

На правах рукописи

Ким Дмитрий Глебович

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

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в отделе клинической дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Гомберг Михаил Александрович

Научный консультант:

кандидат биологических наук

Гущин Александр Евгеньевич

Официальные оппоненты:

Кира Евгений Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Медицинской академии акционерного общества «Группа компаний «Медси», Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации, академик Российской академии естественных наук;

Хрянин Алексей Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России».

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 23 апреля 2024 г. в 14 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.019 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» по адресу: 119071, г. Москва, Ленинский проспект, дом 17.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке РУДН по адресу по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. и на сайтах <https://www.rudn.ru/science/dissovet> и <http://vak.ed.gov.ru/>

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2024 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.019
кандидат медицинских наук

Острецова Мария Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Негонококковый уретрит (НГУ) является наиболее распространенным заболеванием нижних отделов урогенитального тракта у мужчин [Sarier M., 2019].

НГУ может приводить к развитию осложнений, негативно влияющих как на репродуктивный потенциал самих мужчин вследствие распространения воспалительного процесса на добавочные мужские половые железы, так и на их половых партнерш-женщин, в связи с частой ассоциацией НГУ с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) [Darville T., 2021]. Также инфекционные агенты НГУ являются триггерными факторами в развитии реактивного артрита, приобретенного половым путем (РАППП) [Garcia-Kutzbach A. et al., 2018], а симптомы НГУ существенно снижают качество жизни пациентов. Медико-социальное значение НГУ обусловлено повышением риска инфицирования и передачи ВИЧ [Jordan S.J. et al., 2018].

В 20–50% случаев этиологический фактор развития воспаления слизистой оболочки уретры установить не удается, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения этиологической роли условно-патогенных микроорганизмов [Frolund M. et al., 2019; Plummer E.L et al., 2022].

Исследования, проведенные с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), показали возможность корреляции состава микрофлоры урогенитального биотопа мужчин и влагалища их половых партнерш-женщин, в том числе микроорганизмами, не относящимися к ИППП [Zozaya M. et al., 2016; Plummer E.L. et al., 2021; Toh, E. et al., 2023].

В связи с этим наше внимание было привлечено к обнаружению в составе микробиоты урогенитального биотопа у мужчин облигатных и/или факультативно анаэробных бактерий, известных под общим названием – БВ-ассоциированные бактерии, которые могут входить в состав вагинальной микробиоты женщин с бактериальным вагинозом (БВ), и оценке возможной роли этих микроорганизмов в развитии НГУ у мужчин.

Степень разработанности темы исследования

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, пациенты с НГУ при неустановленной этиологии уретрита (идиопатическом уретрите) подлежат эмпирическому антибактериальному лечению [Horner P.J. et al., 2016]. При этом в 20–35% случаев такая тактика не приводит к успеху [Sarier M. et al., 2019; Bartoletti R. et al 2019; Jordan S.J. et al., 2020]. Очевидно, что совершенствование этиологической диагностики НГУ позволит сделать ее 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 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 БВ 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. 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

НГУ у мужчин, ассоциированный с анаэробными микроорганизмами, имеет ряд клинических особенностей: меньшую выраженность клинических симптомов и признаков заболевания и более низкую выраженность воспаления в уретре при лабораторном исследовании, в сравнении с идиопатическим НГУ.

Обоснована необходимость углубленного лабораторного обследования мужчин с идиопатическим НГУ и проведение исследований у их половых партнерш с целью выявления у них БВ-ассоциированных микроорганизмами.

Результаты исследований позволяют выделить из НГУ с неустановленной этиологией новый вид уретрита – **анаэробный НГУ**.

Предложена тактика ведения пациентов с анаэробным НГУ, которая способна повысить эффективность лечения, снизить риск развития осложнений и формирования резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

По результатам исследования разработаны Методические рекомендации № 132 «Тактика ведения пациентов с анаэробным уретритом», 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 исследовании были использованы клинические методы диагностики, лабораторные исследования и метод анкетирования пациентов.

Всем мужчинам, участникам исследования, а также их половым партнерам-женщинам проводили следующее лабораторное обследование:

- микроскопическое исследование с окраской по Граму биологического материала уретры, осадка первой порции мочи (ППМ) мужчин и влагалища женщин;
- молекулярно-биологическое исследование биологического материала уретры у мужчин и отделяемого влагалища у женщин.

Микроскопическое исследование биологического материала уретры, осадка ППМ мужчин и влагалища женщин с окраской по Граму проводили с использованием стандартной процедуры получения биологического материала, а также подготовки и окраски препарата на базе ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии».

Молекулярно-биологическое исследование образцов биологического материала отделяемого влагалища женщин и уретры мужчин проводили в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора с использованием наборов реагентов производства вышеуказанного института, в реальном времени, на основе ПЦР торговой марки Амплисенс®.

При проведении исследования использовали метод анкетирования пациентов, в рамках которого была разработана оригинальная анкета пациента с целью получения и регистрации анамнестических, социально-демографических данных, а также данных результатов клинико-лабораторного обследования пациентов.

Терапию мужчин с НГУ проводили на основании данных комплексного клинико-лабораторного обследования пациентов. При выявлении в уретре у мужчин ИППП проводили терапию согласно действующим клиническим рекомендациям, и данные пациенты были исключены из исследования.

