена сравнительная оценка клинических симптомов и признаков уретрита, с использованием данных, полученных при заполнении «Анкеты

пациента», объективном осмотре, а также при проведении лабораторной диагностики (оценке выраженности воспалительной реакции в уретре у мужчин с НГУ при микроскопическом исследовании мазка из уретры / осадка ППМ).

При проведении детального анализа субъективных симптомов уретрита были выявлены следующие особенности, характерные для пациентов подгруппы 1А в отличие от пациентов подгруппы 1Б:

- достоверно более частое отсутствие жалоб на наличие выделений из уретры (65,1% против 43,1%, $p < 0,05$);
- достоверно более редкое присутствие обильных уретральных выделений (2,3% против 13,7%, $p < 0,05$);
- более редкое присутствие зуда в уретре (18,6% против 29,4%, $p > 0,05$);
- достоверно более редкие жалобы на жжение в мочеиспускательном канале (11,6% против 32,0%, $p < 0,05$);
- достоверно более редкие симптомы дизурии (2,3% против 31,4%, $p < 0,01$), а также более редкие жалобы на наличие боли, дискомфорта в нижней части живота / мошонке (7,0% против 17,6%, $p < 0,01$).

Анализ объективных признаков уретрита, выявленных при проведении клинического осмотра пациентов, позволил установить следующие характерные черты воспаления уретры у пациентов подгруппы 1А в сравнении с подгруппой 1Б:

- достоверно более частое присутствие слизистых выделений из уретры (55,8% против 33,3%, $p < 0,05$);
- более редкое присутствие слизисто-гнойных (32,5% против 49,0%, $p > 0,05$) и гнойных уретральных выделений (9,3% против 15,6%, $p > 0,05$);
- достоверно большая частота выявления выделений из уретры в скудном количестве (58,1% против 29,4%, $p < 0,01$) и меньшая частота выявления обильных уретральных выделений (2,3% против 21,5%, $p < 0,01$);
- меньшая частота выявления гиперемии области наружного отверстия мочеиспускательного канала (69,7% против 80,3%, $p > 0,05$), а также отека этой области (20,9% против 37,2%, $p > 0,05$).

Известно, что основными клиническими симптомами воспаления слизистой оболочки мочеиспускательного канала являются выделения из наружного

отверстия мочеиспускательного канала, дизурия, а также жжение и зуд в уретре. Между тем, в клинической практике в ряде случаев эти симптомы могут быть слабо выражены, а нередко и вовсе отсутствовать. По мнению большинства экспертов, более объективными критериями диагностики уретрита являются данные микроскопического исследования мазка из уретры и/или осадка ППМ.

При анализе данных микроскопического исследования уретрального мазка и осадка ППМ, полученных в ходе проведения настоящего исследования, было установлено, что у пациентов подгруппы 1А слабовыраженное воспаление в уретре (количество ПМЯЛ от 5 до 20 в мазке из уретры и от 10 до 40 в осадке ППМ) диагностировали достоверно чаще в сравнении с мужчинами подгруппы 1Б (72,0% против 43,1%, $p < 0,01$).

Таким образом, результаты анализа клинических данных, полученных в ходе проведения исследования, выявили, что характерными отличительными признаками уретрита в клинической подгруппе пациентов, выделенной на основании эпидемиологических данных, свидетельствующих о наличии у их половых партнерш БВ (подгруппа 1А), являются относительно низкая степень выраженности воспаления в уретре, а также скудость клинических симптомов и признаков заболевания (Таблица 23). Выявленные особенности клинического течения уретрита отражены в разработанных Методических рекомендациях [29].

Таблица 23 – Особенности клинического течения НГУ у пациентов в клинических подгруппах

Признак		Подгруппа 1А	Подгруппа 1Б
Субъективные клинические симптомы	характер выделений из уретры	чаще прозрачные	чаще мутные
	количество выделений из уретры*	+ / ++	++ / +++
	зуд в уретре*	+	++
	жжение в уретре*	+	++
	дизурия*	+	++
	боль / дискомфорт в нижней части живота / мошонке*	+	++

Продолжение Таблицы 23

	характер уретральных выделений	Слизистые или слизисто-гнойные	Слизисто-гнойные или гнойные
Объективные признаки уретрита	интенсивность уретральных выделений*	+ / ++	++ / +++
	гиперемия и/или отечность области наружного отверстия мочеиспускательного канала*	+	++
Лабораторные признаки уретрита	выраженность лейкоцитарной реакции при проведении микроскопического исследования уретрального мазка / осадка ППМ*	+	++
*Степень выраженности признака: + - слабая ++ - умеренная +++ - выраженная			

Отмеченный в ходе проведения анализа клинических данных факт того, что у пациентов подгруппы 1А значительно реже присутствовали симптомы дизурии, а также боль и дискомфорт в нижней части живота / мошонке, может свидетельствовать о том, что анаэробные БВ-ассоциированные микроорганизмы обладают менее агрессивным потенциалом, чем аэробные в плане развития воспалительной реакции, а процесс, вызванный анаэробами, как правило, локализуется преимущественно в дистальном отделе мужской уретры, поскольку, по мнению специалистов, дизурия часто ассоциирована с распространением воспалительного процесса за наружный сфинктер уретры, с поражением заднего отдела, а жалобы на боли в нижней части живота и мошонке могут быть связаны с уретрогенным распространением инфекции с вовлечением в патологический процесс придаточных половых желез [22].

Анализ данных микроскопического исследования уретрального мазка и осадка ППМ, полученных при проведении настоящего исследования, показал достоверно меньшую выраженность лейкоцитарной реакции слизистой оболочки мочеиспускательного канала у мужчин с уретритом, половые партнерши которых имели позитивный БВ-статус, в сравнении с пациентами с воспалением в уретре и негативным БВ-статусом половых партнерш, что коррелирует с представленными выше, менее выраженными клиническими проявлениями уретрита у этих пациентов. Оценивая выраженность лейкоцитарной реакции при микроскопическом исследовании уретрального мазка и осадка ППМ, можно провести параллель, между влиянием анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов на слизистую оболочку уретры у мужчин и влагалища женщин. Известно, что БВ у женщин не сопровождается повышением количества ПМЯЛ во влагалищном мазке [43]. Возможно, этим можно объяснить значительно менее выраженную воспалительную реакцию, вызванную анаэробными БВ-ассоциированными микроорганизмами и у мужчин. Однако, с другой стороны, сам факт отклонения от нормативных показателей количества ПМЯЛ в уретре у мужчин в ситуации, когда во влагалище у женщин присутствие тех же бактерий не влечет за собой развитие лейкоцитарной реакции, представляет значительный интерес и требует дальнейшего осмысления.

6.5 Результаты терапии пациентов с НГУ

В настоящем исследовании терапию мужчин с НГУ проводили согласно принципам, описанным в главе «Материалы и методы исследования».

Дизайн настоящей работы предусматривал исключение у всех участников исследования «признанных» патогенов, относящихся к ИППП на начальном этапе ее проведения. При этом дополнительный детальный анализ состава уретральной микробиоты у пациентов был проведен ретроспективно. Таким образом, к моменту назначения терапии определенный этиологический фактор развития воспаления уретры не был установлен, и в соответствии с существующей в литературе терминологии, уретрит у пациентов с НГУ расценивали, как идиопатический.

Согласно действующим клиническим рекомендациям, терапией первой линии для лечения пациентов с НГУ с неустановленной этиологией развития является назначение доксициклина [134]. Широкий спектр антимикробного действия препарата, а также его активность в отношении *C. trachomatis* и *M. genitalium* (наиболее частых этиологических факторов развития НГУ) являются основанием для такого выбора. Однако следует отметить, что такой подход в антимикробной терапии идиопатического уретрита является **эмпирическим**.

Между тем, в настоящем исследовании, при выборе антибактериальной терапии пациентов с уретритом был реализован эпидемиологический подход с использованием полученных данных о состоянии вагинальной микробиоты половых партнерш мужчин с уретритом (наличие или отсутствие у них БВ). При этом, с учетом возможности обмена микрофлорой между сексуальными партнерами при половых контактах, показанную в ряде работ с применением МАНК, была предположена возможная этиопатогенетическую роль анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов в развитии уретрита у пациентов подгруппы 1А, принимая во внимание наличие БВ у их половых партнерш. В соответствии с выдвинутой гипотезой, для лечения уретрита у пациентов подгруппы 1А назначали препараты, эффективные при лечении БВ- клиндамицин или нифурател. Данные препараты были выбраны в связи с тем, что их применяют в терапии БВ у женщин, а также, учитывая их высокую активность не только в отношении *G. vaginalis*, которая в настоящее время рассматривается в качестве основного этиологического агента в развитии БВ, но и *A. vaginae*, как самого частого ассоцианта *G. vaginalis* в составе биопленки при БВ [286, 265]. Пациенты с уретритом и негативным БВ-статусом половых партнерш подлежали эмпирическому лечению доксициклином в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по лечению НГУ.

Оценка клинических симптомов и признаков воспаления в уретре у пациентов с анаэробным уретритом в результате проведенной антибактериальной терапии клиндамицином и нифурателом показала наличие положительной динамики субъективных симптомов уретрита у всех пациентов, у которых они изначально присутствовали. Только один пациент, принимавший

нифурател, отметил сохранение выделений из уретры к моменту окончания терапии, однако, учитывая трансформацию выделений из умеренных мутных до проведения терапии в скудные слизистые после ее окончания, данную динамику также расценивали, как позитивную.

Оценка изменений объективных признаков воспаления уретры у пациентов с анаэробным уретритом показала, что после применения клиндамицина положительную динамику изменений уретральных выделений отмечали у 86,7% ($p < 0,005$) пациентов, а исчезновение таких объективных симптомов уретрита, как гиперемия и отечность области наружного отверстия мочеиспускательного канала соответственно у 90,9% ($p < 0,005$) и 100% ($p > 0,05$) пациентов. После применения нифуратела были получены сходные показатели: у 84,0% пациентов ($p < 0,0001$) отметили исчезновение уретральных выделений, при этом у 100% пациентов наблюдали положительную динамику в части исчезновении гиперемии и отечности области наружного отверстия мочеиспускательного канала, которые были также статистически значимыми ($p < 0,0005$ и $p < 0,05$ соответственно).

Динамика изменений субъективных симптомов уретрита после применения в качестве антибактериальной терапии доксициклина оказалась менее выраженной. Позитивную динамику уретральных выделений отметили только 81,0% ($p < 0,005$), зуда в уретре 90,9% ($p > 0,05$), жжения в уретре 83,3% ($p < 0,05$) пациентов, принимавших этот препарат. Также о сохранении симптомов дизурии и боли / дискомфорта в нижней части живота, сообщили 9,1% ($p < 0,005$) и 14,3% ($p < 0,05$) пациентов соответственно.

Кроме того, клинический осмотр пациентов, получавших терапию доксициклином, также показал менее выраженную динамику изменений объективных признаков уретрита. Положительная динамика изменений показателя наличия выделений из уретры была отмечена только у 77,1% пациентов ($p < 0,0001$), гиперемии области наружного отверстия мочеиспускательного канала у 85,2% ($p < 0,0001$) пациентов, отечности этой области у 92,3% ($p < 0,01$) мужчин, получавших доксициклин.

Оценка динамики изменений субъективных и объективных признаков воспаления уретры, безусловно, является важной составляющей анализа

эффективности проведенной антибактериальной терапии НГУ, однако основным критерием эффективности лечения являлась оценка динамики лабораторных данных, полученных при микроскопическом исследовании уретрального мазка, окрашенного по Граму, и/или осадка ППМ.

В подгруппе пациентов с уретритом и ПБВ+ (подгруппа 1А) снижение количества ПМЯЛ до нормативного уровня отмечали у 81,3% ($p < 0,001$) и 84,0% ($p < 0,0001$) пациентов, принимавших клиндамицин и нифурател соответственно. Тогда как нормализация количества ПМЯЛ была достигнута только у 75% ($p < 0,0001$) пациентов с НГУ и ПБВ- (подгруппа 1Б), получавших терапию доксициклином.

Таким образом, в настоящем исследовании терапия пациентов уретритом подгруппы 1А клиндамицином и нифурателом показала высокую эффективность как с учетом динамики изменений клинических симптомов и признаков уретрита, так и лабораторных данных, полученных при микроскопии уретрального мазка, окрашенного по Граму, и/или ППМ, что свидетельствует о корреляции клинической и лабораторной оценок результатов проведенной терапии.

Известно, что одним из факторов, свидетельствующих о возможной этиологической роли тех или иных микроорганизмов в развитии патологических процессов, является клиническая эффективность антимикробной терапии, направленная на эрадикацию или снижение количественных показателей присутствия этих микроорганизмов. В этой связи более высокая терапевтическая эффективность антибактериальных препаратов, выбранных для терапии уретрита у пациентов подгруппы 1А, с учетом полученных эпидемиологических данных, свидетельствовала о справедливости выдвинутой гипотезы об этиопатогенетической роли анаэробных БВ-ассоциированных бактерий в развитии воспаления уретры у мужчин.

6.6 Анализ переносимости антибактериальной терапии пациентов с НГУ

Оценка частоты развития нежелательных побочных реакций в результате проведенной терапии пациентов с НГУ показала, что наибольшее количество побочных эффектов при применении антибактериальных препаратов наблюдали со

стороны ЖКТ. Наиболее частыми жалобами со стороны пищеварительной системы явились жалобы на развитие диареи и тошноты. Развитие диареи отмечали 31,2% и 13,9%, а тошноту 18,7% и 19,4% пациентов, получавших клиндамицин и доксициклин, соответственно.

Следует отметить, что наименьшее количество жалоб со стороны ЖКТ было зафиксировано у пациентов, получавших нифурател. Только один из пациентов, принимавших этот препарат, отметил появление слабовыраженной тошноты, при этом развитие диареи не наблюдалось ни у одного из них. Нежелательные побочные реакции со стороны кожных покровов чаще всего отмечали у пациентов при применении доксициклина в летнее время, что могло быть связано с характерным для данного препарата фотосенсибилизирующим эффектом. Развитие других нежелательных побочных реакций, выявленных при проведении терапии (головной боли, горечи во рту) наблюдали значительно реже. В целом, все отмеченные неблагоприятные лекарственные реакции не требовали отмены препаратов с учетом короткой продолжительности курса антибактериальной терапии и купировались самостоятельно после завершения лечения.

В настоящее время антибактериальная терапия остается основным методом лечения пациентов с НГУ. Однако применение антибактериальных препаратов может приводить к качественным и количественным сдвигам соотношений представителей кишечной микробиоты, с развитием антибиотикозависимых дисбиозов, которые в ряде случаев имеют серьезные последствия [21]. Одним из возможных вариантов клинических проявлений дисбиоза кишечника является антибиотик-ассоциированная диарея (ААД), которая развивается, по разным данным, у 5–39% пациентов, получающих антибиотики [28, 4]. Причиной развития данного синдрома является подавление антибактериальными препаратами облигатной микрофлоры толстой кишки, представленной преимущественно лакто- и бифидобактериями [37], и последующее доминирование патогенных и условно-патогенных бактерий, устойчивых к действию применяемых антибиотиков [7].

По мнению специалистов, развитие неблагоприятных побочных реакций при проведении лечения может приводить к снижению приверженности пациентов к назначенной терапии, пропускам приема препаратов или прекращению их

применения, что в конечном итоге может привести к снижению эффективности лечения и способствовать развитию резистентности бактерий к назначенным антибактериальным препаратам [7].

В настоящем исследовании минимальное количество нежелательных побочных реакций было зафиксировано у пациентов, получавших в качестве антибактериальной терапии нитрофурановый антибиотик – нифурател. Это связано с отсутствием влияния данного препарата на лактобактерии, которые являются одним из основных представителей доминантной микрофлоры кишечника, а также низким токсикологическим профилем нифуратела [193].

Полученные в ходе проведения лечения данные, в совокупности с результатами анализа динамики клинических проявлений и данных лабораторного обследования пациентов с НГУ, позволяют сделать заключение о высокой клинической и микробиологической эффективности клиндамицина и нифуратела в лечении НГУ, ассоциированного с анаэробными микроорганизмами у мужчин, а при использовании нифуратела – и о высоком профиле безопасности терапии.

