

© А. С. Есипов, 2012
УДК 0000000000000000000000

А. С. Есипов

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург

Контроль эффективности лечения латентных генитальных инфекций у мужчин

В настоящее время существует мнение, что контроль эффективности лечения мужчин с генитальными инфекциями следует выполнять через 4 нед после лечения. Однако практический опыт показывает, что у большинства пациентов (94 %) результаты ПЦР бывают отрицательными уже в первые дни после антибактериальной терапии. В статье на основании результатов обследования и лечения 52 пациентов показано, что контрольное тестирование у мужчин с латентными генитальными инфекциями можно выполнять непосредственно после окончания лечения, но отмечается, что для большей надежности целесообразным является сочетание методов ПЦР и посева. Отмечено, что раннее обследование не исключает возможности выполнения исследований в более поздние сроки, если врач считает это необходимым. Также обсуждаются преимущества и недостатки обоих вариантов (раннего и отсроченного) обследования пациентов после лечения.

Ключевые слова: латентные генитальные инфекции у мужчин, контроль эффективности лечения

Диагностика и лечение латентных генитальных инфекций остаются актуальным направлением современной клинической медицины. Традиционно к этим инфекциям относят хламидиоз, микоплазмоз и уреаплазмоз. Несмотря на то, что уже несколько лет заболевания, ассоциированные с выявлением микоплазм и уреаплазм, не принято рассматривать как генитальные инфекции, актуальность их лечения не становится меньшей. Социальная значимость генитальных инфекций и заболеваний, вызванных микоплазмами и уреаплазмами, велика еще и потому, что ими болеют, преимущественно, люди в возрасте максимальной репродуктивной активности.

Основными документами, которые определяют профессиональную тактику врача при лечении данных инфекций и состояний, являются руководства американского (CDC) [1] и европейского (ECDC) [2] центров по контролю за заболеваниями и их профилактике (далее — Руководства), а также некоторые журнальные статьи, получившие статус неофициальных руководств.

Как правило, работа врача с пациентами, у которых потенциально могут быть выявлены латентные генитальные инфекции, складывается

из трех принципиальных этапов: диагностики, лечения и контроля эффективности лечения. Если первые два этапа достаточно подробно обозначены в Руководствах, то описание последнего представлено кратко.

Согласно тексту Руководств, контролировать эффективность лечения рекомендуется в сроки не ранее 3 нед после завершения лечения или не ранее 4 нед после начала терапии. Понятно, что отсроченный характер такого обследования, как предлагается Руководствами, основывается на результатах определенных клинических исследований предыдущих лет. Однако практические наблюдения показывают, что нормализация результатов лабораторных тестов у мужчин происходит значительно раньше указанных сроков, даже нередко в процессе еще продолжающегося 7–10-дневного лечения. Естественным в данной ситуации является вопрос, когда же все-таки целесообразнее проводить контрольное обследование пациента — сразу после лечения или спустя более продолжительный срок? И, если можно выполнять такое обследование как отсроченно, так и сразу после лечения, не должно ли это стать правом выбора лечащего врача?

Целью данной работы являлся анализ результатов контрольно-диагностического обследования пациентов-мужчин, получивших антибактериальное лечение в связи с обнаружением у них возбудителей латентных генитальных инфекций.

Андрей Семенович Есипов
e-mail: esipow@mail.ru

Материалы и методы

В период с 01.01.11 по 30.04.12 для выявления генитальных инфекций были обследованы 687 последовательно обратившихся за медицинской помощью мужчин. Латентные генитальные инфекции были выявлены у 138 человек, 52 из которых (средний возраст 33 ± 1 год) прошли полный цикл клинико-лабораторного наблюдения «диагностика–лечение–контроль эффективности лечения».