При наличии клинических симптомов и/или лабораторных признаков уретрита алгоритм терапии пациентов основывали на данных о наличии или отсутствии БВ у их половых партнеров. Пациентам с НГУ и наличием БВ у половых партнеров после рандомизации назначали клиндамицин или нифурател. В случаях, когда половые партнерши мужчин с уретритом не страдали БВ, им назначали стандартную для НГУ терапию доксициклином.

Эффективность проведенной терапии оценивали по результатам контрольного клинико-лабораторного исследования пациентов через 4 недели после окончания лечения.

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS Office EXCEL и IBM SPSS 23.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Выявлены факторы риска НГУ, ассоциированного с анаэробными микроорганизмами. Такие пациенты чаще не состояли в браке, достоверно чаще

принадлежали к возрасту наибольшей сексуальной активности и имели признаки рискованного сексуального поведения, чем при идиопатическом НГУ.

2. НГУ у мужчин с отрицательными результатами обследования на ИППП и наличием БВ у их половых партнерш был ассоциирован с анаэробными микроорганизмами, имел менее выраженные клинические симптомы и признаки заболевания, а также менее выраженные признаки воспаления в уретре при лабораторном исследовании, в сравнении с идиопатическим НГУ и отсутствием БВ у половых партнерш.

3. Анализ микробиоты дистального отдела уретры у мужчин с НГУ, в соответствии с биоценозом влагалища их половых партнерш-женщин, свидетельствует о статистически достоверном более частом выявлении анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов в уретре у мужчин с НГУ вместе с 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 ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» в форме методических рекомендаций «Тактика ведения пациентов с анаэробным уретритом. Методические рекомендации № 132».

Личный вклад автора в выполнении исследования

Автором самостоятельно проведен анализ литературных данных по теме диссертации, разработан дизайн исследования, определены цели и задачи работы. Проведены сбор, транспортировка образцов биологического материала пациентов, анализ и интерпретация полученных результатов, статистическая обработка данных, подготовлены материалы для публикаций и выступлений по теме диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки) и области исследования, а именно: п. 2, 4, 5.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертации обусловлена теоретической и методической базой, использованием регламентированных методов статистической обработки полученных данных, а также 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).

Публикации по теме диссертации

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 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования: перечень этапов и содержание работ

Была разработана анкета пациента, проведено клиническое обследование гетеросексуальных пар, включенных в исследование, сбор и депонирование образцов биологического материала, полученных от пациентов, проведено их первичное лабораторное исследование. По результатам первичного клинико-лабораторного обследования, а также на основании эпидемиологического подхода, из числа участников исследования – мужчин, были сформированы клинические группы и подгруппы. На начальном этапе работы была проведена терапия мужчин с установленным диагнозом НГУ, а также женщин с диагнозом БВ, осуществлен контроль излеченности.

На втором этапе работы проведено молекулярно-биологическое исследование ранее депонированных образцов биологического материала мужчин, обобщены и проанализированы

все полученные клинико-лабораторные данные. На основании полученных результатов разработаны методические рекомендации по ведению пациентов с анаэробным уретритом.

Объект исследования

Объектом исследования явились 166 мужчин в возрасте от 20 до 61 лет (ср. возраст $34,81 \pm 8,4$ года) и 174 их половых партнерш-женщин в возрасте от 19 до 69 лет (ср. возраст $31,16 \pm 7,74$ года), обратившихся в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» с февраля 2016 г. по март 2019 г. для обследования на ИППП.

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:

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.

Затем был применен эпидемиологический подход: внутри каждой группы пациентов-мужчин (как с наличием, так и с отсутствием уретрита) выделили по 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия БВ у их половых партнерш (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-).

Методы исследования

Были использованы клинические методы диагностики, лабораторные исследования и метод анкетирования пациентов.

Клиническое обследование включало в себя:

- изучение анамнеза жизни и заболевания, сексуального анамнеза, результатов обследования половых партнеров, наличие ранее перенесенных ИППП;

- оценивали состояние наружных половых органов, добавочных мужских половых желез (предстательной железы, семенных пузырьков, куперовых желез и органов мошонки).

Всем участникам исследования проводили *лабораторное обследование*, состоявшее из микроскопического и молекулярно-биологического исследований отделяемого уретры и ППМ у мужчин и отделяемого влагалища у женщин.

Образцы биологического материала уретры у мужчин и влагалища женщин окрашивали по Граму с последующим проведением микроскопического исследования с помощью светового микроскопа при большом увеличении (x1000). Микроскопическое исследование приготовленного нативного препарата осадка ППМ мужчин проводили с помощью светового микроскопа при увеличении (x400).

Диагноз уретрит у мужчин подтверждали наличием более 4-х ПМЯЛ в поле зрения при микроскопическом исследовании уретрального мазка, окрашенного по Граму, и/или наличием ≥ 10 ПМЯЛ в поле зрения при микроскопическом исследовании осадка ППМ. При проведении микроскопических исследований обследовали не менее 5 полей зрения. Микроскопическим критерием вагинита являлось соотношение количества ПМЯЛ к эпителиальным клеткам (ЭК) $>1:1$, а критерием вагиноза $<1:1$.

Образцы биологического материала для проведения молекулярно-биологического исследования депонировали 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.

Первичную диагностику БВ у женщин проводили согласно критериям Амсела.

Для проведения молекулярно-биологического исследования образцов соскобного материала 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.

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 $p \leq 0,05$.