6.7 Ретроспективная оценка состава микробиоты уретры пациентов в выделенных клинических подгруппах

В процессе проведения настоящего исследования были выявлены особенности социально-демографической характеристики пациентов подгруппы 1А, специфика их сексуального поведения, особенности клинического течения уретрита, а также дана клиническая оценка эффективности терапии пациентов с идиопатическим уретритом с учетом специфического эпидемиологического аспекта заболевания – наличия БВ у их половых партнеров. В совокупности все полученные данные позволили предположить существование отдельной формы уретрита, допуская возможность выделения уретрита, вызванного анаэробными микроорганизмами, из числа НГУ, где предполагается, что этиология развития процесса не установлена. Несомненно то, что ключевым условием для выделения данной формы уретрита является установление прямой причастности к развитию воспалительного процесса в уретре анаэробных БВ-ассоциированных

микроорганизмов. С этой целью ретроспективно был проведен детальный сравнительный анализ состава микробиоты уретры у пациентов в клинических подгруппах, при этом особое внимание уделили подгруппе пациентов с уретритом, половые партнерши которых имели позитивный БВ-статус (подгруппа 1А).

При анализе частоты выявления включенных в настоящее исследование микроорганизмов в уретре у мужчин в выделенных клинических подгруппах были выявлены следующие особенности, характерные для пациентов подгруппы 1А:

- частота выявления анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов была достоверно выше в подгруппе 1А не только в сравнении с контрольными подгруппами, но и с подгруппой 1Б ($p < 0,0001$ для *G. vaginalis*, *A. vaginae*, $p < 0,005$ для *Leptotrichia / Sneathia spp.*, *Megasphaera spp.* и *BVAB2*);

- в подгруппе 1А единственным представителем анаэробных микроорганизмов, выявленным вне комбинации с другими БВ-ассоциированными бактериями, явилась *G. vaginalis*. Самостоятельное присутствие этой бактерии было отмечено у 16,3% пациентов этой подгруппы. Остальные представители исследуемых анаэробных микроорганизмов присутствовали в уретре у мужчин подгруппы 1А только в комбинации между собой и с *G. vaginalis*, которую выявляли в 87,5%–100% таких сочетаний;

- частота выявления *C. albicans* была выше у пациентов подгруппы 1А в сравнении с подгруппами 1Б, 2А, 2Б (11,63%, 5,88%, 7,69% и 0,0% соответственно), в то же время доля пациентов, у которых этот микроорганизм был выявлен, была выше у здоровых пациентов подгруппы 2А в сравнении с мужчинами с уретритом подгруппы 1Б, однако выявленные различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$);

- в подгруппе 1А *U. urealyticum* выявляли достоверно чаще в сравнении не только с контрольными подгруппами 2А и 2Б, но и с пациентами с уретритом подгруппы 1Б (16,28%, 0,0%, 0,0% и 5,28% соответственно, $p < 0,05$). Доля пациентов, у которых были выявлены *U. parvum* и *M. hominis*, была также больше в подгруппе 1А, однако *U. parvum* идентифицировали в уретре у мужчин всех клинических подгрупп, включая контрольные, тогда как *M. hominis* – только

в подгруппах пациентов с уретритом, хотя эти различия не были достоверными ($p > 0,05$);

- не было выявлено статистически значимых различий в частоте выявления аэробных бактерий у пациентов подгруппы 1А в сравнении с выявлением этих микроорганизмов в остальных подгруппах. Полученные данные были примерно сопоставимы в подгруппах, при этом частота выявления *Streptococcus spp.* была даже выше в контрольной подгруппе 2А в сравнении с пациентами с уретритом подгруппы 1А (76,74% и 84,62% соответственно, $p > 0,05$).

Таким образом, оценка микробиоты уретры у пациентов в клинических подгруппах показала, что анаэробные БВ-ассоциированные бактерии входили в состав уретральной микробиоты всех четырех клинических подгрупп пациентов. Однако у пациентов с воспалением уретры и ПБВ+ (подгруппа 1А) данные бактерии выявляли достоверно чаще в сравнении не только с мужчинами контрольных подгрупп 2А и 2Б, но и с пациентами с уретритом и негативным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1Б). Далее в порядке ранжирования по убыванию частоты выявления анаэробных бактерий следовали представители контрольной подгруппы 2А, состоявшей из мужчин, чьи половые партнерши имели позитивный БВ-статус, пациенты с воспалением уретры и негативным БВ-статусом половых партнерш подгруппы 1Б и представители контрольной подгруппы 2Б. Эти наблюдения дают основания рассматривать анаэробные БВ-ассоциированные бактерии в качестве самостоятельных этиологических факторов развития воспаления слизистой оболочки мочеиспускательного канала у пациентов подгруппы 1А. В то же время отмечено, что большинство из вышеуказанных микроорганизмов выявляли достоверно чаще у здоровых мужчин контрольной подгруппы 2А в сравнении с пациентами с воспалением уретры подгруппы 1Б. Этот факт может свидетельствовать об отсутствии облигатной этиологической роли анаэробных БВ-ассоциированных бактерий в развитии уретрита.

Необходимо отметить, что большинство из исследуемых анаэробных микроорганизмов присутствовали в уретре только в комбинации с другими представителями анаэробной микрофлоры. Принимая во внимание тот факт, что самым частым ассоциантом в таких комбинациях являлась *G. vaginalis*, которую

выявляли в 87,5%–100% случаев, а также факт того, что эта бактерия была единственным представителем анаэробной микрофлоры при уретрите, выявленной в качестве моноинфекции, в отсутствие сочетания с другими анаэробными микроорганизмами имеются основания предположить ведущую этиопатогенетическую роль *G. vaginalis* в развитии уретрита у мужчин этой подгруппы. Вероятно, другие БВ-ассоциированные микроорганизмы оказывали второстепенное влияние на развитие воспаления в уретре и проявляли свои патогенные свойства только в ассоциации с *G. vaginalis*.

Также представляют интерес данные, полученные при сравнительном анализе состава микробиоты уретры мужчин и влагалища их половых партнерш-женщин, который был проведен с целью определения доли совпадения микробиоценозов урогенитальных трактов половых партнеров по видовому составу. Данный анализ показал, что из всех микроорганизмов, включенных в исследование, наиболее высокие показатели взаимного соответствия микроорганизмов у половых партнеров с высоким уровнем достоверности ($p < 0,001$) были характерны для ключевых БВ-ассоциированных бактерий – *G. vaginalis* и *A. vaginae* (доля совпадения присутствия данных микроорганизмов в парах составила 83,6% и 82,1% соответственно), а также для генитальных микоплазм – *U. urealyticum*, *U. parvum* и *M. hominis*, взаимное соответствие выявления этих микроорганизмов у половых партнеров отмечали в 70,0%, 70,8% и 66,6% пар соответственно, при этом достоверные различия были выявлены только для *U. parvum* ($p \leq 0,001$).

По наблюдениям специалистов, большинство случаев колонизации урогенитального тракта генитальными микоплазмами происходит при сексуальных контактах и коррелирует с количеством половых партнеров [139, 270], что характерно для сексуально-трансмиссивных инфекций. Кроме того, в ряде исследований было показано, что инфекционный вариант *G. vaginalis* представляет собой полимикробную биопленку, в которой основным компонентом является сама бактерия, а ее самым частым ассоциантом – *A. vaginae*, которая практически всегда сопровождает *G. vaginalis* при БВ [264, 128]. В этой связи выявленные приблизительно равные высокие показатели взаимного соответствия присутствия

G. vaginalis и *A. vaginae* в уретральном биотопе у мужчин и влагалищном биотопе их половых партнеров, даже превышающие аналогичные показатели для генитальных микоплазм, могут свидетельствовать о межвидовом взаимодействии микроорганизмов, возможно, в составе полимикробных сообществ, и являться аргументом в пользу гипотезы о сексуально-трансмиссивном характере передачи этих микроорганизмов и теории формирования биопленки в этиопатогенезе развития не только БВ у женщин, но и, возможно, уретрита у мужчин.

Учитывая данные молекулярно-биологической диагностики, которые показали, что кроме анаэробных бактерий в уретре у пациентов подгруппы 1А был обнаружен и ряд других микроорганизмов, необходимо оценить и их потенциальную этиопатогенетическую роль в развитии воспаления в уретре у представителей данной подгруппы.

Рассматривая роль дрожжевых грибов в развитии уретрита у пациентов подгруппы 1А, можно отметить тот факт, что с одной стороны, обнаружение *C. albicans* с наибольшей частотой в уретре у пациентов этой подгруппы, в сравнении с представителями остальных клинических подгрупп, указывает на возможное участие этого микроорганизма в развитии уретрита, что коррелирует с отдельными литературными данными [103, 134], свидетельствующими о возможности развития воспаления в уретре, обусловленным *Candida spp.*, при повышении концентрации микроорганизма в локусе [254, 239]. Однако, с другой стороны, полученные данные, указывающие на отсутствие статистической значимости выявленных различий, более высокую частоту выявления *C. albicans* у здоровых мужчин подгруппы 2А в сравнении с пациентами с уретритом подгруппы 1Б, сводят вероятную самостоятельную причастность *C. albicans* к развитию уретрита у пациентов подгруппы 1А к минимуму.

В уретре у пациентов подгруппы 1А также были выявлены все три включенные в настоящее исследование представителя генитальных микоплазм – *U. parvum*, *U. urealyticum* и *M. hominis*.

Приблизительно равная частота выявления *U. parvum* у мужчин подгруппы 1А и представителей контрольной подгруппы 2А, в которой данный микроорганизм был идентифицирован даже чаще, чем у пациентов с уретритом

подгруппы 1Б, делают возможную этиопатогенетическую роль *U. parvum* в развитии воспаления в уретре у пациентов подгруппы 1А маловероятной.

Факт присутствия *U. urealyticum* и *M. hominis* исключительно в уретре у пациентов с уретритом, а также более высокая частота выявления этих бактерий в уретре у пациентов подгруппы 1А в сравнении с представителями подгруппы 1Б можно рассматривать в качестве значимых аргументов в пользу возможной причастности этих бактерий к воспалению слизистой оболочки мочеиспускательного канала у пациентов данной подгруппы. Однако необходимо отметить, что выявленные в показателях присутствия данных бактерий различия, были статистически значимыми только для *U. urealyticum* ($p < 0,05$), тогда как для *M. hominis* статистическая значимость выявленных различий отсутствовала ($p > 0,05$). Это обстоятельство делает роль последней в развитии уретрита у пациентов подгруппы 1А не столь очевидной.

Полученные в ходе проведения исследования сведения, коррелируют с имеющимися литературными данными, свидетельствующими о том, что оба биовара уреаплазм могут присутствовать как у пациентов с воспалением в уретре, так и у здоровых мужчин [139], при этом популяционная распространенность *U. parvum* превышает таковую для *U. urealyticum*, поскольку *U. parvum* обнаруживают чаще у здоровых мужчин, чем у пациентов с уретритом, в сравнении с *U. Urealyticu* [304, 106]. По мнению большинства экспертов, присутствие *U. parvum* в уретре у мужчин не ассоциировано с НГУ, тогда как развитие уретрита, связанного с *U. urealyticum*, может наблюдаться в 3–11% случаев и зависит от количественных показателей присутствия бактерии в локусе [86, 260].

Данные литературы, посвященные изучению роли *M. hominis* в развитии НГУ у мужчин, свидетельствуют об отсутствии доказанной связи между присутствием данного микроорганизма и воспалением уретры у мужчин [275, 47, 280]. Однако в ряде работ показана ассоциация между присутствием *M. hominis* и развитием БВ у женщин [270, 235]. В работе Сох С. et al. (2016) выявлен синергизм между *M. hominis* и ключевой при БВ бактерией *G. vaginalis*, который выражался в значительном увеличении случаев коинфекции этих бактерий у пациенток с БВ в сравнении со здоровыми женщинами, а также в положительной корреляции

между концентрациями *M. hominis* и *G. vaginalis* при БВ [81]. Эти наблюдения могут служить объяснением данных, полученных в ходе проведения настоящего исследования. Увеличение частоты выявления *M. hominis* у мужчин подгруппы 1А, с большой вероятностью связано с позитивным БВ-статусом их половых партнеров и возможностью обмена микрофлорой между сексуальными партнерами, а также синергизмом между *M. hominis* и анаэробными БВ-ассоциированными микроорганизмами, которые выявляли у пациентов этой подгруппы со значительно большей частотой в сравнении с представителями других клинических подгрупп.

Этиологическая роль различных условно-патогенных и сапрофитных микроорганизмов в развитии НГУ у мужчин остается предметом дискуссий. С одной стороны, высокие количественные показатели присутствия этих микроорганизмов могут наблюдаться при воспалении в уретре у мужчин, с другой стороны, нередко сходные показатели выявляются и у мужчин без признаков воспаления в уретре. По мнению экспертов, некоторые представители условно-патогенной микрофлоры при определенных обстоятельствах могут выступать в качестве этиологических факторов развития уретрита, однако они также могут поддерживать воспалительный процесс, инициированный другими факторами [9].

При проведении настоящего исследования в уретре у пациентов подгруппы 1А также были выявлены различные сочетания условно-патогенных аэробных бактерий – *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, а также бактерий, принадлежащих к семейству *Enterobacteriaceae*. Однако сопоставимые, а в ряде случаев и более высокие показатели частоты выявления этих микроорганизмов в подгруппах здоровых мужчин в сравнении с пациентами с уретритом, а также отсутствие статистически значимых различий этого показателя среди пациентов в выделенных подгруппах, являются убедительным аргументом, свидетельствующим против рассмотрения этиологической роли вышеуказанных аэробных бактерий в развитии уретрита у мужчин подгруппы 1А.

Таким образом, суммируя данные, полученные при анализе состава микробиоты уретры у пациентов в клинических подгруппах, можно сделать вывод, что из всех включенных в настоящее исследование микроорганизмов в подгруппе 1А анаэробные БВ-ассоциированные микроорганизмы и *U. urealyticum* выявляли

достоверно чаще, в сравнении с пациентами контрольных подгрупп, а также пациентами с уретритом подгруппы 1Б. Данное наблюдение дает основание рассматривать эти микроорганизмы в качестве этиологических факторов развития уретрита у мужчин этой подгруппы. Однако, принимая во внимание тот факт, что в подгруппе 1А частота выявления анаэробных бактерий (в комбинациях между собой или в виде моноинфекции) более чем в 5 раз превышала показатель частоты выявления *U. urealyticum*, можно говорить о ведущей роли анаэробных бактерий в развитии воспаления уретры у пациентов этой подгруппы.

6.8 Анализ динамики микробиологических данных у пациентов с НГУ до и после проведения терапии

Анализ клинической эффективности проведенной антибактериальной терапии, выполненный при проведении первого этапа настоящего исследования, показал высокую терапевтическую эффективность антибактериальных препаратов, выбранных для терапии уретрита у пациентов подгруппы 1А на основании полученных эпидемиологических данных (клиндамицина и нифуратела), что являлось важным аргументом в пользу выдвинутой нами гипотезы об этиопатогенетической роли анаэробных БВ-ассоциированных бактерий в развитии воспаления уретры у мужчин. Однако оценка эффективности проведенной терапии была бы неполной без анализа динамики микробиологических данных пациентов с уретритом.

В рамках проведения второго этапа исследования мы провели анализ эффективности проведенного лечения с позиции оценки динамики состава микробиоты уретры у пациентов с НГУ.

Анализ динамики частоты выявления анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов в уретре у пациентов с уретритом показал снижение этого показателя в обеих подгруппах после проведения соответствующей антибактериальной терапии. При этом, если в подгруппе 1А сокращение частоты выявления было высоко достоверным для большинства анаэробных бактерий ($p < 0,0001$ для *G. vaginalis*, $p < 0,0005$ для *A. vaginae* и *Leptotrichia / Sneathia spp.*,

$p < 0,05$ для *Megasphaera spp.* и BVAB2), то в подгруппе 1Б выявленные различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

У пациентов с уретритом подгруппы 1А также наблюдали снижение частоты выявления аэробных микроорганизмов – бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.*, однако снижение этих показателей было менее выраженным в сравнении со снижением аналогичных параметров для анаэробных микроорганизмов и не было статистически значимым. Также представляет интерес тот факт, что у части пациентов с отрицательными результатами обследования на эти микроорганизмы до проведения терапии указанные бактерии были обнаружены после окончания лечения, когда признаки уретрита исчезали.

Оценка динамики изменения частоты выявления генитальных микоплазм *U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis* у пациентов подгруппы 1А показала, что после проведения антибактериальной терапии отмечалось снижение этого показателя у большинства пациентов, при этом статистически значимые различия были выявлены только в сокращении частоты выявления *U. parvum* в динамике до и после проведения терапии.