Обследование пациентов было комплексным. До лечения каждому пациенту было выполнено исследование уретрального соскоба методом ПЦР для выявления фрагментов ДНК таких возбудителей, как *S. trachomatis*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, *U. parvum*. Тем пациентам, у которых были обнаружены какие-либо из указанных возбудителей, после завершения антибактериальной терапии (см. ниже) было выполнено исследование генитального материала методами ПЦР и посева одновременно либо только методом ПЦР. Во всех случаях генитальной хламидийной инфекции результаты ПЦР дополняли результатами серологического исследования на наличие антител к хламидиям *IgA* и *IgG*.

Каждому пациенту был назначен только один антибактериальный препарат (табл. 1).

Распределение пациентов в зависимости от продолжительности антибактериальной терапии было следующим: 10 дней лечения — 46 человек, 7 дней — 2 пациента, 5 дней — 3 и 1 день лечения — 1 пациент. Средняя продолжительность курса антибактериального лечения составила $9,4 \pm 0,4$ сут.

Для статистического анализа полученных данных использовали методы параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

У большинства инфицированных пациентов преобладали генитальные моноинфекции (хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз). Значительно реже (в 6,5 раза) были диагностированы микст-инфекции. Характеристика этих генитальных инфекций показана в табл. 2.

У пациентов исследуемой группы чаще всего диагностировали уреаплазмоз (75%). Хламидийная инфекция была обнаружена у 17% мужчин, микоплазмоз — у 21%.

У 63,5% инфицированных мужчин отсутствовали какие-либо симптомы воспалительных генитальных заболеваний. Бессимптомное состояние чаще отмечали при уреаплазмозе (24%). Манифестные формы характеризовались признаками баланопостита, уретрита и хронического простатита. Из клинических про-

Таблица 1

Характеристика антибактериального лечения пациентов обследованной группы, $n=52$

Антибактериальный препарат	Режим дозирования	Число пациентов
Кларитромицин	По 500 мг/сут однократно или по 250 мг два раза в день, продолжительность приема — 10 сут	37
Левифлоксацин	По 500 мг/сут однократно, продолжительность приема — 10 сут	9
Офлоксацин	По 400 мг/сут, по 200 мг 2 раза в день, продолжительность приема — 7 сут	4
Азитромицин	1000 мг/сут, однократный прием	1
Доксициклин	200 мг/сут, по 100 мг 2 раза в день, продолжительность приема — 10 сут	1

Таблица 2

Распределение пациентов по заболеваниям

Инфекция	Количество пациентов		
	абс. число	%	
Генитальные моноинфекции	хламидиоз	8	15
	микоплазмоз	5	10
	уреаплазмоз	32	62
Генитальные микст-инфекции	хламидии + уреаплазмы	1	2
	микоплазмы + уреаплазмы	6	11

Таблица 3

**Клинические проявления латентных генитальных инфекций
у мужчин исследуемой группы**

Инфекция	Клинические проявления	Количество пациентов	
		абс. число	%
Хламидийная	Бессимптомно	1	2
	Уретрит	6	12
	Хронический простатит+баланопостит	1	2
Уреаплазмоз	Бессимптомно	24	45
	Баланопостит	4	7
	Хронический простатит	2	4
Микоплазмоз	Бессимптомно	2	4
	Баланопостит	2	4
Хламидийно-уреаплазменная	Уретрит	1	2
Уреаплазмоз-микоплазмоз	Бессимптомно	6	12
	Уретрит	2	4
	Баланопостит	1	2

явлений уретрит встречался чаще при хламидийной моноинфекции (12%), значительно реже — при микст-инфекциях и фактически не выявлялся у тех пациентов, у которых обнаруживали либо уреоплазмы, либо микоплазмы. Частота бессимптомных форм и урологических заболеваний при разных генитальных моно- и микст-инфекциях показана в табл. 3.