В исследовании использовали метод анкетирования пациентов, для чего была разработана оригинальная анкета пациента, состоящая из двух разделов. Первый раздел

заполняли участники исследования: он содержал социально-демографические данные, причины обращения к врачу, жалобы, а также данные полового анамнеза. Второй раздел содержал данные анамнеза, клинического осмотра, результаты лабораторных исследований в динамике и лечение, назначенное пациенту. Данный раздел заполнял исследователь.

Терапия пациентов с НГУ

Терапию пациентов с НГУ проводили на основании результатов оценки клинических симптомов заболевания и данных лабораторного обследования. При наличии лабораторных признаков уретрита алгоритм терапии 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 НГУ не страдали БВ, назначали стандартную для НГУ терапию доксициклином по 100 мг 2 раза в день 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 метод исследования

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. Полученные различия считали достоверными при значимости $p \leq 0,05$. Для анализа повторных измерений качественных признаков применяли непараметрический метод анализа – критерий Мак-Нимара.

Результаты изучения социально-демографической характеристики пациентов

Распределение мужчин по возрасту

Средний возраст мужчин с воспалением в уретре (Группа 1) и мужчин группы контроля (Группа 2) существенно не различались ($35,1 \pm 8,1$ и $35,3 \pm 8,3$ 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 ($33,2 \pm 7,7$ против $36,7 \pm 8,1$ и $33,1 \pm 10,1$ против $35,9 \pm 7,8$ соответственно).

Возрастной анализ распределения мужчин с воспалением в уретре в зависимости от БВ-статуса половых партнерш показал, что 53,5% пациентов с уретритом и БВ-положительным статусом половых партнерш (подгруппа 1А) относятся к возрасту наибольшей сексуальной активности (18-30 лет), тогда как к этой возрастной категории принадлежало только 25,5% мужчин с воспалением в уретре и негативным БВ-статусом половых партнерш ($p < 0,01$).

Распределение мужчин по семейному положению

Установлено, что в сравнении с группой контроля доля женатых мужчин была меньше как среди пациентов в группе с уретритом, (45,8% и 69,5% соответственно, $p < 0,005$), так и в группе мужчин с уретритом, в зависимости от БВ-статуса половых партнерш – 41,9% и 49,0% для пациентов с БВ-негативным и БВ-положительным статусом половых партнерш соответственно, ($p < 0,01$).

Оценка влияния социального статуса пациентов на вероятность развития уретрита

Анализ уровня образования и уровня ежемесячного дохода пациентов не выявил значимых различий по этим показателям среди пациентов с воспалением в уретре при сравнении с мужчинами контрольной группы, а также в разделенных по БВ-статусу половых партнерш клинических подгруппах пациентов. Высшее образование имели 55,8%, 58,8%, 61,5% и 61,2% мужчин в подгруппах 1А, 1Б, 2А и 2Б, соответственно, ($p > 0,05$); а об уровне ежемесячного дохода ≥ 60 тыс. руб. сообщили 58,1%, 66,7%, 53,8% и 56,5% пациентов подгрупп 1А, 1Б, 2А и 2Б, соответственно, ($p > 0,05$).

Оценка влияния особенностей сексуального поведения мужчин на развитие НГУ

Отмечено отсутствие существенных различий среди пациентов разных клинических групп и подгрупп по наличию ИППП в анамнезе, которые подтвердили 30,2%, 39,2%, 38,5% и 30,4% респондентов подгрупп 1А, 1Б, 2А и 2Б, соответственно ($p > 0,05$). Также не было достоверных различий среди пациентов по наличию случайных половых связей в анамнезе. О наличии таких связей сообщили 65,1%, 62,7%, 53,8% и 43,5% мужчин подгрупп 1А, 1Б, 2А и 2Б, соответственно ($p > 0,05$). Анализ возраста начала половой жизни среди пациентов в клинических подгруппах показал, что о раннем сексуальном опыте (≤ 16 лет) заявили 39,5%, 35,3%, 38,5% и 32,6% респондентов подгрупп 1А, 1Б, 2А и 2Б, соответственно ($p > 0,05$).

Наименьшая доля мужчин с отсутствием крайней плоти (7,1%) была в подгруппе пациентов с уретритом и положительным БВ-статусом половых партнерш (подгруппа 1А), тогда как в подгруппе здоровых пациентов, половые партнерши которых также страдали БВ (подгруппа 2А), была отмечена наибольшая доля пациентов с циркумцизией (46,2%), ($p < 0,005$).

Путем опроса пациентов было установлено, 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 пациенты подгруппы 1А имели ≥ 2 постоянных половых партнерш на момент участия в исследовании в 2,5 раза чаще, чем

пациенты подгруппы 1Б, (25,6% и 9,8% соответственно, $p < 0,005$). Кроме того, пациенты с уретритом имели ≥ 2 сексуальных партнеров за последние 6 месяцев, предшествующих участию в исследовании, достоверно чаще, чем здоровые мужчины (53,2% и 30,5% мужчин групп 1 и 2, соответственно, $p < 0,01$), при этом полигамные отношения в анамнезе чаще практиковали пациенты подгруппы 1А, чем в подгруппе 1Б (60,5% и 47,1%, соответственно, $p < 0,05$).

Среди пациентов клинических групп не было выявлено статистически значимых различий в практике незащищенных вагинальных и оральных 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 партнеров (21,6% и 7,0% соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, рискованное сексуальное поведение (увеличение количества половых партнеров за последние 6 месяцев, предшествующих участию в исследовании, а также наличие более 2 постоянных половых партнеров на момент участия в исследовании) были чаще ассоциированы с воспалением в уретре у мужчин. При оценке присутствия этих факторов риска среди пациентов внутри группы с уретритом, была выявлена их более выраженная ассоциация с воспалением в уретре у пациентов подгруппы 1А, в сравнении с мужчинами подгруппы 1Б. Также установлено, что крайняя плоть была сохранена достоверно чаще у пациентов подгруппы 1А, в сравнении с мужчинами подгруппы 2А.