Возможными объяснениями этих наблюдений являются данные литературы, свидетельствующие о синергизме между генитальными микоплазмами и БВ у женщин. Так, в работах Rosenstein I.J. et al. (1996) и Rummyantseva T. et al. (2019) было показано, что генитальные микоплазмы присутствуют чаще и в большем количестве у пациенток с БВ в сравнении с женщинами, у которых данный диагноз не был установлен. При этом эрадикация БВ-ассоциированных микроорганизмов может способствовать содружественному устранению генитальных микоплазм, возможно, в составе полимикробной биопленки [234, 235]. В пользу этой теории говорят исследования, свидетельствующие о том, что терапия БВ антибактериальными препаратами, активными в отношении БВ-ассоциированных бактерий, может быть эффективна в элиминации генитальных микоплазм, в особенности *M. hominis* [164]. Принимая во внимание эти данные, нельзя исключить наличие сходного механизма, приводящего к элиминации генитальных микоплазм при устранении анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов и

из уретры мужчин с уретритом подгруппы 1А, который наблюдали при проведении настоящего исследования.

Проводя анализ динамики микробиологических данных у пациентов с НГУ, получивших терапию доксициклином (подгруппа 1Б), нужно отметить, что проведенное лечение также привело к снижению частоты выявления большинства включенных в настоящее исследование микроорганизмов. Однако необходимо выделить ряд особенностей. Во-первых, выявленные изменения динамики частоты обнаружения микроорганизмов не были статистически значимыми, во-вторых, снижение частоты выявления микроорганизмов после завершения терапии сопровождалось возрастанием этого показателя практически по всем исследуемым микроорганизмам, за исключением BVAB 3. При этом доля возрастания частоты выявления аэробных микроорганизмов – бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.* – значительно превышала показатель их снижения.

Выявленный нами факт того, что у части пациентов подгрупп 1А и 1Б с отрицательными результатами обследования на аэробные микроорганизмы до проведения терапии эти бактерии были обнаружены после окончания лечения, может свидетельствовать в пользу:

- эндогенного характера происхождения аэробных бактерий в уретре у мужчин;
- возможности колонизации этими бактериями урогенитального биотопа из других биотопов организма;
- отсутствия этиопатогенетической роли этих микроорганизмов в развитии воспаления в уретре.

Кроме того, выявленные единичные случаи обнаружения анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов после проведения терапии в уретре у мужчин, у которых они изначально не были обнаружены, могут быть результатом несоблюдения пациентами регламента исследования, предусматривающего отсутствие незащищенных половых контактов до проведения контрольного обследования. Вместе с тем, следует учитывать, что в некоторых исследованиях показана возможность колонизации дистального отдела уретры и венечной

борозды и у мужчин, не имевших сексуального опыта, что не исключает вероятность заселения урогенитального биотопа этими микроорганизмами из окружающей среды или других биотопов организма [208, 279].

Особого внимания заслуживает анализ потенциальных факторов, повлекших за собой отсутствие клинической эффективности антимикробной терапии у части пациентов с НГУ в настоящей работе. Сравнительно низкая (75%) эффективность доксициклина в лечении пациентов с уретритом подгруппы 1Б может быть связана с тем, что у части представителей данной подгруппы возможными этиологическими агентами развития воспаления слизистой оболочки мочеиспускательного канала могли быть анаэробные БВ-ассоциированные микроорганизмы, присутствие которых у отдельных пациентов этой подгруппы было показано при оценке микробиологического статуса участников исследования. Между тем, данные пациенты были выделены в подгруппу 1Б с учетом негативного БВ-статуса их половых партнерш, согласно дизайну настоящего исследования. При этом у части половых партнерш проведенное молекулярно-биологическое исследование показало присутствие в составе вагинальной микробиоты анаэробных БВ-ассоциированных бактерий в высокой концентрации, однако диагноз БВ у них не был установлен с учетом количественного преобладания лактобактерий, а также несоответствия диагностическим критериям БВ Амсела. Кроме того, результаты проведенной молекулярно-биологической диагностики показали отсутствие анаэробных бактерий в уретре у небольшого числа пациентов с уретритом подгруппы 1А. Таким образом, разделение мужчин с НГУ на клинические подгруппы в соответствии с полученными данными молекулярно-биологической диагностики, очевидно, повлекло бы за собой рекомбинацию клинических подгрупп.

Также среди возможных причин неэффективности антимикробной терапии у части пациентов с НГУ можно рассматривать этиологическую роль в развитии воспаления в уретре микроорганизмов, не включенных в настоящее исследование, в том числе, не бактериального происхождения, отсутствие чувствительности у потенциальных этиологических агентов к назначенным антимикробным

препаратам, а также вероятный реактивный характер воспалительного процесса слизистой оболочки мочеиспускательного канала у отдельных пациентов.

Наконец, следует учитывать возможность нарушения некоторыми пациентами регламента участия в исследовании, предусматривавшего необходимость барьерной защиты при половых контактах до проведения контроля излеченности, а также следование режиму терапии с соблюдением кратности и продолжительности приема антибактериальных препаратов.

Таким образом, полученные в ходе проведения молекулярно-биологической диагностики сведения, свидетельствующие об этиологической роли анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов в развитии НГУ у мужчин, в совокупности с выявленными ранее особенностями клинических проявлений такого уретрита, спецификой сексуального поведения и социально-демографической характеристикой пациентов, а также установленные эпидемиологические аспекты уретрита дают основания говорить о существовании отдельной формы уретрита, ассоциированного с анаэробными бактериями, выделить его из НГУ с неустановленной этиологией развития и назвать такой уретрит **анаэробным**.

Очевидно, что анаэробные БВ-ассоциированные бактерии не являются облигатными патогенами, и их способность вызывать воспалительный процесс слизистой оболочки мочеиспускательного канала у мужчин, вероятно, зависит от дополнительных факторов, среди которых необходимо выделить количественные показатели присутствия микроорганизмов в уретре, а также генетическую гетерогенность определенных представителей анаэробных БВ-ассоциированных бактерий, вероятно, обладающих разным вирулентным потенциалом. Кроме того, представляет интерес уточнение патогенетической роли отдельных видов анаэробных бактерий в развитии воспаления в уретре у мужчин. Решение данных задач позволит определить лабораторные критерии анаэробного уретрита, что является важной целью для дальнейших исследований в данном направлении.

Таким образом, по результатам проведенного исследования разработан и предложен для практического использования алгоритм терапии уретрита у мужчин, включая идиопатический НГУ. В основу терапии НГУ положены три ключевых критерия: наличие клинических симптомов и/или лабораторных

признаков уретрита, отрицательные результаты обследования с помощью МАНК на ИППП, а также эпидемиологические данные, свидетельствующие о положительном БВ-статусе половых партнерш (Рисунок 10). Данный алгоритм показал высокую клиническую и микробиологической эффективность клиндамицина и нифуратела в лечении НГУ, ассоциированного с анаэробными микроорганизмами у мужчин.

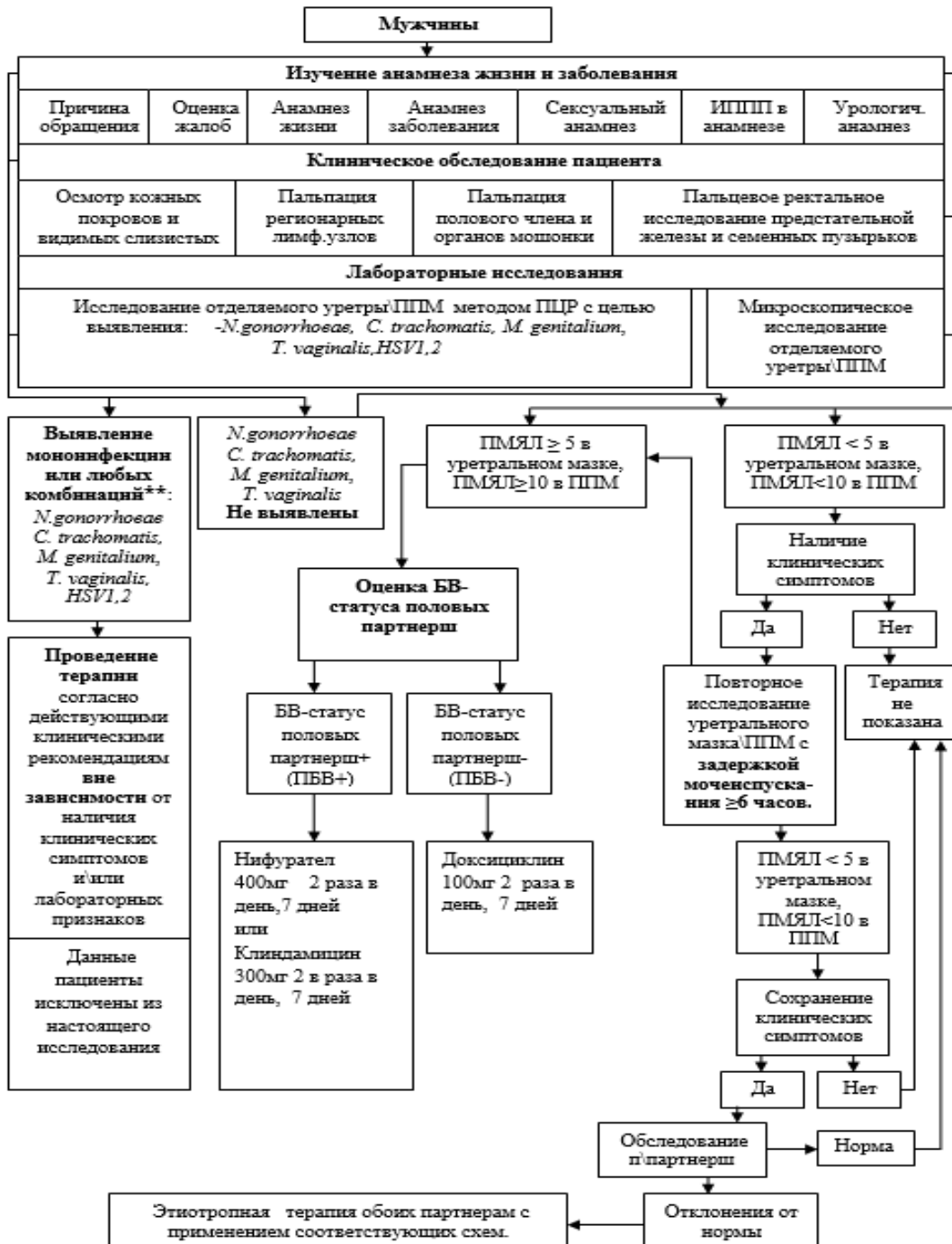


Рисунок 10 – Алгоритм лечения мужчин с уретритом с учетом БВ-статуса их половых партнерш

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что пациенты с НГУ, ассоциированным с анаэробными микроорганизмами, достоверно реже в сравнении с пациентами с идиопатическим НГУ состояли в браке (41,9% и 49,0% соответственно, $p < 0,01$), достоверно чаще принадлежали к возрасту наибольшей сексуальной активности (53,5% и 25,5% соответственно, $p < 0,01$), имели двух и более постоянных половых партнеров в период участия в исследовании (25,6% и 9,8% соответственно, $p < 0,005$), а также склонность к полигамным отношениям в анамнезе (60,5% и 47,1% соответственно, $p < 0,05$). Выявленные эпидемиологические особенности в совокупности могут свидетельствовать в пользу сексуально-трансмиссивного характера такого уретрита.

2. Выявлены отличительные клинические признаки НГУ, ассоциированного с анаэробными микроорганизмами: скудость клинических симптомов и проявлений заболевания, а также низкая степень выраженности лабораторных признаков воспаления в уретре.

3. Показано, что клиническая эффективность терапии НГУ, ассоциированного с анаэробными микроорганизмами, клиндамицином или нифурателом составила 81,2% и 84% соответственно и была достоверно выше в сравнении со стандартной эмпирической терапией идиопатического НГУ доксициклином, где эффективность составила 75%.

4. Установлено, что частота выявления большинства анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов была достоверно выше у пациентов с НГУ, чьи половые партнерши были БВ-позитивными, в сравнении с пациентами с НГУ и негативным БВ-статусом половых партнеров. Терапия анаэробного уретрита клиндамицином или нифурателом привела к статистически значимому снижению частоты выявления в уретре большинства анаэробных микроорганизмов, что коррелировало с исчезновением клинической симптоматики уретрита и нормализацией лабораторных признаков воспаления.

5. Разработан алгоритм терапии идиопатического НГУ у мужчин, в основу которого положены три ключевых критерия: наличие клинических симптомов

и/или лабораторных признаков уретрита, отрицательные результаты обследования с помощью МАНК на ИППП, а также эпидемиологические данные, свидетельствующие о положительном БВ-статусе половых партнерш. Идиопатический НГУ у мужчин, половые партнерши которых имеют позитивный БВ-статус, следует расценивать как анаэробный, и рекомендовать в качестве антибактериальной терапии такого уретрита применение 7-дневного курса клиндамицина по 300 мг 2 раза в день или нифуратела по 400 мг 2 раза в день.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Обследование мужчин – половых партнеров женщин с диагнозом БВ, следует рассматривать в качестве одной из мер своевременной диагностики уретрита у мужчин, ассоциированного с анаэробными микроорганизмами.

2. При проведении диагностики НГУ у мужчин следует учитывать, что уретрит, ассоциированный с анаэробными микроорганизмами, имеет ряд особенностей клинического течения, которые заключаются в малой выраженности клинических симптомов и признаков заболевания, а также в низкой степени выраженности воспаления в уретре при лабораторном исследовании.

3. При выборе тактики ведения пациентов с идиопатическим НГУ целесообразно применение эпидемиологического подхода, что позволит сделать антибактериальную терапию НГУ целенаправленной (этиотропная терапия в отношении анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов при наличии БВ у половых партнеров) и, как следствие, повысить эффективность лечения, снизить риск развития осложнений и формирования резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСАТ – антиспермальные антитела

АФК – активные формы кислорода

БВ – бактериальный вагиноз

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВПГ 1,2 – вирус простого герпеса 1,2 типов

ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» –
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии
Департамента здравоохранения города Москвы»

ГУ – гонококковый уретрит

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

МАНК – методы амплификации нуклеиновых кислот

МПК – минимальная подавляющая концентрация

НГУ – негонококковый уретрит

НИР – научно-исследовательская работа

ПБВ + – позитивный БВ-статус половых партнерш

ПБВ – – негативный БВ-статус половых партнерш

ПМЯЛ – полиморфно-ядерные лейкоциты

ПОЛ –перекисное окисление липидов

ППМ – первая порция мочи

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РАППП – реактивный артрит, приобретенный половым путем

РеА – реактивный артрит

РИНЦ – российский индекс научного цитирования

РНК – рибонуклеиновая кислота

РОАГ – Российское общество акушеров-гинекологов

РОДВК – Российское общество дерматовенерологов и косметологов

США – Соединенные Штаты Америки

УПМ – условно-патогенная флора

ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора» – Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

ЭК – эпителиальные клетки

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CST – community state type

EAU – European Association of Urology

SARA – sexually acquired reactive arthritis – реактивный артрит, приобретенный половым путем

A. vaginae – *Atopobium vaginae*

BVAB – bacterial vaginosis-associated bacteria

C. albicans – *Candida albicans*

C. trachomatis – *Chlamydia trachomatis*

E. coli – *Escherichia coli*

G. leopoldii – *Gardnerella leopoldii*

G. piotii – *Gardnerella piotii*

G. swidsinskii – *Gardnerella swidsinskii*

G. vaginalis – *Gardnerella vaginalis*

HSV 1,2 – herpes simplex virus 1,2

M. genitalium – *Mycoplasma genitalium*

M. hominis – *Mycoplasma hominis*

N. gonorrhoeae – *Neisseria gonorrhoeae*

NCMT – *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*

T. vaginalis – *Trichomonas vaginalis*

U. urealyticum – *Ureaplasma urealyticum*

U. parvum – *Ureaplasma parvum*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабаев, О.Р. Постгонорейно-хламидийные уретриты, ассоциированные с условно-патогенной микрофлорой, диагностика и терапия: дис. канд. мед. наук:14.01.10 / Бабаев Орхан Рауф оглы. – М., 2011. – 122 с.
2. Багирова, Г.Г. Суставной синдром при инфекциях, передаваемых половым путем: монография / Г.Г. Багирова, Л.Г. Воронина, М.Д. Пострелко. – Оренбург: ОрГМУ, 2016. – 108 с.
3. Будилов, А.П. Основные тренды внутренней миграции населения России / А.П. Будилов // Вопросы территориального развития. – 2019. – №4 (49). – С. 1–9.
4. Буторова, Л.И. Синдром хронической диареи в практике терапевта: тактика обследования, основные принципы лечения: учебное пособие / Л.И. Буторова, Г.М. Токмулина. – М.: Прима Принт, 2014. – 112 с.
5. Брико, Н.И. Эпидемиология: учебник / Н.И. Брико, В.И. Покровский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 368 с.
6. Владимирова, Е.В. Анализ распространенности инфекций, передаваемых половым путем, в России, по данным федеральной лабораторной сети / Е.В. Владимирова, В.П. Ковалык, С.В. Мураков [и др.] // Клиническая практика. – 2019. – №10 (3). – С. 35–41.
7. Воронцова, А.В. Пути повышения переносимости и приверженности антибактериальной терапии воспалительных заболеваний в амбулаторной практике акушера-гинеколога / А.В. Воронцова, М.А. Звычайный, К.Г. Зверева [и др.] // Лечащий врач. – 2019. – № 12. – С. 6–13.
8. Гомберг, М.А. Клинические особенности негонококкового уретрита у мужчин, ассоциированного с наличием бактериального вагиноза у их половых партнерш / М.А. Гомберг, Д.Г. Ким, А.Е. Гуцин // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19. – № 6. – С. 836–845.
9. Гомберг, М.А. Негонококковые уретриты у мужчин: этиология и обоснование этиотропной терапии / М.А. Гомберг, А.М. Соловьев, В.П. Ковалык // Лечащий врач. – 2006. – № 7. – С. 26–31.

10. Дворянкова, Е. Качество жизни у больных хроническими заболеваниями кожи / Е. Дворянкова, И. Корсунская, М. Дениева, Ф. Балабекова, Е. Денисова, Ю. Шилова, Н. Шевченко // *Врач.* – 2017. – № 7. – С. 75–77.
11. Ильин, И.И. Негонококковые уретриты у мужчин / И.И. Ильин. – М.: Медицинская книга, 2005. – 288 с.
12. Ким, Д.Г. Негонококковый уретрит у мужчин / Д.Г. Ким, М.А. Гомберг, А.Е. Гушин, А.В. Зайцев // *Урология.* – 2019. – №4. – С. 120–128.
13. Ким, Д.Г. Опыт лечения НГУ у мужчин, ассоциированного с бактериальным вагинозом у их половых партнерш / Д.Г. Ким, П.И. Ким, А.Е. Гушин, М.А. Гомберг // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2020. – № 4. – С. 520–526.
14. Кира, Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – М.: МИА, 2012. – 472 с.
15. Кира, Е.Ф. Микробиоценоз и локальный иммунологический статус влагалища / Е.Ф. Кира, Ю.В. Халтурина // *Акушерство и гинекология.* – 2021. – №8. – С. 26–31.
16. Климова, Р.Р. Вирус простого герпеса и цитомегаловирус в эякуляте мужчин: вирус простого герпеса чаще встречается при идиопатическом бесплодии и коррелирует со снижением показателей спермы / Р.Р. Климова, Е.В. Чичев, В.А. Науменко [и др.] // *Вопросы вирусологии.* – 2010. – № 1. – С. 27–31.
17. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. – Изд. 2-е, испр. и доп. / Под ред. В.Н. Прилепской с соавт. – М., 2019. – 56 с.
18. Клинические рекомендации РОДВК по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. – М: Издательский дом «Деловой Экспресс», 2012. – 112 с.
19. Ковалык, В.П. Роль атипичных возбудителей урогенитальных инфекций у мужчин / В.П. Ковалык, Д.Г. Ким, М.А. Гомберг, А.Е. Гушин, Е.В. Владимирова, К.И. Юрлов, А.А. Куш // *Современные проблемы науки и образования.* – 2022. – № 6–2.[Электронный ресурс]. URL: <https://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=32338> (дата обращения 18.01.2023).

20. Кожевников, А.А. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования / А.А. Кожевников, К.В. Раскина, Е.Ю. Мартынова [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 17. – С. 1244–1247.
21. Кожевников, А.А. Участие кишечной микробиоты в процессах метаболизма, старения и перспективы применения имеющихся данных в реальной клинической практике / А.А. Кожевников, К.В. Раскина, Е.Ю. Мартынова [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2017. – № 2. – С. 98–105.
22. Лопаткин, Н.А. Урология. Национальное руководство / Н.А. Лопаткин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.
23. Новик, А.А. Исследование качества жизни в медицине: Учеб. пос. – 2-е издание / А.А. Новик, Т.И. Ионова; под ред. Ю.Л. Шевченко. – 2007. – М.: ЗАО «ОЛМА медиа групп». – 320 с.
24. Пострелко, М. Урогенный реактивный артрит: этиопатогенетические аспекты / М. Пострелко, Г. Багирова, Л. Воронина // Врач. – 2017. – № 12. – С. 9–11.
25. Потекаев, Н.Н. Современное состояние проблемы *Mycoplasma genitalium* – инфекции / Н.Н. Потекаев, В.И. Кисина, И.В. Романова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – № 17 (3). – С. 1221.
26. Простой герпес. Цитомегаловирусная инфекция методические рекомендации / Сост. Н.Н. Потекаев и др. – М.: ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», 2016. – 16 с.
27. Савичева, А.М. Порядок проведения микроскопического исследования мазков из урогенитального тракта. Методические рекомендации для лечащих врачей / А.М. Савичева, Е.В. Соколовский, М. Домейка. – СПб: Издательство Н-Л., 2007. – 60 с.
28. Самсонов, А.А. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотик-ассоциированную диарею / А.А. Самсонов, Е.Ю. Плотникова // Трудный пациент. – 2012. – № 6 (10). – С. 14–22.

29. Тактика ведения пациентов с анаэробным уретритом: методические рекомендации № 132 / Сост. Н.Н. Потекаев и др. – М.: ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», 2021. – 20 с.

30. Тимошилов, В.И. Факторы риска заражения и распространения инфекциями, передаваемыми половым путем: аналитический обзор и экспертная оценка / В.И. Тимошилов, А.Г. Ластовецкий // Вестник новых медицинских технологий. Эл. журнал. – 2018. – № 2. – С. 25–32.

31. Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] / РОДВК, РОАГ. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/216_1 (дата обращения: 22.02.2022).

32. Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*: Методические рекомендации / Сост. Н.Н. Потекаев и др. – М.: ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», 2022. – 24 с.

33. Урогенитальный трихомониаз: Методические рекомендации № 22 / Сост. Н.Н. Потекаев и др. – М.: ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», 2022. – 27 с.

34. Усова, М.А. Клинико-диагностические аспекты дисбиоза влагалища и терапия бактериального вагиноза у женщин в ранние сроки беременности: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Усова Мария Александровна. – Самара, 2010. – 24 с.

35. Хламидийная инфекция: методические рекомендации / Сост. Н.Н. Потекаев и др. – М.: ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», 2022. – 22 с.

36. Хузаханов, Ф.В. Факторы, влияющие на возникновение и развитие у молодежи заболеваний, передаваемых половым путем / Ф.В. Хузаханов, И.А. Киясов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – № 25 (3). – С. 147–151.

37. Хурса, Р.В. Кишечная микрофлора: роль в поддержании здоровья и развитии патологии, возможности коррекции: Учеб.-метод. пособие / Р.В. Хурса, И.Л. Месникова, Я.С. Микша. – Минск: БГМУ, 2017. – 36 с.

38. Aaron, K.J. Delay in Seeking Health Care Services After Onset of Urethritis Symptoms in Men / K.J. Aaron, B. Van Der Pol, S.J. Jordan [et al.] // *Sex Transm Dis.* – 2019. – Vol. 46 (5). – P. 317–320.
39. Abdolrasouli, A. *Moraxella catarrhalis* associated with acute urethritis imitating gonorrhoea acquired by oral-genital contact / A. Abdolrasouli, A. Amin, M. Baharsefat [et al.] // *Int J STD AIDS.* – 2007. – Vol. 18. – P. 579–580.
40. Abercrombie, G.F. *Corynebacterium vaginale* urinary-tract infection in a man / G.F. Abercrombie, J. Allen, R. Maskell // *Lancet.* – 1978. – Vol. 1 (8067). – P. 766.
41. Adak, A. An insight into gut microbiota and its functionalities / A. Adak, M.R. Khan // *Cellular and Molecular Life Sciences.* – 2019. – Vol. 76. – P. 473–493.
42. Amaya-Guio, J. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis / J. Amaya-Guio, C.F. Grillo-Ardila, D.A. Viveros-Carreno [et al.] // *Cochrane Datab Syst Rev.* – 2016. – 10:CD011701.
43. Amsel, R. Nonspecific vaginitis / R. Amsel, P.A. Totten, C.A. Spiegel [et al.] // *The American Journal of Medicine.* – 1983. – Vol. 74 (1). – P. 14–22.
44. Austin, M.N. Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazole / M.N. Austin, R.H. Beigi, L.A. Meyn [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2005. – Vol. 43 (9). – P. 4492–4497.
45. Babics, A. *Gardnerella vaginalis*: An overlooked pathogen in male patients? / A. Babics, P. Rousselier // *Med Mal Infect. Elsevier Masson SAS.* – 2015. – Vol. 45. – P. 423–424.
46. Bachir, B.G. Infectious, Inflammatory, and Immunologic Conditions Resulting in Male Infertility / B.G. Bachir, K. Jarvi // *Urologic Clinics of North America.* – 2014. – Vol. 41 (1). – P. 67–81.
47. Bachmann, L.H. Advances in the Understanding and Treatment of Male Urethritis / L.H. Bachmann, L.E. Manhart, D.H. Martin [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2015. – 61 (Suppl 8). – S. 763–769.
48. Bartoletti, R. Management of Urethritis: Is It Still the Time for Empirical Antibiotic Treatments? / R. Bartoletti, M.E. Florian, J. Wagenlehner [et al.] // *European Urology Focus.* – 2019. – Vol. 5 (1). – P. 29–35.

49. Bautista, C.T. Bacterial vaginosis: A synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections / C.T. Bautista, E. Wurapa, E., W.B. Sateren [et al.] // *Military Medical Research*. – 2016. – Vol. 3 (1). – P. 1–10.
50. Beeton, M.L. The Role of *Ureaplasma* spp. in the Development of Nongonococcal Urethritis and Infertility among Men / M.L. Beeton, M.S. Payne, L. Jones // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2019. – Vol. 32 (4). – e00137-18.
51. Berntsson, M. Viral and bacterial aetiologies of male urethritis: findings of a high prevalence of Epstein-Barr virus / M. Berntsson, G.B. Lowhagen, T. Bergstrom [et al.] // *International Journal of STD & AIDS*. – 2010. – Vol. 21. – P. 191–194.
52. Bonkat, G. EAU guidelines on urological infections / G. Bonkat, R. Pickard, R. Bartoletti [et al.] // *The European Association of Urology (EAU)*. – 2022. – URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf> (дата обращения: 22.02.2023).
53. Bowie, W.R. Bacteriology of the urethra in normal men and men with nongonococcal urethritis / W.R. Bowie, H.M. Pollock, P.S. Forsyth [et al.] // *J Clin Microbiol*. – 1977. – Vol. 6. – P. 482–488.
54. Bradshaw, C.S. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence / C.S. Bradshaw, A.N. Morton, J. Hocking [et al.] // *J Infect Dis*. – 2006. – Vol. 193. – P. 1478–1486.
55. Bradshaw, C.S. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure / C.S. Bradshaw, S.N. Tabrizi, T.R. Read [et al.] // *J. Infect. Dis*. – 2006. – Vol. 193. – P. 336–45.
56. Bradshaw, C.S. Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use / C.S. Bradshaw, L.A. Vodstrcil, J.S. Hocking [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2013. – Vol. 56. – P. 777–786.
57. Bradshaw, C.S. Prevalent and incident bacterial vaginosis are associated with sexual and contraceptive behaviours in young Australian women / C.S. Bradshaw, J. Walker, C.K. Fairley [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (3). – e57688.

58. Bradshaw, C.S. Current Treatment of Bacterial Vaginosis-Limitations and Need for Innovation / C.S. Bradshaw, J.D. Sobel // *Journal of Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 214 (suppl 1). – P. 14–20.
59. Brill, J.R. Diagnosis and treatment of urethritis in men / J.R. Brill // *Am Fam Physician*. – 2010. – Vol. 81. – P. 873–878.
60. Brotman, R.M. Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection / R.M. Brotman, M.A. Klebanoff, T.R. Nansel [et al.] // *J Infect Dis*. – 2010. – Vol. 202. – P. 1907–1915.
61. Bump, R.C. Bacterial vaginosis in virginal and sexually active adolescent females: evidence against exclusive sexual transmission / R.C. Bump, W.J. Buesching // *Am J Obstet Gynecol*. – 1988. – Vol. 158. – P. 935–939.
62. Burdge, D.R. Gardnerella vaginalis-associated balanoposthitis / D.R. Burdge, W.R. Bowie, A.W. Chow // *Sex Transm Dis*. – 1986. – Vol. 13. – P. 159–162.
63. Carlin, E. British Association of Sexual Health and HIV national guideline on the management of sexually acquired reactive arthritis 2021 / E. Carlin, H. Marzo-Ortega, S. Flew // *International Journal of STD & AIDS*. – 2021. – Vol. 32 (11). – P. 986–997.
64. Carter, J.D. Recent advances and future directions in understanding and treating Chlamydia-induced reactive arthritis / J.D. Carter, A.P. Hudson // *Expert Rev Clin Immunol*. – 2017. – Vol. 13. – P. 197–206.
65. Carter, N. Treatment regimens in non-gonococcal urethritis / N. Carter, P. Horner // *Sexually Transmitted Infections*. – 2015. – Vol. 91 (4). – P. 244.
66. Caruso, G. Current and Future Trends in the Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Infections / G. Caruso, A. Giammanco, R. Virruso [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2021. – Vol. 18. – P. 1038.
67. Castro, J. Using an in-vitro biofilm model to assess the virulence potential of bacterial vaginosis or non-bacterial vaginosis Gardnerella vaginalis isolates / J. Castro, P. Alves, C. Sousa [et al.] // *Sci Rep*. – 2015. – Vol. 5. – P.116-40.
68. Castro, J. Unveiling the role of Gardnerella vaginalis in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors / J. Castro, D. Machado, N. Cerca // *ISME J*. – 2019. – Vol. 13. – P. 1306–17.

69. Castro, J. Genetic Heterogeneity and Taxonomic Diversity among *Gardnerella* Species / J. Castro, K.J. Kimberly, N. Cerca // *Trends in Microbiology*. – 2020. – Vol. 28 (3). – P. 202–211.
70. Cavarelli, M. The importance of semen leukocytes in HIV-1 transmission and the development of prevention strategies / M. Cavarelli, R. Le Grand // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2020. – Vol. 16 (9). – P. 2018–2032.
71. Chambers, L.C. Cross-sectional study of urethral exposures at last sexual episode associated with non-gonococcal urethritis among STD clinic patients / L.C. Chambers, J.L. Morgan, M.S. Lowens [et al.] // *Sexually Transmitted Infections*. – 2019. – Vol. 95 (3). – P. 212–218.
72. Chico, R.M. Prevalence of malaria and sexually transmitted and reproductive tract infections in pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review / R.M. Chico, P. Mayaud, C. Ariti [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 307 (19). – P. 2079–2086.
73. Chowdhury, M.N. *Gardnerella vaginalis* carriage in male patients / M.N. Chowdhury // *Trop Geogr Med*. – 1986. – Vol. 38. – P. 137–140.
74. Chrisment, D. Detection of macrolideresistance in *Mycoplasma genitalium* in France / D. Chrisment, A. Charron, C.J. Cazanave [et al.] // *Antimicrob Chemother*. – 2012. – Vol. 67. – P. 2598–601.
75. Cohen, C.R. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: A prospective cohort analysis among African couples / C.R. Cohen, J.R. Lingappa, J.M. Baeten [et al.] // *PLoS Med*. – 2012. – 9: e1001251.
76. Cohen, M.S. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1 / M.S. Cohen, I.F. Hoffman, R.A. Royce [et al.] // *AIDS CAP Malawi Research Group. Lancet*. – 1997. – Vol. 349. – P. 1868–73.
77. Colli, E. Treatment of male partners and recurrence of bacterial vaginosis: a randomised trial / E. Colli, M. Landoni, F. Parazzini // *Genitourin Med*. – 1997. – Vol. 73. – P. 267–70.
78. Coombs, R.W. Association between culturable human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in semen and HIV-1 RNA levels in semen and blood: evidence for

compartmentalization of HIV-1 between semen and blood / R.W. Coombs, C.E. Speck, J.P. Hughes [et al] // *J Infect Dis.* – 1998. – Vol. 177. – P. 320–330.