Оценка влияния БВ-статуса половых партнеров на развитие НГУ у мужчин

БВ-статус половых партнеров мужчин в клинических группах представлен в Таблице 1.

Таблица 1 – БВ-статус половых партнеров 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 1, у женщин-половых партнеров пациентов с воспалением в уретре, БВ диагностировали более чем в 2 раза чаще, чем у половых партнеров здоровых мужчин контрольной группы (45,7% и 22,0% соответственно, $p < 0,005$).

Результаты анализа причин обращения участников исследования

В подгруппе 1А достоверно чаще причиной обращения пары на прием к дерматовенерологу являлось наличие жалоб у женщин, чем присутствие жалоб у мужчин (55,8% и 13,9% соответственно, $p < 0,0001$). Напротив, в подгруппе 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% ($p < 0,0001$). 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.

Результаты анализа особенностей клинического течения НГУ у мужчин

Оценка субъективных клинических симптомов уретрита у пациентов в зависимости от состояния микрофлоры влагалища половых партнерш (БВ-статуса) половых партнерш

Пациенты подгруппы 1Б достоверно чаще ($p < 0,05$), в сравнении с представителями подгруппы 1А, отмечали у себя наличие выделений из уретры, а также достоверно чаще субъективно оценивали уретральные выделения, как обильные – 43,1% против 65,1%, и 13,7% против 2,3% соответственно, ($p < 0,05$).

Оценка субъективных признаков уретрита у мужчин с уретритом в клинических подгруппах представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – 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

Как следует из Таблицы 2, жалобы на зуд в уретре реже предъявляли пациенты подгруппы 1А ($p > 0,05$), а жалобы на жжение в уретре, достоверно реже ($p < 0,05$), в сравнении с пациентами с уретритом подгруппы 1Б. При этом слабое жжение в уретре было больше характерно для мужчин подгруппы 1А, а умеренное и выраженное – для пациентов подгруппы 1Б. Симптомы дизурии также значительно 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, ($p > 0,05$). В целом, отсутствие каких-либо субъективных признаков уретрита достоверно чаще было характерно для подгруппы 1А, в сравнении с подгруппой 1Б ($p < 0,005$).

Оценка объективных клинических признаков уретрита у пациентов в зависимости от БВ-статуса половых партнеров

Оценка признаков воспаления уретры у мужчин представлена в Таблице 3. У пациентов подгруппы 1А, в сравнении с представителями подгруппы 1Б, достоверно чаще наблюдали слизистые уретральные выделения ($p < 0,05$), в то время как слизисто-гнойные и гнойные выделения были более характерны для пациентов подгруппы 1Б, в сравнении с мужчинами подгруппы 1А ($p > 0,05$). Анализ интенсивности выделений из уретры показал, что пациенты подгруппы 1А достоверно чаще имели скудные выделения ($p < 0,01$), тогда как в подгруппе 1Б достоверно чаще наблюдали обильные уретральные выделения ($p < 0,01$). Наличие гиперемии наружного отверстия мочеиспускательного канала отмечали реже у пациентов подгруппы 1А, в сравнении с пациентами подгруппы 1Б. Аналогичная тенденция была выявлена и для отечности этой области ($p > 0,05$).

Таблица 3 – 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

Оценка степени выраженности воспаления уретры у пациентов в зависимости от БВ-статуса половых партнеров

Степень выраженности уретрита при лабораторном исследовании уретрального мазка, окрашенного по Граму / осадка ППМ представлена на Рисунке 1.

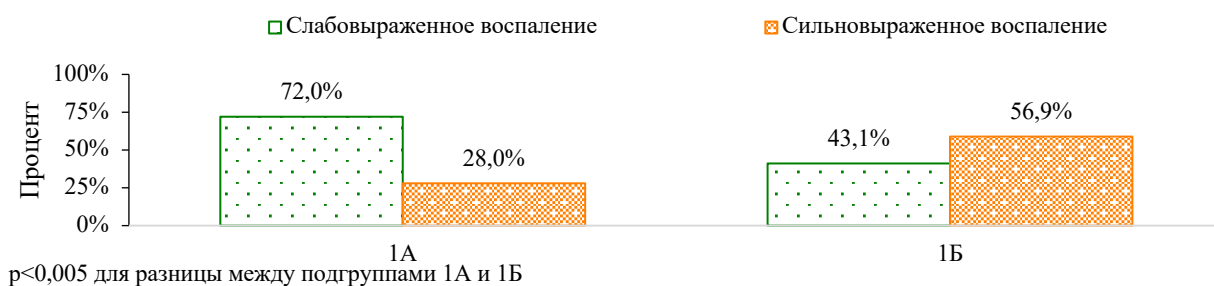


Рисунок 1 – Степень выраженности уретрита в клинических подгруппах

Как видно из приведенной диаграммы (Рисунок 1), при лабораторном исследовании уретрального мазка/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 подгруппы 1А, в сравнении с пациентами подгруппы 1Б, ($p < 0,005$).

Результаты микробиологической характеристики пациентов с НГУ

Анализ частоты выявления микроорганизмов у мужчин с уретритом и в контрольной группе

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 *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.*, были обнаружены у 60,6% и 74,5% мужчин с воспалением в уретре и у 57,6% и 71,2% мужчин контрольной группы, соответственно ($p > 0,05$).

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 ($p > 0,05$).

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

Данные, приведенные в Таблице 4, свидетельствуют, что анаэробные БВ-ассоциированные микроорганизмы достоверно чаще выявляли у пациентов 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* (с 2023г. *Fannyhessea 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).

Таблица 4 – 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
<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

Продолжение Таблицы 4

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

Также следует отметить, 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.

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 у пациентов с подгрупп 1А, 1Б и 2Б приблизительно с равной частотой, и значительно реже в подгруппе 2А. Бактерии рода *Staphylococcus* чаще выявляли у пациентов с уретритом подгруппы 1А и здоровых мужчин подгруппы 2Б, в сравнении с мужчинами подгрупп 1Б и 2А ($p > 0,05$). Бактерии рода *Streptococcus* наиболее часто выявляли в уретре у здоровых мужчин подгруппы 2А, тогда как в остальных подгруппах эти бактерии обнаруживали реже ($p > 0,05$).

Анализ частоты выявления генитальных микоплазм у мужчин показал, что обнаружение *U. parvum* не зависело от наличия воспаления в уретре, однако реже всего данный микроорганизм выявляли у пациентов контрольной подгруппы 2Б (17,4% случаев). *U. urealyticum* достоверно чаще ($p < 0,05$) выявляли у мужчин подгруппы 1А, в сравнении с пациентами подгруппы 1Б, при этом в уретре здоровых мужчин этот микроорганизм не выявляли вне зависимости от БВ-статуса их половых партнерш. Сходные данные были получены и при анализе частоты обнаружения *M. hominis* у мужчин в разных подгруппах, однако статистически значимых различий при этом выявлено не было ($p > 0,05$).

Среди мужчин с воспалением в уретре *C. albicans* выявляли чаще в подгруппе 1А в сравнении с подгруппой 1Б, 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, хотя достоверно значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Анализ частоты выявления анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов и их сочетаний у пациентов с уретритом подгруппы 1А

С целью оценки потенциальной самостоятельной роли анаэробных БВ-ассоциированных бактерий в развитии воспаления в уретре у пациентов подгруппы 1А, был

проведен анализ частоты выявления данных микроорганизмов, а также их сочетаний среди пациентов этой подгруппы (Таблица 5).

БВ-ассоциированные бактерии у пациентов подгруппы 1А в большинстве случаев присутствовали в уретре в ассоциации между собой, и самым частым ассоциантом являлась *G. vaginalis*. При этом именно *G. vaginalis* была единственным представителем анаэробной микрофлоры, выявленным в качестве моноинфекции у пациентов этой подгруппы.

Таблица 5 – Частота выявления отдельных представителей анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов и их сочетаний у пациентов подгруппы 1А

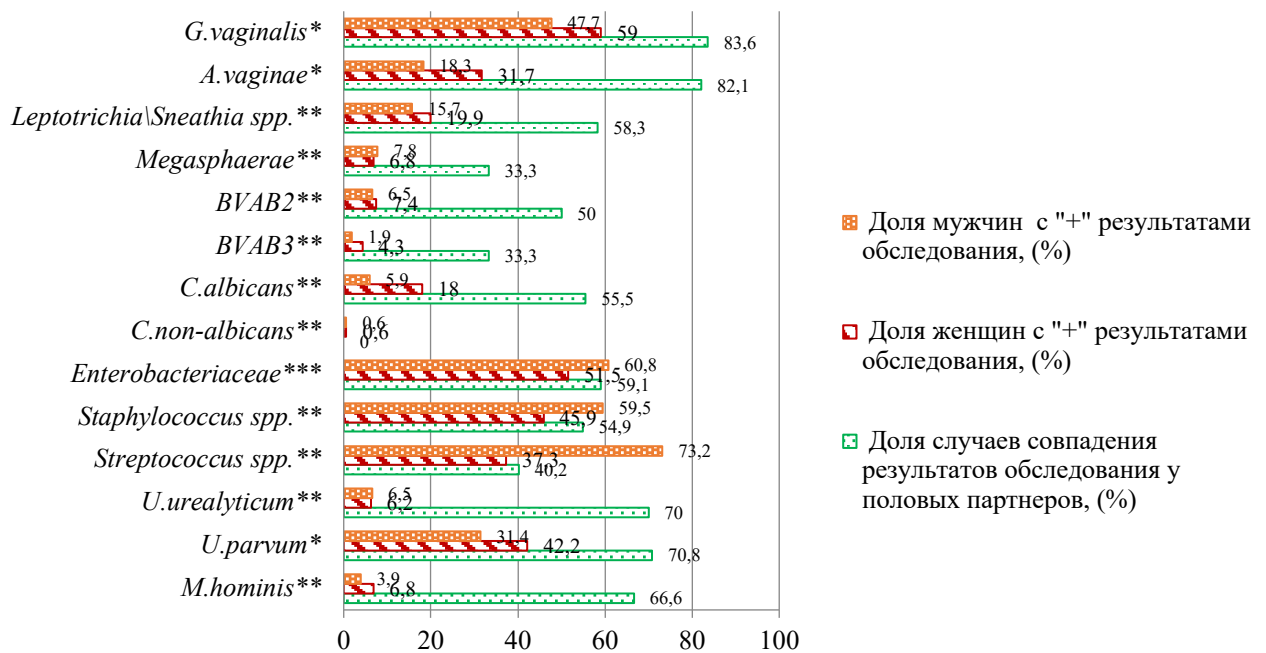
Варианты присутствия анаэробных микроорганизмов в уретре	Подгруппа 1А n (%)
<i>G. vaginalis</i> (GV)	
<i>GV</i> -моноинфекция	7 (16,3)
<i>GV</i> в комбинации с другими анаэробными м/о	30 (69,8)
<i>A. vaginae</i> (AV)	
<i>AV</i> -моноинфекция	0 (0,0)
<i>AV</i> в комбинации с другими анаэробными м/о	18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