79. Costelloe, C. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis / C. Costelloe, C. Metcalfe, A. Lovering [et al] // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. 2096.

80. Coudray, M.S. Bacterial vaginosis - A brief synopsis of the literature / M.S. Coudray, P. Madhivanan // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2020. – Vol. 245. – P. 143–148.

81. Cox, C. Mycoplasma hominis and Gardnerella vaginalis display a significant synergistic relationship in bacterial vaginosis / C. Cox, A.P. Watt, J.P. McKenna [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* – 2016. – Vol. 35 (3). – P. 481–487.

82. Csonka, G.W. Clinical aspects of Reiter's syndrome / G.W. Csonka // *Ann Rheum Dis.* – 1979. – Vol. 38 (suppl). – P. 4.

83. Csonka, G.W. The course of Reiter's Syndrome / G.W. Csonka // *BMJ.* – 1958. – Vol. 1 (5079). – P. 1088-1090.

84. Damke, E. Male Partners of Infertile Couples with Seminal Positivity for Markers of Bacterial Vaginosis Have Impaired Fertility / E. Damke, F.A. Kurscheidt, M.M.T. Irie [et al.] // *Am Journal of Men's Health.* – 2018. – Vol. 12 (6). – P. 2104–2115.

85. Darville, T. Pelvic Inflammatory Disease Due to Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis: Immune Evasion Mechanisms and Pathogenic Disease Pathways / T. Darville // *J Infect Dis.* – 2021. – Vol.224 (Suppl 2). – P. 39–46.

86. Deguchi, T. Bacterial loads of Ureaplasma parvum contribute to the development of inflammatory responses in the male urethra. / T. Deguchi, Y. Shimada, K. Horie [et al.] // *Int J STD AIDS.* – 2015. – Vol. 26. – P.1035–1039.

87. Deguchi, T. Multidrug-resistant Mycoplasma genitalium is increasing / T. Deguchi, M. Kikuchi, M. Yasuda [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 62 (3). – P. 405–406.

88. Denison, H. The incidence of sexually acquired reactive arthritis: a systematic literature review / H. Denison, E. Curtis, M. Clynes [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2016. – Vol. 35 (11). – P. 2639–2648.

89. Dohle, G.R. Inflammatory-associated obstructions of the male reproductive tract / G.R. Dohle // *Andrologia*. – 2003. – Vol. 35 (5). – P. 321–324.
90. Eckburg, P.B. Diversity of the human intestinal microbial flora / P.B. Eckburg, E.M. Bik, C.N. Bernstein [et al.] // *Science*. – 2005. – Vol. 308 (5728). – P. 1635–1638.
91. Edwards, J.L. The molecular mechanisms used by *Neisseria gonorrhoeae* to initiate infection differ between men and women / J.L. Edwards, M.A. Apicella // *Clin Microbiol Rev*. – 2004. – Vol. 17 (4). – P. 965–981.
92. Eickhoff, J.H. A double-blind, randomized, controlled multicentre study to compare the efficacy of ciprofloxacin with pivampicillin as oral therapy for epididymitis in men over 40 years of age / J.H. Eickhoff, N. Frimodt-Møller, S. Walter [et al.] // *BJU Int*. – 1999. – Vol. 84. – P. 827–834.
93. El Mezouar, I. Reactive arthritis induced by *Gardnerella vaginalis* / I. El Mezouar, F.E. Abourazzak, N. Aradoini [et al.] // *The Egyptian Rheumatologist*. – 2014. – Vol. 36 (3). – P. 151–152.
94. Eley, A. Detection of *Chlamydia trachomatis* by the polymerase chain reaction in young patients with acute epididymitis / A. Eley, K.M. Oxley, R.C. Spencer [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 1992. – Vol. 11. – P. 620–623.
95. Ellington, K. Recurrent bacterial vaginosis / K. Ellington, S.J. Saccomano // *Nursing*. – 2021. – Vol. 51 (3). – P. 48–52.
96. Elsner, P. *Gardnerella vaginalis* is associated with other sexually transmittable microorganisms in the male urethra / P. Elsner, A.A. Hartmann, I. Wecker // *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A*. – 1988. – Vol. 269 (1). – P. 56–63.
97. Eren, A.M. Exploring the diversity of *Gardnerella vaginalis* in the genitourinary tract microbiota of monogamous couples through subtle nucleotide variation / A.M. Eren, M. Zozaya, C.M. Taylor // *PLoS One*. – 2011. – Vol.6(10): e26732.
98. Faught, B.M. Characterization and Treatment of Recurrent Bacterial Vaginosis / B.M. Faught, S. Reyes // *Journal of Women's Health*. – 2019. – Vol. 28 (9). – P. 1218–1226.
99. Fethers, K. Bacterial vaginosis (BV) candidate bacteria: Associations with BV and behavioural practices in sexually-experienced and inexperienced women / K. Fethers, J. Twin, C.K. Fairley [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(2). – e30633.

100. Fethers, K.A. Sexual Risk Factors and Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / K.A. Fethers, C.K. Fairley, J.S. Hocking [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 47 (11). – P. 1426–1435.
101. Fleming, D.T. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection / D.T. Fleming, J.N. Wasserheit // *Sexually Transmitted Infections*. – 1999. – Vol. 75 (1). – P. 3–17.
102. Ford, G.W. Pelvic inflammatory disease / G.W. Ford, C.F. Decker // *Dis mon.* – 2016. – Vol. 62 (8). – P. 301–5.
103. Fowler, W. *Candida albicans* urethritis report of a case / W. Fowler // *Br J Vener Dis*. – 1958. – Vol. 34 (3). – P. 166–168.
104. Fredricks, D.N. Changes in Vaginal Bacterial Concentrations with Intravaginal Metronidazole Therapy for Bacterial Vaginosis as Assessed by Quantitative PCR / D.N. Fredricks, T.L. Fiedler, K.K. Thomas [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2009. – Vol. 52 (8). – P. 3137–3137.
105. Frølund, M. Detection of ureaplasmas and bacterial vaginosis associated bacteria and their association with non-gonococcal urethritis in men / M. Frølund, L. Falk, P. Ahrens [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14 (4). – P. 1–13.
106. Frølund, M. Urethritis-associated Pathogens in Urine from Men with Non-gonococcal Urethritis: A Case-control Study / M. Frølund, P. Lidbrink, A. Wikström [et al.] // *Acta Dermato Venereologica*. – 2016. – Vol. 96 (5). – P. 689–694.
107. Frølund, M. The bacterial microbiota in first-void urine from men with and without idiopathic urethritis / M. Frølund, A. Wikström, P. Lidbrink [et al.] // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol. 13 (7). – e0201380.
108. Gajer, P. Temporal Dynamics of the Human Vaginal Microbiota / P. Gajer, R. Brotman, G. Bai [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2012. – Vol. 4 (132). – P. 132–132.
109. Gao, Z. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota / Z. Gao, C.H. Tseng, Z. Pei [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2007. – Vol. 104. – P. 2927–2932.

110. García-Kutzbach, A. Reactive arthritis: update 2018 / A. García-Kutzbach, J. Chacón-Súchite, H. García-Ferrer [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2018. – Vol. 37 (4). – P. 869–874.
111. Gardella, C. Identification and sequencing of bacterial rDNAs in culture-negative amniotic fluid from women in premature labor / C. Gardella, D.H. Riley, J. Hitti [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2004. – Vol. 21. – P. 319–323.
112. Gardner, H.L. Haemophilus vaginalis vaginitis: a newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis / H.L. Gardner, C.D. Dukes // *Am J Obstet Gynecol.* – 1955. – Vol. 69. – P. 962–976.
113. Gaydos C. Mycoplasma genitalium compared to chlamydia, gonorrhoea and trichomonas as an aetiological agent of urethritis in men attending STD clinics / C. Gaydos, N.E. Maldeis, A. Hardick [et al.] // *Sexually Transmitted Infections.* – 2009. – Vol. 85. – P. 438–40.
114. Gdoura, R. Assessment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis, and Mycoplasma genitalium in semen and first void urine specimens of asymptomatic male partners of infertile couples / R. Gdoura, W. Kchaou, L. Ammar-Keskes [et al.] // *J. Androl.* – 2008. – Vol. 29. – P. 198–206.
115. Gilbert, N.M. Gardnerella vaginalis and Prevotella bivia trigger distinct and overlapping phenotypes in a mouse model of bacterial vaginosis / N.M. Gilbert, W.G. Lewis, G. Li [et al.] // *J Infect Dis.* – 2019. – Vol. 220 (7). – P. 1099–1108.
116. Gimenes, F. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens / F. Gimenes, R.P. Souza, P. Raquel [et al.] // *Nature Reviews Urology.* – 2014. – Vol. 11 (12). – P. 672–687.
117. Goetze, S. Phototoxicity of Doxycycline: A Systematic Review on Clinical Manifestations, Frequency, Cofactors, and Prevention / S. Goetze, C. Hiernickel, P. Elsner // *Skin Pharmacology and Physiology.* – 2017. – Vol. 30 (2). – P. 76–80.
118. Gondwe, T. Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease / T. Gondwe, R. Ness, P.A. Totten [et al.] // *Sex Transm Infect.* – 2020. – Vol. 96. – P. 439–444.

119. Gundi, V.A. *Leptotrichia amnionii* and the female reproductive tract / V.A. Gundi, R. Desbriere, B. La Scola [et al.] // *Emerging Infect Dis.* – 2004. – Vol. 10. – P. 2056–2057.
120. Gupta, R. Microbe-triggered arthropathies: reactive arthritis and beyond / R. Gupta, R. Misra // *Int J Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 19 (5). – P. 437–439.
121. Haggerty, C.L. Presence and Concentrations of Select Bacterial Vaginosis-Associated Bacteria Are Associated with Increased Risk of Pelvic Inflammatory Disease / C.L. Haggerty, R.B. Ness, B. Roberta [et al.] // *Sexually Transmitted Diseases.* – 2020. – Vol. 47 (5). – P. 344–346.
122. Haggerty, C.L. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility / C.L. Haggerty, P.A. Totten, G. Tang [et al.] // *Sexually Transmitted Infections.* – 2016. – Vol. 92 (6). – P. 441–446.
123. Haidl, G. Chronic epididymitis: impact on semen parameters and therapeutic options / G. Haidl, J.P. Allam, H.C. Schuppe // *Andrologia.* – 2008. – Vol. 40 (2). – P. 92–96.
124. Hall, G.D. *Haemophilus influenzae* ingenuitourinary tract infections / G.D. Hall, J.A. Washington // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 1983. – Vol. 1. – P. 65–70.
125. Han, H. Aetiology of obstructive azoospermia in Chinese infertility patients / H. Han, S. Liu, X.G. Zhou [et al.] // *Andrologia.* – 2016. – Vol. 48. – P. 761–764.
126. Handsfield, H.H. Questioning Azithromycin for Chlamydial Infection / H.H. Handsfield // *Sexually Transmitted Diseases.* – 2011. – Vol. 38. – P. 1028-1029.
127. Hanno, P.M. *Clinical Manual of Urology*, 3rd ed. / P.M. Hanno, S.B. Malkowicz, A.J. Wein. – NY: McGraw-Hill, 2001. – 924 p.
128. Hardy, L. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm / L. Hardy, V. Jespers, S. Abdellati [et al.] // *Sexually Transmitted Infections.* – 2016. – Vol.92(7). – P. 487–491.
129. Harnett, G.B. Association of genital adenovirus infection with urethritis in men / G.B. Harnett, P.A. Phillips, M.M. Gollow // *Med J Aust.* – 1984. – Vol.141. – P.337–338.
130. Hawkins, D.A. Microbiological survey of acute epididymitis / D.A. Hawkins, D. Taylor-Robinson, B.J. Thomas B.J. [et al.] // *Genitourin Med.* – 1986. – Vol. 62. – P. 342–344.

131. Hawkins, S. F. Multiplex Analyses Using Real-Time Quantitative PCR / S.F.C. Hawkins, P.C. Guest // *Methods in Molecular Biology*. – 2017. – Vol.1546. – P.125–133.

132. Henkel, R. Long-term consequences of sexually transmitted infections on men's sexual function: A systematic review / R. Henkel // *Arab Journal of Urology*. – 2021. – Vol. 19 (3). – P. 411–418.

133. Ho, J.L. Neutrophils from human immunodeficiency virus (HIV)–seronegative donors induce HIV replication from HIV infected patients' mononuclear cells and cell lines: an in vitro model of HIV transmission facilitated by *Chlamydia trachomatis* / J.L. Ho, S. He, A. Hu [et al.] // *J Exp Med*. – 1995. – Vol. 181. – P. 1493–1505.

134. Horner, P.J. European guideline on the management of non-gonococcal urethritis / P.J. Horner, K. Blee, L. Falk [et al.] // *Int J STD AIDS*. – 2016. – Vol. 27 (11). – P. 928–37.

135. Horner, P.J. *Mycoplasma genitalium* and non-gonococcal urethritis / P.J. Horner, D. Taylor-Robinson // *Lancet*. – 1994 Mar. – Vol. 343 (8900). – P. 790-791.

136. Horner, P.J. Do all men attending departments of genitourinary medicine need to be screened for non-gonococcal urethritis? / P.J. Horner, B. Thomas, C.B. Gilroy [et al.] // *Int J STD AIDS*. – 2002 Oct. Vol. 13 (10). – P. 667–673.

137. Horner, P.J. Azithromycin antimicrobial resistance and genital *Chlamydia trachomatis* infection: duration of therapy may be the key to improving efficacy / P.J. Horner // *Sexually Transmitted Infections*. – 2012. – Vol. 88. – P. 154–156.

138. Horner, P.J. Should we still be testing for asymptomatic non-specific urethritis in departments of genitourinary medicine? / P.J. Horner // *Int J STD AIDS*. – 2005. – Vol. 16. – P. 273–7.

139. Horner, P. Should we be testing for urogenital *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* in men and women? – A position statement from the European STI Guidelines Editorial Board / P. Horner, G. Donders, M. Cusini [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2018. – Vol. 32 (11). – P. 1845–1851.

140. Hughes, G. The epidemiology of sexually transmitted infections in the UK: impact of behavior, services and interventions / G. Hughes, N. Field // *Future Microbiology*. – 2015. – Vol. 10 (1). – P. 35–51.

141. Isik, G. Bacterial vaginosis in association with spontaneous abortion and recurrent pregnancy losses / G. Isik, S. Demirezen, H.G. Donmez [et al.] // *J Cytol.* – 2016. – Vol. 33 (3). – P. 135–140.
142. Ito, S. Male non-gonococcal urethritis: From microbiological etiologies to demographic and clinical features / S. Ito, N. Hanaoka, K. Shimuta [et al.] // *International Journal of Urology.* – 2016. – Vol. 23. – P. 325–331.
143. Ito, S. Clinical courses of herpes simplex virus-induced urethritis in men / S.Ito, M. Yasuda, H. Kondo [et al.] // *J Infect Chemother.* – 2017. – Vol.23(10). – P. 717–719.
144. Ito, S. Clinical and microbiological outcomes in treatment of men with non-gonococcal urethritis with a 100-mg twice-daily dose regimen of sitafloxacin / S. Ito, M. Yasuda, K. Seike [et al.] // *J Infect Chemother.* – 2012. – Vol. 18 (3). – P. 414-418.
145. Janier, M. Male urethritis with and without discharge: a clinical and microbiological study / M. Janier, F. Lassau, I. Casin [et al.] // *Sex Transm Dis.* – 1995. – Vol. 22 (4). – P. 244–52.
146. Javed, A. Bacterial vaginosis: An insight into the prevalence, alternative treatments regimen and its associated resistance patterns / A. Javed, F. Parvaiz, S. Manzoor // *Microb Pathog.* – 2019 Feb. – Vol. 127. – P. 21–30.
147. Jordan, S.J. Aetiology and prevalence of mixed-infections and mono-infections in non-gonococcal urethritis in men: a case-control study / S.J. Jordan, E. Toh, J.A. Williams, L. Fortenberry [et al.] // *Sexually Transmitted Infections, sextrans.* – 2020. - Vol. 96(4)/ - P. 306-311.
148. Jordan, S.J. Defining the Urethritis Syndrome in Men Using Patient Reported Symptoms / S.J. Jordan, K.J. Aaron, J.R. Schwebke [et al.] // *Sexually Transmitted Diseases.* – 2018. – Vol. 45 (7). – P. 40–42.
149. Jordan, S.J. No Pathogen-Specific Sign or Symptom Predicts the Etiology of Monomicrobial Nongonococcal Urethritis in Men / S.J. Jordan, E. Toh, J.A. Williams [et al.] // *Sexually Transmitted Diseases.* – 2020. – Vol. 47 (5). – P. 329–331.
150. Jungwirth, A. Acrosome reaction in chlamydia-positive and negative patients / A. Jungwirth, B. Straberger, K. Esterbauer [et al.] // *Andrologia.* – 2003. – Vol.35. – P. 314–316.