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

Сравнительный анализ состава микробиоты уретры мужчин и влагалища их половых партнеров-женщин с целью оценки случаев совпадения микробиоценозов урогенитальных трактов половых партнеров по видовому составу представлен на Рисунке 2.

Как следует из приведенной ниже диаграммы, среди анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов наиболее высокие показатели совпадения результатов обследования у половых партнеров с высоким уровнем достоверности были отмечены для *G. vaginalis* и *A. vaginae* – 83,6% и 82,1% соответственно, $p < 0,001$. Кроме того, высокие показатели совпадения результатов обследования были отмечены для генитальных микоплазм *U. urealyticum*, *U. parvum* и *M. hominis*, при этом выявленные различия были статистически

значимыми для *U. parvum* ($p < 0,001$). Частота совпадения присутствия аэробных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, а также дрожжевых грибов рода *Candida* не превышала 60%.



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

Рисунок 2 – Случаи совпадения микробиоты уретры у мужчин с влагалищной микробиотой их половых партнеров по видовому составу

Результаты терапии пациентов с НГУ

Динамика изменений клинических признаков уретрита у пациентов в клинических подгруппах

Анализ влияния проведенной антибактериальной терапии клиндамицином и нифурателом на динамику субъективных признаков уретрита у пациентов подгруппы 1А показал, что жалобы на зуд, жжение в мочеиспускательном канале, а также боли в нижней части живота и мошонке разрешились у 100% пациентов, у которых они изначально присутствовали. При этом мужчины данной подгруппы с наличием выделений из уретры до начала лечения указали на их отсутствие после проведения терапии клиндамицином и нифурателом в 100% и 87,5% случаев соответственно. В подгруппе 1Б снижение симптомов зуда в уретре отметили 90,9% мужчин ($p < 0,05$), а снижение жжения в этой области – 83,3% пациентов ($p < 0,05$), принимавших доксициклин, при этом 81% мужчин данной подгруппы сообщили о положительной динамике наличия выделений из уретры до и после окончания терапии доксициклином ($p < 0,005$). Кроме того, 90,9% и 85,7% пациентов подгруппы 1Б отметили достоверно значимые различия в динамике жалоб на боль и дискомфорт в нижней части живота ($p < 0,05$ и $p < 0,005$, соответственно).

Анализ динамики изменения объективных признаков уретрита у пациентов подгрупп 1А и 1Б показал, что отсутствие выделений из наружного отверстия мочеиспускательного канала после окончания лечения было отмечено у 86,7% и 84,0% пациентов, получивших терапию клиндамицином и нифурателом, соответственно, и у 77,1% пациентов, получивших терапию доксициклином, при этом выявленные различия были статистически значимыми ($p < 0,005$, $p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно). Оценка таких объективных признаков уретрита, как гиперемия и отечность области наружного отверстия мочеиспускательного канала, показала, что проведение антибактериальной терапии привело к снижению гиперемии наружного отверстия мочеиспускательного канала у 90,9% и 100% пациентов подгруппы 1А, принимавших клиндамицин и нифурател, соответственно, и у 85,2% мужчин подгруппы 1Б, принимавших доксициклин, при этом выявленные различия были статистически значимыми ($p < 0,005$, $p < 0,0005$ и $p < 0,0001$ соответственно). Снижение отечности области наружного отверстия мочеиспускательного канала наблюдали у 100% пациентов подгруппы 1А, получавших клиндамицин ($p > 0,05$) и нифурател ($p < 0,05$), при этом положительная динамика изменения данного показателя отмечали только у 92,3% пациентов подгруппы 1Б, получавших доксициклин ($p < 0,01$).

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

Анализ динамики лабораторных данных, полученных при микроскопическом исследовании уретрального мазка, окрашенного по Граму, и осадка ППМ показал, 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 81,2%, 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).

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

Анализ динамики изменения частоты выявления микроорганизмов в уретре у мужчин в подгруппе 1А и 1Б до и после проведенной антибактериальной терапии показал, что в подгруппе 1А были выявлены статистически значимые различия в динамике сокращения частоты выявления большинства анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов и *U. parvum* до и после проведения терапии клиндамицином или нифурателом. Также у мужчин этой подгруппы было отмечено снижение частоты выявления в уретре аэробных микроорганизмов, генитальных микоплазм (*U. Urealyticum*, *M. hominis*), а также дрожжевых

грибов рода *Candida*, однако выявленные различия не были статистически значимыми. У пациентов подгруппы 1Б также было отмечено снижение частоты выявления анаэробных, аэробных микроорганизмов, а также генитальных микоплазм и дрожжевых грибов рода *Candida* в уретре до и после проведения терапии доксициклином, однако в этой подгруппе динамика изменения частоты выявления всех микроорганизмов, включенных в исследование, не была статистически значимой.

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 3.