151. Keane, F.E. An association between non-gonococcal urethritis and bacterial vaginosis and the implications for patients and their sexual partners / F.E. Keane, B.J. Thomas, L. Whitaker [et al.] // *Sexually Transmitted Infections*. – 1997. – Vol. 73 (5). – P. 373–377.

152. Keat, A.C. Role of *Chlamydia trachomatis* and HLA-B27 in sexually acquired reactive arthritis / A.C. Keat, R.N. Maini, G.C. Nkwazi [et al.] // *BMJ*. – 1978. – Vol. 1 (6113). – P. 605–7.

153. Keat, A.C. The clinical features and HLA associations of reactive arthritis associated with non-gonococcal urethritis / A.C. Keat, R.N. Maini, G.D. Pegrum [et al.] // *Q J Med*. – 1979. – Vol. 48. – P. 323–342.

154. Khatib, N. Prevalence of *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in men with urethritis attending an urban sexual health clinic / N. Khatib, C. Bradbury, V. Chalker [et al.] // *Int J STD AIDS*. – 2015. – Vol. 26. – P. 388–392.

155. Khosropour, C.M. Efficacy of standard therapies against *Ureaplasma* species and persistence among men with non-gonococcal urethritis enrolled in a randomised controlled trial / C.M. Khosropour, L.E. Manhart, C.W. Gillespie [et al.] // *Sexually Transmitted Infections*. – 2015. – Vol. 91. – P. 308–313.

156. Khosropour, C.M. Comparing Azithromycin and Doxycycline for the Treatment of Rectal Chlamydial Infection / C.M. Khosropour, J.C. Dombrowski, L.A. Barbee [et al.] // *Sexually Transmitted Diseases*. – 2014. – Vol. 41 (2). – P. 79–85.

157. Kinghorn, G.R. Balanoposthitis associated with *Gardnerella vaginalis* infection in men / G.R. Kinghorn, B.M. Jones, F.H. Chowdhury [et al.] // *Br J Vener Dis*. – 1982. – Vol. 58. – P. 127–129.

158. Knoester, M. First report of *Atopobium vaginae* bacteremia with fetal loss after chorionic villus sampling / M. Knoester, L.E. Lashley, E. Wessels [et al.] // *J Clin Microbiol*. – 2011. – Vol. 49. – P. 1684–1686.

159. Kogan, M. Does the microbiota spectrum of prostate secretion affect the clinical status of patients with chronic bacterial prostatitis? / M. Kogan, Y. Naboka, A. Ferzauli [et al.] // *Int J Urol*. – 2021. – Vol. 28 (12). – P. 1254–1259.

160. Koppers, A.J. Significance of mitochondrial reactive oxygen species in the generation of oxidative stress in spermatozoa / A.J. Koppers, G.N. De Iuliis, J.M. Finnie [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 3199–3207.

161. Korhonen, C.J. Semen Bacterial Concentrations and HIV-1 RNA Shedding Among HIV-1–Seropositive Kenyan Men / C.J. Korhonen, S. Srinivasan, D. Huang [et al.] // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* – 2017. – Vol. 74 (3). – P. 250–257.

162. Koroglu, M. A case of urethritis due to *Streptococcus pneumoniae* / M. Koroglu, Y. Yakupogullari, F. Aydogan // *Sex Transm Dis.* – 2007. – Vol. 34 (12). – P. 1040.

163. Korzeniewski, K. Sexually transmitted infections in the military environment / K. Korzeniewski, D. Juszczak, P. Paul // *Int Marit Health.* – 2020. – Vol. 71 (3). – P. 207–212.

164. Koutsky, L.A. Persistence of *Mycoplasma hominis* after therapy: importance of tetracycline resistance and of coexisting vaginal flora / L.A. Koutsky, W.E. Stamm, R.C. Brunham [et al.] // *Sex Transm Dis.* – 1983. – Vol. 10 (4 Suppl). – P. 374–381.

165. Kreisel, K. Prevalence of Pelvic Inflammatory Disease in Sexually Experienced Women of Reproductive Age – United States, 2013-2014 / K. Kreisel, E. Torrone, K. Bernstein [et al.] // *Morb Mortal Wkly Rep.* – 2017. – Vol. 66. – P.80–83.

166. Kuznetsov, D.D. *Gardnerella vaginalis*: a prevalent and potentially serious uropathogen in men / D.D. Kuznetsov, R.C. O'Connor, Benson [et al.] // *Infect Urol.* – 2002. – Vol. 15. – P. 8–11.

167. Lange, D. *The Role of Bacteria in Urology* / Lange D., Chew B. (eds.). – Springer, 2016. – 102 p.

168. Lau, A. The efficacy of azithromycin for the treatment of genital *mycoplasma genitalium*: a systematic review and meta-analysis / A. Lau, C.S. Bradshaw, D. Lewis [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2015. – Vol. 61 (9). – P. 1389–1399.

169. Lau, C.Y. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials / C.Y. Lau, A.K. Qureshi // *Sex Transm Dis.* – 2002 Sep. – Vol. 29 (9). – P. 497–502.

170. Lautenschlager, S. Urethritis: an underestimated clinical variant of genital herpes in men? / S. Lautenschlager, A. Eichmann // *J Am Acad Dermatol.* – 2002. – Vol. 46. – P. 307–308.

171. Lee, K.C. Sexually transmitted infections: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force / K.C. Lee, Q. Ngo-Metzger, T. Wolff [et al.] // *Am Fam Physician.* – 2016. – Vol. 94 (11). – P. 907–915.

172. Leos-Alvarado, C. Male urethritis. A review of the ideal diagnostic method / C. Leos-Alvarado, J. Llaca-Díaz, A. Flores-Aréchiga [et al.] // *Actas Urol Esp.* – 2020. – Vol. 44 (8). – P. 524–528.

173. Leung, A. Mycoplasma genitalium is associated with symptomatic urethritis / A. Leung, K. Eastick, L.E. Haddon [et al.] // *Int J STD AIDS.* – 2006 May. – Vol. 17 (5). – P. 285–288.

174. Levy, S.B. Screening for Sexually Transmitted Diseases / S.B. Levy, J. Gunta, P. Edemekong // *Primary Care Clinics in Office Practice.* – 2019. – Vol.46(1). – P.157–173.

175. Lewis, D.A. The role of core groups in the emergence and dissemination of antimicrobial-resistant *N gonorrhoeae* / D.A. Lewis // *Sex Transm Infect.* – 2013. – Vol. 89 (4). – P. 47–51.

176. Li, Y. Mycoplasma genitalium in symptomatic male urethritis: macrolide use is associated with increased resistance / Y. Li, X. Su, W. Le [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 70 (5). – P. 805–810.

177. Licea, V.M.G. Presence of *Entamoeba histolytica* in chronic urethritis / V.M.G. Licea, M.F. Sánchez, A.J.E. Zurita [et al.] // *Aten Primaria.* – 2005. – Vol.35(5). – P. 269.

178. Liu, C.M. Penile microbiota and female partner bacterial vaginosis in Rakai, Uganda / C.M. Liu, B.A. Hungate, A.A.R. Toblan [et al.] // *MBio.* – 2015. – Vol. 6 (3). – e00589-15.

179. Liu, C.M. Male Circumcision Significantly Reduces Prevalence and Load of Genital Anaerobic Bacteria / C.M. Liu, B. Hungate, A.A.R. Tobian [et al.] // *MBio.* – 2013. – Vol. 4 (2). – e00076-13

180. Ma, X.P. The effect of *Ureaplasma urealyticum* on the level of P34H expression, the activity of hyaluronidase, and DNA fragmentation in human

spermatozoa / X.P. Ma, X.Q. Gao // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2017. – Vol. 77 (1). – e12600.

181. Machado, A. Influence of biofilm formation by *Gardnerella vaginalis* and other anaerobes on bacterial vaginosis / A. Machado, N. Cerca // *J Infect Dis*. – 2015. – Vol. 212. – P. 1856–1861.

182. Mackern-Oberti, J.P. Chemokine response induced by *Chlamydia trachomatis* in prostate derived CD45+ and CD45-cells / J.P. Mackern-Oberti, M.L. Breser, N. Nunez [et al.] // *Reproduction*. – 2011. – Vol. 142. – P. 427–437.

183. Magri, V. Multidisciplinary approach to prostatitis / V. Magri, M. Boltri, T. Cai [et al.] // *Arch Ital Urol Androl*. – 2019. – Vol. 90 (4). – P. 227–248.

184. Manhart, L.E. *Mycoplasma genitalium*: Should we treat and how? / L.E. Manhart, J.M. Broad, M.R. Golden // *Clin Infect Dis*. – 2011. – Vol. 53(3). – P. 129–142.

185. Manhart, L.E. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: A randomized controlled trial / L.E. Manhart, C.W. Gillespie, M.S. Lowens [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2013. – Vol. 56. – P. 934–942.

186. Manhart, L.E. Bacterial vaginosis-associated bacteria in men: association of *Leptotrichia/Sneathia* spp. with nongonococcal urethritis / L.E. Manhart, C.M. Khosropour, C. Liu [et al.] // *Sex Transm Dis*. – 2013. – Vol. 40 (12). – P. 944–949.

187. Martin, D.H. Urethritis in males / D.H. Martin // In *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. Edited by Holmes K.K., Sparling P.F., Stamm W. [et al.]. – New York: McGraw-Hill, 2007. – 2192 p.

188. Martin, D.H. Nongonococcal urethritis: New views through the prism of modern molecular microbiology / D.H. Martin // *Current Infectious Disease Reports*. – 2008. – Vol. 10 (2). – P. 128–132.

189. Mazzoli, S. *Chlamydia trachomatis* infection is related to poor semen quality in young prostatitis patients / S. Mazzoli, T. Cai, P. Addonizio [et al.] // *Eur Urol*. – 2010. – Vol. 57. – P. 708–714.

190. Mehta, S.D. The microbiome composition of a man's penis predicts incident bacterial vaginosis in his female sex partner with high accuracy / S.D. Mehta, D. Zhao, S.J. Green [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 433.

191. Mehta, S.D. Systematic Review of Randomized Trials of Treatment of Male Sexual Partners for Improved Bacterial Vaginosis Outcomes in Women / S.D. Mehta // *Sexually Transmitted Diseases*. – 2012. – Vol. 39 (10). – P. 822–830.
192. Meingassner, J.G. Intestinal and urogenital flagellates / J.G. Meingassner, P.G. Heyworth // *Antibiot Chemother* (1971). – 1981. – Vol. 30. –P. 163–202.
193. Mendling, W. Microbiological and Pharmaco-toxicological Profile of Nifuratel and its Favourable Risk/Benefit Ratio for the Treatment of Vulvo-vaginal Infections / W. Mendling, F. Mailland // *Arzneimittelforschung*. – 2002. – Vol. 52 (1). – P. 8–13.
194. Mendling, W. Clinical Effects of Nifuratel in Vulvovaginal Infections / W. Mendling, A. Poli, P. Magnani / *Arzneimittelforschung*. – 2002. – Vol. 52 (10). – P. 725–730.
195. Mengel, M.B. The effectiveness of single-dose metronidazole therapy for patients and their partners with bacterial vaginosis / M.B. Mengel, A.O. Berg, C.H. Weaver [et al.] // *J Fam Pract*. – 1989. – Vol. 28. – P. 163–171.
196. Mercer, C.H. Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal) / C.H. Mercer, C. Tanton, P. Prah [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382 (9907). – P. 1781–1794.
197. Moi, H. Management of non-gonococcal urethritis / H. Moi, A. Haugstvedt, J.S. Jensen // *BMC Infect Dis*. – 2015 Jul. – Vol. 15. – P. 294.
198. Moi, H. Spontaneous regression of untreatable *Mycoplasma genitalium* urethritis / H. Moi, A. Haugstvedt, J.S. Jensen / *Acta Derm Venereol*. – 2015. – Vol. 95. – P. 732–733.
199. Moi, H. *Mycoplasma genitalium* is associated with symptomatic and asymptomatic non-gonococcal urethritis in men / H. Moi, N. Reinton, A. Moghaddam // *Sexually Transmitted Infections*. – 2009. – Vol. 85. – P. 15–18.
200. Moi, H. Urethral inflammatory response to ureaplasma is significantly lower than to *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* / H. Moi, N. Reinton, I. Randjelovic [et al.] // *Int J STD AIDS*. – 2017. – Vol. 28 (8). – P. 773–80.

201. Moi, H. Microscopy of Stained Urethral Smear in Male Urethritis; Which Cutoff Should be Used? / H. Moi, U. Hartgill, K.H. Skullerud [et al.] // *Sex Transm Dis.* – 2017 March. – Vol. 44 (3). – P. 189–194.

202. Motrich, R.D. Implications of prostate inflammation on male fertility / R.D. Motrich, F.C. Salazar, M.L. Breser [et al.] // *Andrologia.* – 2018. – Vol. 50. – e13093.

203. Muli, F. Use of a continuous-culture biofilm system to study the antimicrobial susceptibilities of *Gardnerella vaginalis* and *Lactobacillus acidophilus* / F. Muli, J.K. Struthers // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1998. – Vol. 42. – P. 1428–1432.

204. Muzny, C.A. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis / C.A. Muzny, C.M. Taylor, W.E. Swords [et al.] // *J Infect Dis.* – 2019. – Vol. 220 (9). – P. 1399–405.

205. Muzny, C.A. Host–vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis / C.A. Muzny, P. Laniewski, J.R. Schwebke [et al.] // *Current Opinion in Infectious Diseases.* – 2020. – Vol. 33 (1). – P. 59–65.

206. Muzny, C.A. Identification of Key Bacteria Involved in the Induction of Incident Bacterial Vaginosis: A Prospective Study / C.A. Muzny, E. Blanchard, C.M. Taylor [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases.* – 2018. – Vol. 218 (6). – P. 966-978.

207. Nayak, A.K. A clinico-etiological study of urethritis in men attending sexually transmitted disease clinic at a tertiary hospital / A.K. Nayak, T.V. Anoop, S. Sacchidanand // *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* – 2017. – Vol. 38 (2). – P. 136–41.

208. Nelson, D.E. Bacterial communities of the Coronal Sulcus and Distal Urethra of adolescent males / D.E. Nelson, Q. Dong, B.V.D. Pol [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7 (5). – e36298.

209. Ness, R.B. A Cluster Analysis of Bacterial Vaginosis–associated Microflora and Pelvic Inflammatory Disease / R.B. Ness, K.E. Kip, S.L. Hillier [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2005. – Vol. 162. – P. 585–590.

210. Ness, R.B. Bacterial Vaginosis and Risk of Pelvic Inflammatory Disease / R.B. Ness, S.L. Hillier, K.E. Kip [et al.] // *Obstetrics & Gynecology.* – 2004. – Vol. 104 (4). – P. 761–769.