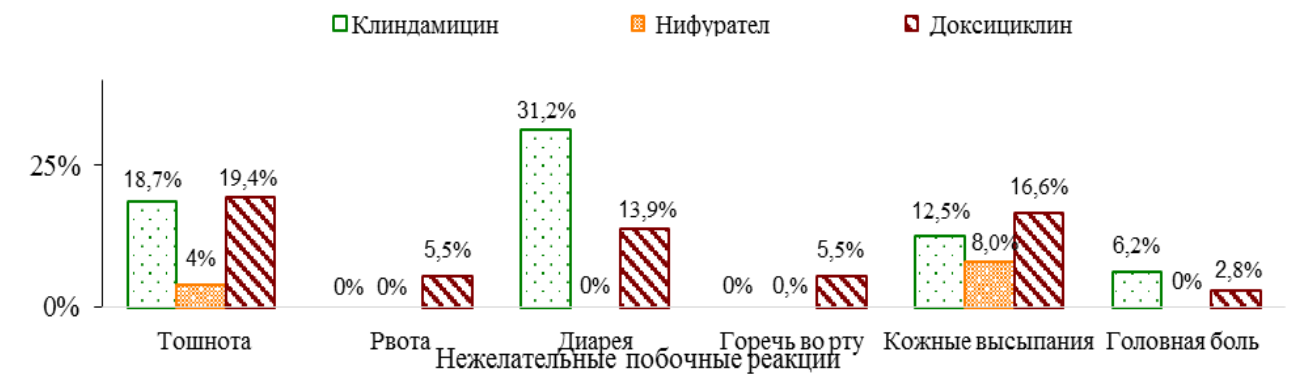


Рисунок 3 – Частота развития нежелательных побочных реакций в результате применения антибактериальных препаратов

Как видно из Рисунка 3, наименьшее количество нежелательных побочных реакций было отмечено у пациентов после применения нифуратела: появление слабо выраженной тошноты и кожных высыпаний, не потребовавших отмены препарата, отметили 4% и 8% пациентов соответственно.

Результаты разработки протокола ведения пациентов с анаэробным уретритом

По результатам проведенного исследования разработан и предложен для практического использования алгоритм терапии уретрита у мужчин, с учетом БВ-статуса их половых партнерш (Рисунок 4).

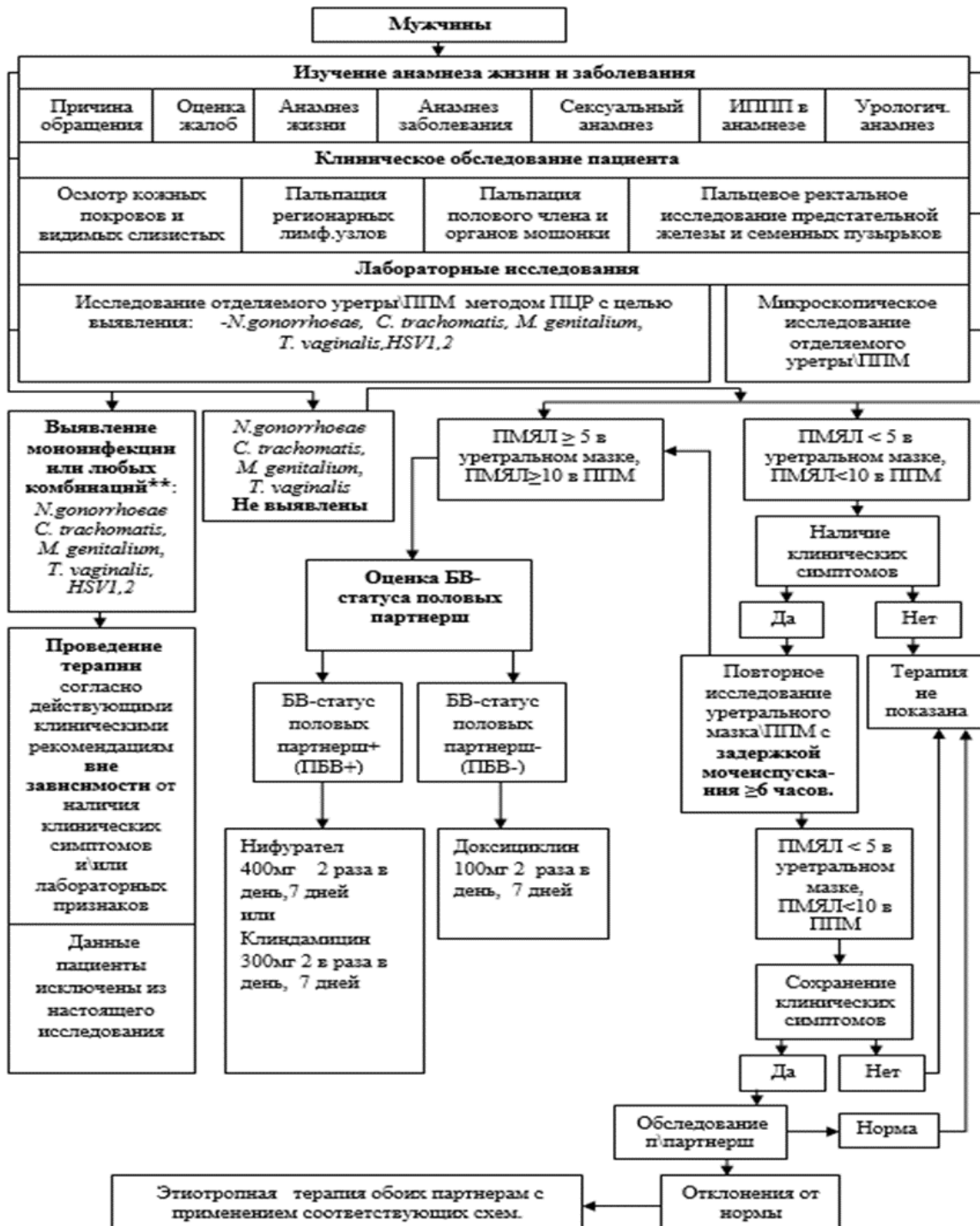


Рисунок 4 – Алгоритм лечения мужчин с уретритом с учетом БВ-статуса их половых партнеров

Кроме того, разработаны и утверждены ДЗМ Методические рекомендации (№ 132) по ведению пациентов с анаэробным уретритом. Методические рекомендации состоят из 16 разделов, в которых на основании практических и научных данных представлена сравнительная клиническая характеристика анаэробного уретрита и НГУ у мужчин, клинко-лабораторная характеристика анаэробного уретрита у мужчин, принципы терапии анаэробного уретрита, а также алгоритм ведения пациентов с анаэробным уретритом.

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 партнерш 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 партнерш. 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 более целенаправленной (этиотропная терапия в отношении анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов при наличии БВ у половых партнерш) и, как следствие, повысить эффективность лечения, снизить риск развития осложнений и формирования резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ким, Д.Г.** Негонококковый уретрит у мужчин / **Д.Г. Ким, М.А. Гомберг, А.Е. Гуцин, А.В. Зайцев** // Урология. – 2019. – № 4. – С. 122–128. [*Scopus*]

2. **Ким, Д.Г.** Опыт лечения НГУ у мужчин, ассоциированного с бактериальным вагинозом у их половых партнерш / **Д.Г. Ким, П.И. Ким, А.Е. Гуцин, М.А. Гомберг** // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – № 4. – С. 520–526. [*Scopus*]

3. 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. [*Scopus*]

4. Ковалык, В.П. Роль атипичных возбудителей урогенитальных инфекций у мужчин / **В.П. Ковалык, Д.Г. Ким, М.А. Гомберг, А.Е. Гуцин, Е.В. Владимирова, К.И. Юрлов, А.А. Куш** // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6–2. [*ВАК*].

5. **Ким Д.Г.** Особенности клинического течения негонококкового уретрита у мужчин, ассоциированного с бактериальным вагинозом у их половых партнерш / **Д.Г. Ким, М.А. Гомберг, А.Е. Гуцин** // Сборник тезисов XIII Международного форума дерматовенерологов и косметологов, Москва 11-13 марта 2020г. – Москва. – 2020. – С.59

6. **Ким Д.Г.** Анаэробные микроорганизмы, как этиологический фактор развития негонококкового уретрита у мужчин / **Д.Г. Ким, М.А. Сенина, М.А. Гомберг, А.Е. Гуцин** // Синтез науки и практики: сборник трудов 15 Международного форума дерматовенерологов и косметологов, Москва 15-17 марта 2022 г. – Москва. – 2020. – С.40

7. 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.

Аннотация

Диссертация посвящена тактике ведения мужчин с негонококковым уретритом, ассоциированным с анаэробными микроорганизмами. Результаты проведенной научной работы показали, что НГУ у мужчин, ассоциированный с анаэробными микроорганизмами, имеет факторы риска, характерные для сексуально-трансмиссивных заболеваний. Отличительными признаками такого уретрита являются относительно низкая степень выраженности воспаления в уретре, а также скудость клинических симптомов и признаков заболевания. Полученные в ходе проведения работы данные свидетельствуют о статистически достоверном более частом выявлении анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов в уретре у мужчин с НГУ при наличии БВ у их половых партнерш в сравнении с пациентами с воспалением в уретре и отсутствием БВ у половых партнерш, а также о наиболее высоких показателях взаимного соответствия микроорганизмов у половых партнеров, характерных для ключевых БВ-ассоциированных бактерий – *G. vaginalis* и *A. vaginae*. Оценка клинической и микробиологической эффективности антибактериальной терапии НГУ, ассоциированного с анаэробными микроорганизмами, проведенной на основании эпидемиологического подхода, продемонстрировала более высокую результативность в сравнении со стандартной эмпирической терапией идиопатического НГУ. На основании полученных в ходе проведенного исследования результатов разработан и предложен для практического использования алгоритм ведения пациентов с НГУ, основанный на эпидемиологическом подходе.

Annotation

The dissertation is devoted to managing of non-gonococcal urethritis in males associated with anaerobic microorganisms. The results showed that NGU in men when it was associated with anaerobic microorganisms has risk factors characteristic for sexually transmitted diseases. The data obtained indicate a statistically significant more frequent detection of anaerobic BV- associated microorganisms in the urethra in males with NGU and the presence of BV in their female sexual partners in comparison with patients with inflammation in the urethra and the absence of BV in their sexual partners, as well as the high rates of mutual correspondence of microorganisms in sexual partners, characteristic for the key BV-associated bacteria – *G. vaginalis* and *A. vaginae*. Evaluation of the clinical and microbiological efficacy of antibacterial therapy for NGU associated with anaerobic microorganisms, based on epidemiological approach, demonstrated a higher effectiveness in comparison with a standard empirical therapy for idiopathic NGU. Based on the results obtained, an algorithm for managing patients with NGU based on an epidemiological approach was developed and proposed for practical use.