211. Ng, A. *Trichomonas vaginalis* infection: How significant is it in men presenting with recurrent or persistent symptoms of urethritis? / A. Ng, J.D. Ross // *Int J STD AIDS*. – 2015. – Vol. 27 (1). – P. 63–65.
212. Ng, K.L. Reiter's syndrome postintravesical *Bacillus Calmette–Guérin* instillations / K.L. Ng, C.B. Chua // *Asian Journal of Surgery*. – 2017. – Vol. 40 (2). – P. 163–165.
213. Ochsendorf, F.R. Sexually transmitted infections: impact on male fertility / F.R. Ochsendorf // *Andrologia*. – 2008. – Vol. 40. – P. 72–75.
214. Okeke, L.I. Soap induced urethral pain in boys / L.I. Okeke // *West Afr J Med*. – 2004. – Vol. 23. – P. 48–49.
215. Ong, J.J. Should Female Partners of Men with Non-Gonococcal Urethritis, Negative for *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium*, Be Informed and Treated? Clinical Outcomes from a Partner Study of Heterosexual Men with NGU / J.J. Ong, A.C. Sarumpaet, P.F. Eric [et al.] // *Sexually Transmitted Diseases*. – 2017. – Vol. 44 (2). – P. 126–130.
216. Pajovic, B. Semen analysis before and after antibiotic treatment of asymptomatic chlamydia- and ureaplasma-related pyospermia / B. Pajovic, N. Radojevic, M. Vukovic [et al.] // *Andrologia*. – 2013. – Vol. 45(4). – P. 266–271.
217. Patterson, J.L. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid / J.L. Patterson, P.H. Girerd, N.W. Karjane [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2007. – Vol. 197(2). – 170e1–170e7.
218. Pellati, D. Genital tract infections and infertility / D. Pellati, I. Mylonakis, G. Bertoloni [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. – 2008. – Vol. 140 (1). – P. 3–11.
219. Pellrud, H. *Trichomonas vaginalis* infections are rare among young patients attending an STI clinic in Sweden / H. Pellrud, D. Golparian, C.S. Nilsson [et al.] // *Acta Derm Venereol*. – 2015. – Vol. 95. – P. 343–244.
220. Pennisi, M. An overview of reactive arthritis / M. Pennisi, J. Perdue, T. Roulston [et al.] // *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. – 2019. – Vol. 32 (7). – P. 25–28.

221. Piot, P. Biotypes of *Gardnerella vaginalis* / P. Piot, E. Van Dyck, M. Peeters [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1984. – Vol. 20. – P. 677–679.
222. Plummer, E.L. A Prospective, Open-Label Pilot Study of Concurrent Male Partner Treatment for Bacterial Vaginosis / E.L. Plummer, L.A. Vodstrcil, M. Doyle [et al.] // *MBio.* – 2021. – Vol. 12 (5). – e0232321.
223. Plummer, E.L. The Urethral Microbiota of Men with and without Idiopathic Urethritis / E.L. Plummer, L.K. Ratten, L.A. Vodstrcil [et al.] // *mBio.* – 2022. – Oct 26. – Vol. 13(5). – e0221322.
224. Polatti, F. Bacterial Vaginosis, *Atopobium vaginae* and Nifuratel / F. Polatti // *Current Clinical Pharmacology.* – 2012. – Vol. 7 (1). – P. 36–40.
225. Price, L.B. The effects of circumcision on the penis microbiome / L.B. Price, C.M. Liu, K.E. Johnson [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5 (1). – e8422.
226. Quinn, T.C. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type1. Rakai Project Study Group / T.C. Quinn, M.J. Wawer, N. Sewankambo [et al.] // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 921–299.
227. Ramsey, K.H. Inflammatory cytokines produced in response to experimental human gonorrhea / K.H. Ramsey, H. Schneider, A.S. Cross [et al.] // *J Infect Dis.* – 1995. – Vol. 172. – P. 186–91.
228. Ravel, J. Bacterial Vaginosis and Its Association with Infertility, Endometritis, and Pelvic Inflammatory Disease / J. Ravel, I. Moreno, C. Simon // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2021. – Vol. 224 (3). – P. 251–257.
229. Ravel, J. Vaginal microbiome of reproductive-age women / J. Ravel, P. Gajer, Z. Abdo [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2011. – Vol. 108 (1). – P. 4680–4687.
230. Rich, E. Reactive arthritis in patients attending an urban sexually transmitted diseases clinic / E. Rich, E.W. Hook 3rd, G.S. Alarcon // *Arthr Rheum.* – 1996. – Vol. 39 (7). – P. 1172–1177.
231. Rietmeijer, C.A. Recalibrating the Gram Stain Diagnosis of Male Urethritis in the Era of Nucleic Acid Amplification Testing / C.A. Rietmeijer, C.J. Mettenbrink // *Sexually Transmitted Diseases.* – 2012. – Vol. 39 (1). – P. 18–20.

232. Rietmeijer, C.A. The diagnosis of nongonococcal urethritis in men: can there be a universal standard? / C.A. Rietmeijer, C.J. Mettenbrink // *Sexually Transmitted Diseases*. – 2017. – Vol. 44 (3). – P. 195–196.

233. Risser W. Side Effects of Doxycycline in Adolescents Treated for Pelvic Inflammatory Disease / W. Risser // *J Pediatr Adolesc Gynecol*. – 2011. – Vol. 24(3). – e87.

234. Rosenstein, I.J. Bacterial vaginosis in pregnancy: distribution of bacterial species in different gram-stain categories of the vaginal flora / I.J. Rosenstein, D.J. Morgan, M. Sheehan [et al.] *J Med Microbiol*. – 1996. – Vol. 45. – P. 120–126.

235. Rumyantseva, T. Prevalence of *Ureaplasma* spp. and *Mycoplasma hominis* in healthy women and patients with flora alterations / T. Rumyantseva, G. Khayrullina, A. Guschin [et al.] // *Diagn Microbiol Infect Dis*. – 2019. – Vol. 93 (3). – P. 227–231.

236. Sadiq, S.T. The effects of urethritis on seminal plasma HIV-1 RNA loads in homosexual men not receiving antiretroviral therapy / S.T. Sadiq, S. Taylor, A.J. Copas [et al.] // *Sex Transm Infect*. – 2005. – Vol. 81 (2). – P. 120–123.

237. Safrai, M. Risk factors for recurrent Pelvic Inflammatory Disease / M. Safrai, A. Rottenstreich, A. Shushan [et al.] / *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2020. – Vol. 244. – P. 40–44.

238. Sarier, M. Microscopy of Gram-stained urethral smear in the diagnosis of urethritis: which threshold value should be selected? / M. Sarier, N. Sepin, I. Duman [et al.] // *Andrologia*. – 2018. – Vol. 50 (10). – e13143.

239. Sarier, M. Classification of non-gonococcal urethritis: a review / M. Sarier, E. Kukul // *International Urology and Nephrology*. – 2019. – Vol. 51 (6). – P. 901–907.

240. Satta, A. Experimental *Chlamydia trachomatis* infection causes apoptosis in human sperm / A. Satta, A. Stivala, A. Garozzo [et al.] // *Hum Reprod*. – 2006. – Vol. 21 (1). – P. 134–137.

241. Saunders, S. Effect of *Lactobacillus* challenge on *Gardnerella vaginalis* biofilms / S. Saunders, A. Bocking, J. Challis [et al.] // *Colloids Surf B Biointerfaces*. – 2007. – Vol. 55 (2). – P. 138–142.

242. Schmitt, S. Reactive arthritis / S. Schmitt // *Infect Dis Clin N Am*. – 2017. – Vol. 31. – P. 265–277.

243. Schuppe, H.C. Urogenital infection as a risk factor for male infertility / H.C. Schuppe, A. Pilatz, H. Hossain [et al.] // *Dtsch Arztebl Int.* – 2017. – 114. – P. 339–346.

244. Schwartz, M.A. Etiology of nongonococcal nonchlamydial urethritis / M.A. Schwartz, T.M. Hooton // *Dermatan. Clin.* – 1998. – Vol. 16. – P. 727–733.

245. Schwebke, J.R. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model / J. Schwebke, C. Muzny, W. Josey // *J Infect Dis.* – 2014. – Vol. 210 (3). – P. 338–343.

246. Schwebke, J.R. Risk factors for bacterial vaginosis in women at high risk for sexually transmitted diseases / J.R. Schwebke, R.A. Desmond // *Sex Transm Dis.* – 2005. – Vol. 32. – P. 654–658.

247. Schwebke, J.R. A randomized trial of the duration of therapy with metronidazole plus or minus azithromycin for treatment of symptomatic bacterial vaginosis / J.R. Schwebke, R.A. Desmond // *Clin Infect Dis.* – 2007. – Vol. 44. – P. 213–219.

248. Segnini, A. Chlamydia trachomatis and sperm lipid peroxidation in infertile men / A. Segnini, M.I. Camejo, F. Proverbio // *Asian J. Androl.* – 2003. – Vol.5. – P.47–49.

249. Sena, A.C. Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, and Trichomonas vaginalis infections in men with nongonococcal urethritis: predictors and persistence after therapy / A.C. Sena, S. Lensing, A. Rompalo [et al.] // *Journal of Infectious Diseases.* – 2012. – Vol. 206. – P. 357–65.

250. Shannon, C.L. The growing epidemic of sexually transmitted infections in adolescents / C.L. Shannon, J.D. Klausner // *Current Opinion in Pediatrics.* – 2018. – Vol. 30 (1). – P. 137–143.

251. Sharma, M. Chlamydia trachomatis associated reactive arthritis: A urinary PCR based study / M. Sharma, K. Sharma, A. Sharma [et al.] // *Indian Journal of Rheumatology.* – 2020. – Vol. 11 (1). – P. 21–24.

252. Sherrard, J. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the

management of vaginal discharge / J. Sherrard, J. Wilson, G. Donders [et al.] // International Journal of STD & AIDS. – 2018. – Vol. 29 (13). – P. 1258–1272.

253. Shi, J. Screening of an antigen target for immunocontraceptives from crossreactive antigens between human sperm and *Ureaplasma urealyticum* / J. Shi, Z. Yang, M. Wang [et al.] // Infect Immun. – 2007. – Vol. 75. – P. 2004–2011.

254. Shimada, Y. Bacterial loads of *Ureaplasma urealyticum* contribute to development of urethritis in men / Y. Shimada, S. Ito, K. Mizutani [et al.] // Int J STD AIDS. – 2014. – Vol. 25 (4). – P. 294–298.

255. Shoskes, D.A. The Urinary Microbiome Differs Significantly Between Patients with Chronic Prostatitis / Chronic Pelvic Pain Syndrome and Controls as Well as Between Patients with Different Clinical Phenotypes / D.A. Shoskes, J. Altemus, A.S. Polackwich [et al.] // Urology. – 2016. – Vol. 92. – P. 26–32.

256. Smith, G.L. *Branhamella catarrhalis* infection imitating gonorrhea in a man / G.L. Smith // N Engl J Med. – 1987. – Vol. 316. – P. 1277.

257. Smith, R. Poor sensitivity and consistency of microscopy in the diagnosis of low grade non-gonococcal urethritis / R. Smith, A.J. Copas, M. Prince [et al.] // Sex Transm Infect. – 2003. – Vol. 79 (6). – P. 487–490.

258. Smith, S.M. Involvement of *Gardnerella vaginalis* in Urinary Tract Infections in Men / S.M. Smith, O. Tajudeen, H.K. Robert // Journal of Clinical Microbiology. – 1992. – Vol. 30 (6). – P. 1575–1577.

259. Stamm, W.E. A randomized, double-blind study comparing single-dose rifalazil with single-dose azithromycin for the empirical treatment of nongonococcal urethritis in men / W.E. Stamm, B.E. Batteiger, W.M. McCormack [et al.] // Sex Transm Dis. – 2007. – Vol. 34 (8). – P. 545–552.

260. Strauss, M. Detection of *Ureaplasma* species by a semi-quantitative PCR test in urine samples: Can it predict clinical significance? / M. Strauss, R. Colodner, D. Sagas [et al.] // Isr Med Assoc J. – 2018. – Vol. 1. – P. 9–13.

261. Sturm, A.W. *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in nongonococcal urethritis / A.W. Sturm // J Infect Dis. – 1986. – Vol. 153. – P. 165–167.

262. Svenstrup, H.F. Mycoplasma genitalium attaches to human spermatozoa / H.F. Svenstrup, J. Fedder, J. Abraham-Peskir [et al.] // Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 18 (10). – P. 2103–2109.

263. Sviben, M. Epidemiology and laboratory characteristics of Trichomonas vaginalis infection in Croatian men with and without urethritis syndrome: a case–control study / M. Sviben, E.M. Missoni, T. Meštrović [et al.] // Sexually Transmitted Infections. – 2015. – Vol. 91. – P. 360-4.

264. Swidsinski, A. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually / A. Swidsinski, Y. Doerffel, V. Loening-Baucke [et al.] // Gynecol Obstet Invest. – 2010. – Vol. 70. – P. 256–263.

265. Swidsinski, A. Adherent Biofilms in Bacterial Vaginosis / A. Swidsinski, W. Mendling, V. Loening-Baucke [et al.] // Obstetrics & Gynecology. – 2005. – Vol. 106 (5, Part 1). – P. 1013–1023.

266. Tabrizi, S.N. Human adenoviruses types associated with non-gonococcal urethritis / S.N. Tabrizi, A.E. Ling, C.S. Bradshaw [et al.] // Sex Health. – 2007. – Vol. 4 (1). – P. 41–44.

267. Taylor, S.N. Comparison of methylene blue/gentian violet stain to Gram's stain for the rapid diagnosis of gonococcal urethritis in men / S.N. Taylor, R.P. DiCarlo, D.H. Martin // Sex Transm Dis. – 2011. – Vol. 38. – P. 995–996.

268. Taylor-Robinson, D. Mycoplasma genitalium: from Chrysalis to multicolored butterfly / D. Taylor-Robinson, J.S. Jensen // Clin Microbiol Rev. – 2011. – Vol. 24 (3). – P. 498–514.

269. Taylor-Robinson, D. Ureaplasmas as a cause of disease in man and animals: fact or fancy? / D. Taylor-Robinson // Isr J Med Sci. – 1984. – Vol. 20 (9). – P. 843–847.

270. Taylor-Robinson, D. Mollicutes in vaginal microbiology: Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum and Mycoplasma genitalium / D. Taylor-Robinson // Research in Microbiology. – 2017. – Vol.168 (9-10). – P.875–881.

271. Terris, M.K. Urethritis / M.K. Terris, M. Kemper, K.P. Sajadi // Medscape. – 2018. – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/438091-overview#a6> (дата обращения: 20.03.2023).

272. Thorasin, T. Dynamics and diversity of the 'Atopobium cluster' in the human faecal microbiota, and phenotypic characterization of 'Atopobium cluster' isolates / T. Thorasin, L. Hoyles, A.L. McCartney // *Microbiology*. – 2015. – Vol. 161 (Pt. 3). – P. 565–579.

273. Togni, G. In Vitro Activity of Nifuratel on Vaginal Bacteria: Could It Be a Good Candidate for the Treatment of Bacterial Vaginosis? / G. Togni, V. Battini, A. Bulgheroni [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2011. – Vol. 55 (5). – P. 2490–2492.

274. Toh, E. Sexual behavior shapes male genitourinary microbiome composition / E. Toh, Y. Xing, X. Gao [et al.] // *Cell Rep Med*. – 2023. – Mar 21. – Vol. 4(3).

275. Totten, P.A. Genital mycoplasmas. In: Holmes KK et al., eds. *Sexually transmitted diseases*, 4th ed. / P.A. Totten, D. Taylor-Robinson, J.S. Jensen // New York, McGraw-Hill Medical. – 2008. – P. 709–736.

276. Toussirot, E. Reiter's Syndrome Induced by *Gardnerella vaginalis* / E. Toussirot, P. Plesiat, D. Wendling // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 1998. – Vol. 27 (4). – P. 316–317.

277. Trent, M. Recurrent PID, subsequent STI, and reproductive health outcomes: findings from the PID evaluation and clinical health (PEACH) study / M. Trent, D. Bass, R.B. Ness [et al.] // *Sexually transmitted diseases*. – 2011. – Vol. 38 (9). – P. 879–881.

278. Tuddenham, S. Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections: A Review / S. Tuddenham, M.M. Hamill, K.G. Ghanem // *JAMA*. – 2022. – Vol. 327 (2). – P. 161–172.

279. Ugur, A.R. Identification of bacterial vaginosis-associated bacteria in male urethra: Co-occurrence of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* / A.R. Ugur, E.I. Tuncer, D. Findik // *Malaysian Journal of Microbiology*. – 2019. – Vol. 15 (1). – P. 69–75.

280. Unemo, M. Sexually transmitted infections: challenges ahead / M. Unemo, C.S. Bradshaw, J.S. Hocking [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 17 (8). – P. 235–279.

281. Urra, E. Oro-genital transmission of *Neisseria meningitidis* serogroup C confirmed by genotyping techniques / E. Urra, M. Alkorta, M. Sota [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2005. – Vol. 24 (1). – P. 51–53.

282. Vaca, M. High prevalence of bacterial vaginosis in adolescent girls in a tropical area of Ecuador / M. Vaca, I. Guadalupe, S. Erazo [et al.] // *Br J Obstet Gynaecol.* – 2010. – Vol. 117 (2). – P. 225–228.

283. Van der Schalk, T.E. Molecular Basis of Antibiotic Resistance in *Mycoplasma genitalium* / T.E. Van der Schalk, J.F. Braam, J.G. Kusters // *International Journal of Antimicrobial Agents.* – 2020. – Vol. 55 (4). – 105911.

284. Vaneechoutte, M. Emended Description of *Gardnerella Vaginalis* and Description of *Gardnerella Leopoldii* Sp. Nov., *Gardnerella Piotii* Sp. Nov. and *Gardnerella Swidsinskii* Sp. Nov., With Delineation of 13 Genomic Species Within the Genus *Gardnerella* / M. Vaneechoutte, A. Guschin, L. Van Simaey [et al.] // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2019. – Vol. 69 (3). – P. 679–687.

285. Vejtorp, M. Bacterial vaginosis: a double-blind randomized trial of the effect of treatment of the sexual partner / M. Vejtorp, A.C. Bollerup, L. Vejtorp [et al.] // *Br J Obstet Gynaecol.* – 1988. – Vol. 95 (9). – P. 920–26.

286. Verhelst, R. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis / R. Verhelst, H. Vestraelen, G. Claeys [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2004. – Vol. 4. – P. 4–16.

287. Vodstrcil, L.A. Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment / L.A. Vodstrcil, C.A. Mazny, E.A. Plummer [et al.] // *BMC Med.* – 2021. – Vol. 19 (1). – P. 194.

288. Vutyavanich, T. A randomized double-blind trial of tinidazole treatment of the sexual partners of females with bacterial vaginosis / T. Vutyavanich, P. Pongsuthirak, P. Vannareumol [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 1993. – Vol. 82. – P. 550–54.

289. Wetmore, C.M. Demographic, Behavioral, and Clinical Characteristics of Men with Nongonococcal Urethritis Differ by Etiology: A Case-Comparison Study / C.M. Wetmore, L.E. Manhart, M.S. Lowens [et al.] // *Sexually Transmitted Diseases.* – 2011. – Vol. 38 (3). – P. 180–186.

290. Wiesenfeld, H.C. *Mycoplasma genitalium* in women: current knowledge and research priorities for this recently emerged pathogen / H.S. Wiesenfeld, L.E. Manhart // *J Infect Dis.* – 2017. – Vol. 216 (2). – P. 389–395.

291. Wikstrom, A. *Mycoplasma genitalium*: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline / A. Wikstrom, J.S. Jensen // *Sexually Transmitted Infections.* – 2006. – Vol. 82. – P. 276–279.

292. Wilbrink, B. Detection of bacterial DNA in joint samples from patients with undifferentiated arthritis and reactive arthritis, using polymerase chain reaction with universal 16S ribosomal RNA primers / B. Wilbrink, I.M. van der Heijden, L.M. Schouls [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41. – P. 535–543.

293. Wilkinson, N.Z. Detection of DNA from a range of bacterial species in the joints of patients with a variety of arthritides using a nested, broad-range polymerase chain reaction / N.Z. Wilkinson, G.H. Kingsley, H.W. Jones [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 1999. – Vol. 38. – P. 260–266.

294. Willcox, J.R. Observer variation in the interpretation of Gram-stained urethral smears: implications for the diagnosis of non-specific urethritis / J.R. Willcox, M.W. Adler, E.M. Belsey // *Br J Vener Dis.* – 1981. – Vol. 57 (2). – P. 134–6.

295. Wilson, A.P. Acute urethritis due to *Neisseria meningitidis* group A acquired by orogenital contact: casereport / A.P. Wilson, J. Wolff, W. Atia // *Genitourin Med.* – 1989. – Vol. 65. – P. 122–123.

296. Winter, A.J. Asymptomatic urethritis and detection of HIV-1 RNA in seminal plasma / A.J. Winter, S. Taylor, J. Workman [et al.] // *Sex Transm Infect.* – 1999. – Vol. 75. – P. 261–3.

297. Wiringa, A.E. *Trichomonas vaginalis*, endometritis and sequelae among women with clinically suspected pelvic inflammatory disease / A.E. Wiringa, R.B. Ness, T. Darville [et al.] // *Sexually Transmitted Infections.* – 2020. – Vol. 96 (6). – P. 436–438.

298. Witt, L.S. Evaluation of clinicians' knowledge and use of minimum inhibitory concentration values / L.S. Witt, J.O. Spicer, E. Burd [et al.] // *Braz J Infect Dis.* – 2021. – Vol. 25 (6). – 101656.

299. Workowski, K.A. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines / K.A. Workowski // *Clinical Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 61 (8). – P. 759–762.

300. Workowski, K.A. Sexually transmitted infections treatment guidelines / K.A. Workowski, L.H. Bachmann, P.A. Chan [et al.] // *MMWR Recommendations Rep.* – 2021. – Vol. 70 (4). – P. 1–187.

301. Ya, W. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / W. Ya, C. Reifer, L.E. Miller // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 203 (2). – P. 349–350.

302. Yamagishi, Y. A case of uterine endometritis caused by *Atopobium vaginae* / Y. Yamagishi, H. Mikamo, K. Tanaka [et al.] // *J Infect Chemother.* – 2011. – Vol. 17. – P. 119–121.

303. Yen, S. Bacterial vaginosis in sexually experienced and non-sexually experienced young women entering the military / S. Yen, M.A. Shafer, J. Moncada [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol. 102 (5 Pt 1). – P. 927–33.

304. Zhang, N. Are *Ureaplasma* spp. a cause of nongonococcal urethritis? A systematic review and meta-analysis / N. Zhang, R. Wang, X. Li [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – e113771

305. Zhang, Q. Effects of biovar I and biovar II of *Ureaplasma urealyticum* on sperm parameters, lipid peroxidation, and deoxyribonucleic acid damage in male infertility / Q. Zhang, Y. Xiao, W. Zhuang [et al.] // *Urology.* – 2014. – Vol. 84 (1). – P. 87–92.

306. Zhang, Y. The relationship between the biovars and the antimicrobial resistance of *Ureaplasma urealyticum* in female patients with urogenital infections / Y. Zhang, C. Hua, S.L. Li // *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* – 2018. – Vol. 32 (1). – e22211.

307. Zozaya, M. Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis / M. Zozaya, M.J. Ferris, J.D. Siren // *Microbiome.* – 2016. – Vol. 19. – P. 4–16.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

АНКЕТА ПАЦИЕНТА (♂) КОНФИДЕНЦИАЛЬНО!

Дата _____
 № пациента _____
 Возраст _____

1. Следующие пункты анкеты заполняются пациентом:

1.1 Образование (отметить ✓)

Среднее	Высшее

1.2. Семейное положение (отметить ✓)

В браке	В браке не состою	Разведен

1.3 Уровень ежемесячного дохода (отметить ✓)

Менее 60 тыс. руб	Более 60 тыс. руб

1.4 Причина обращения на прием (отметить ✓)

Наличие жалоб	Желание обследоваться, в связи с нарушениями репродуктивного здоровья у половой партнерши	Наличие жалоб у обоих партнеров	Обследование на ИППП с профилактической целью или в связи с половым контактом с новым партнером без предохранения

1.5 Жалобы.

1.5.1 Выберите наиболее подходящий вариант характера выделений из уретры? (отметить ✓)

Характер выделений из уретры	Визит №1	Визит №2	Визит №3
Мутные			
Прозрачные			
Отсутствуют			

1.5.2 Выберите наиболее подходящий вариант количества уретральных выделений (отметить ✓)

Количество выделений из уретры	Визит №1	Визит №2	Визит №3
Скудные			
Умеренные			
Обильные			
Отсутствуют			

1.5.3 Беспокоят ли Вас жалобы: (отметить ✓)

Жалобы	Визит №1	Визит №2	Визит №3
Зуд в уретре			
Слабый			
Умеренный			
Выраженный			
Отсутствует			
Жжение в уретре			
Слабое			
Умеренное			
Выраженное			
Отсутствует			
Дизурия (нарушение мочеиспускания)			
Боль / дискомфорт в нижней части живота / мошонке			
Другое			

1.6 Половой анамнез.

1.6.1 Половая жизнь с ____ лет

1.6.2 Количество постоянных сексуальных партнеров в настоящее время? (отметить ✓)

менее 2	2 и более

1.6.3 Количество сексуальных партнеров за последние 6 месяцев, предшествующих участию в исследовании? (отметить ✓)

менее 2	2 и более

1.6.4 Используете ли Вы средства предохранения от инфекций при сексуальных контактах с постоянным партнером / партнерами? (отметить ✓)

Да (всегда / не всегда)	Нет

1.6.5 Какие способы предохранения от инфекций Вы используете? (отметить ✓)

Презерватив	Антисептики	Другое
		Указать:

1.6.6 Готовы ли Вы обсудить с врачом свою сексуальную практику? (отметить ✓)

Да	Нет

Следующие пункты заполняются при положительном ответе на предыдущий вопрос

1.6.7 Виды сексуальных контактов, которые Вы практикуете (отметить ✓)

Генитальные	Орогенитальные	Аногенитальные

1.6.8 Использование способов предохранения от инфекций при различных видах сексуальных контактов с постоянным половым партнером / партнерами (отметить ✓)

Виды сексуальных контактов	Способы предохранения от инфекций					
	Презерватив		Антисептики		Другое	
	Всегда	Не всегда	Всегда	Не всегда	Всегда	Не всегда
Генитальные						
Орогенитальные						
Аногенитальные						

1.7 Сталкивались ли Вы с проблемами, связанными с репродуктивным здоровьем, обусловленными инфекциями, передаваемыми половым путем ранее? (отметить ✓)

Да	Нет
Указать:	

1.8 Практиковали ли Вы ранее половые контакты с незнакомыми / малознакомыми партнерами? (отметить ✓)

Да	Нет

2. Следующие пункты анкеты заполняются исследователем:

2.1 Общее состояние

Визит №1	Визит №2	Визит №3

2.2 Осмотр наружных половых органов

2.2.1 Характер уретральных выделений (отметить ✓)

Характер уретральных выделений	Визит №1	Визит №2	Визит №3
Слизистые			
Слизисто-гнойные			
Гнойные			
Отсутствуют			

2.2.2 Количественные показатели уретральных выделений (отметить ✓)

Количество уретральных выделений	Визит №1	Визит №2	Визит №3
Скудные			
Умеренные			
Обильные			
Отсутствуют			

2.2.3 Крайняя плоть (отметить ✓)

Сохранена	Отсутствует

2.2.4 Осмотр области наружного отверстия мочеиспускательного канала (отметить ✓)

Отечность	Гиперемия	Не изменена

2.2.5 Осмотр и пальпация органов мошонки (отметить ✓)

Органы мошонки	
Изменены	Без патологических изменений
Указать:	

2.3 Данные анамнеза заболевания

2.3.1 Давность появления

жалоб

2.3.2 Предшествующее лечение, в том числе по поводу других заболеваний более 1 мес. назад.

Да	Нет
Указать:	

2.4 Первичное обращение в паре (отметить ✓)

Мужчина	Женщина

2.5 Лечение

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

АНКЕТА ПАЦИЕНТА (♀) КОНФИДЕНЦИАЛЬНО!

Дата _____

№ пациента _____

Возраст _____

1. Следующие пункты анкеты заполняются пациентом:

1.1 Образование (отметить ✓)

Среднее	Высшее

1.2 Семейное положение (отметить ✓)

В браке	В браке не состою	Разведена

1.3 Уровень ежемесячного дохода (отметить ✓)

Менее 60 тыс. руб	Более 60 тыс. руб.

1.4 Причина обращения на прием (отметить ✓)

Наличие жалоб	Желание обследоваться, в связи с нарушениями репродуктивного здоровья у полового партнера	Наличие жалоб у обоих партнеров	Обследование на ИППП с профилактической целью или в связи с половым контактом с новым партнером без предохранения

1.5 Жалобы (отметить ✓)

5.1 Выберите наиболее подходящий вариант характера выделений из влагалища (отметить ✓)

Характер выделений из влагалища	Визит №1	Визит №2	Визит №3
Жидкие серовато-белые гомогенные			
Творожистые			
Желтые			
Кровянистые			
Не беспокоят («нормальные» влагалищные выделения)			
Другое (указать)			

1.5.2 Выберите наиболее подходящий вариант количества влагалищных выделений (отметить ✓)

Количество выделений из влагалища	Визит №1	Визит №2	Визит №3
Скудные			
Умеренные			
Обильные			
Отсутствуют			

1.5.3 Выберите подходящий вариант запаха влагалищных выделений (отметить ✓)

Запах выделений из влагалища	Визит №1	Визит №2	Визит №3
«Гнилой рыбы»			
Кислый			
Отсутствуют			
Другое			

1.5.4 Беспокоят ли Вас жалобы (отметить ✓)

Жалобы	Визит №1	Визит №2	Визит №3
Зуд в области гениталий			
Покраснение в области гениталий			
Болезненность в области гениталий			
Дискомфорт при половых контактах			
Отсутствуют			
Другое (указать)			

1.6 Половой анамнез.

1.6.1 Половая жизнь с _____ лет

1.6.2 Количество постоянных сексуальных партнеров в настоящее время? (отметить ✓)

Менее 2	2 и более

1.6.3 Количество сексуальных партнеров за последние 6 месяцев, предшествующих участию в исследовании? (отметить ✓)

Менее 2	2 и более

1.6.4 Используете ли Вы средства предохранения от инфекций при сексуальных контактах с постоянным партнером / партнерами? (отметить ✓)

Да (всегда / не всегда)	Нет

1.6.5 Какие способы предохранения от инфекций Вы используете? (отметить ✓)

Презерватив	Антисептики	Другое
		Указать:

1.6.6 Готовы ли Вы обсудить с врачом свою сексуальную практику? (отметить ✓)

Да	Нет

Следующие пункты заполняются при положительном ответе на предыдущий вопрос

1.6.7 Виды сексуальных контактов (отметить ✓)

Генитальные	Орогенитальные	Аногенитальные

1.6.8 Использование способов предохранения от инфекций при различных видах сексуальных с постоянным половым партнером / партнерами (отметить ✓)

Виды сексуальных контактов	Способы предохранения от инфекций					
	Презерватив		Антисептики		Другое	
	Всегда	Не всегда	Всегда	Не всегда	Всегда	Не всегда
Генитальные						
Орогенитальные						
Аногенитальные						

1.7 Сталкивались ли Вы с проблемами, связанными с репродуктивным здоровьем, обусловленными инфекциями, передаваемыми половым путем ранее? (отметить ✓)

Да	Нет
Указать:	

1.8 Практиковали ли Вы ранее половые контакты с незнакомыми / малознакомыми партнерами?

(отметить ✓)

Да	Нет

2. Следующие пункты анкеты заполняются исследователем:

2.1 Общее состояние

Визит №1	Визит №2	Визит №3

2.2 Status specialis.

2.2.1 Обследование с помощью гинекологического зеркала Куско (отметить ✓)

Характер влагалищных выделений	Визит №1	Визит №2	Визит №3
Жидкие серовато-белые гомогенные			
Творожистые			
Гнойные			
Кровянистые			
«Нормальные» влагалищные выделения			
Другое (указать)			

2.2.2 Количественные показатели влагалищных выделений (отметить ✓)

Количество влагалищных выделений	Визит №1	Визит №2	Визит №3
Скудные			
Умеренные			
Обильные			

2.2.3 Осмотр слизистой оболочки влагалища и шейки матки (отметить ✓)

Результаты осмотра	Визит №1	Визит №2	Визит №3
Гиперемия вульвы			
Гиперемия влагалища			
Гиперемия экзоцервикса			
Наличие эрозии шейки матки			
Без патологических изменений			
Другое (указать)			

2.3 Данные анамнеза заболевания

2.3.1 Давность появления

жалоб _____

2.3.2 Предшествующее лечение, в том числе по поводу других заболеваний более 1 мес. назад.

Да	Нет
Указать:	

2.4 Репродуктивный анамнез (отметить ✓)

Нарушения репродуктивного здоровья	Да	Нет
Бесплодие		
Выкидыши		
Преждевременные роды		
Рождение детей с массой менее 2500 г		
Наличие внематочных беременностей		

2.4.1 Беременностей _____

2.4.2 Родов в срок _____

2.4.3 Абортов _____

2.5 Критерии БВ Amsel

Критерии	Визит №1	Визит №2	Визит №3
1. Жидкие серовато-белые гомогенные выделения			
2. pH влагалищной жидкости			
3. Проба с 10% КОН			
4. Присутствие «Ключевых клеток» при микроскопии			

2.6 Лечение