Продолжительность периода контрольного обследования исчисляли в сутках от последнего дня антибактериальной терапии. В течение первых 7 дней после лечения были обследованы 42 пациента, в течение второй недели (8–14-й дни) — 6 человек и в период от 15 до 30 дней после лечения — 4 пациента. В среднем контрольные анализы были выполнены через $5,7 \pm 1,0$ день после завершения лечения.

В целом при первом контрольном обследовании этиологическое выздоровление было отмечено у 94% пациентов. При обследовании в течение первых 7 дней после окончания лечения у 93% ($n=39/42$) пациентов результаты ПЦР и культурального метода оказались отрицательными. У 3 человек (7%) результаты ПЦР были положительными при отрицательных результатах посева. Из них у двух пациентов, лечившихся по поводу хламидиоза, при повторном тестировании через 2 нед после лечения результаты ПЦР стали отрицательными. У третьего пациента, леченного по поводу уреоплазмоза, были половые контакты с партнершей, которая не получала антибактериального лечения. По-

скольку у этого пациента ПЦР и посев сразу после лечения оказались положительными, ему был назначен второй курс антибактериальной терапии с одновременным лечением партнерши. Сразу после повторного курса антибактериального лечения результаты ПЦР и посева оказались отрицательными.

Статистические различия показателей эффективности лечения между группами пациентов, обследованных в разные сроки, были недостоверными. Также не было значимых различий между группами пациентов, принимавших разные антибактериальные препараты.

Начало истории вопроса о сроках контрольного обследования с использованием метода ПЦР относится к 1993 г., когда были опубликованы результаты исследований К. А. Workowski и соавт. [3]. Уже тогда было сделано заключение, что присутствие хламидийной ДНК после антимикробной терапии является краткосрочным и отражает экскрецию неживых микроорганизмов, а не персистенцию инфекции. К. А. Workowski и соавт., обследовав 20 пациенток с хламидийной инфекцией, обнаружили, что сразу после лечения доксициклином у 10 женщин результаты ПЦР оставались положительными. У трех из 10 пациенток тесты сохранялись положительными еще через одну неделю, и у одной из 10 женщин ДНК хламидий выявлялась спустя 2 нед после лечения. Через 3 нед по окончании лечения у всех пациенток результаты ПЦР стали отрицательными при отрицательных резуль-

татах культурального метода. Такие случаи, по мнению J. E. Vanweers и соавт. [4], демонстрировали присутствие некультивируемой хламидийной ДНК после успешного завершения терапии. Именно на результаты исследования K. A. Workowski и соавт. (1993) опирались и опираются положения всех изданий Руководств CDC.

В Руководстве CDC 2002 г. вообще отрицалась необходимость делать контрольные анализы, если для лечения использовали азитромицин или доксициклин. Но уже в версии 2006 г. было сказано, что контрольное обследование следует выполнять, но не всем пациентам и лишь через 3–4 нед после завершения терапии. Утверждалось, что такое обследование необходимо выполнять только в конкретных случаях: когда врач сомневался в терапевтической комплаентности больного; у пациента сохранялись симптомы или предполагалась реинфекция. Но при этом отмечалось, что целесообразность более раннего обследования не была установлена (то есть возможность раннего обследования не отвергалась). Данные рекомендации остались неизменными и в последней версии Руководства 2010 г.

В Европейском руководстве по лечению хламидийной инфекции, опубликованном в 2010 г., отмечалось, что посредством амплификационных методов невозможно провести различие между живыми и погибшими микроорганизмами. Это обстоятельство способствует тому, что вплоть до 4 нед после начала терапии результаты обследования могут все еще быть положительными, пока остатки погибших микроорганизмов не подверглись полной элиминации. На основании этого, контроль эффективности лечения не рекомендовался, но утверждалось, что поскольку предшествующая хламидийная инфекция является фактором риска для будущих генитальных инфекций, то можно назначить пациенту контрольный визит через 3 мес. По-существу, Европейское руководство дублировало то, о чем говорилось в соответствующем документе американского CDC.

Существенные высказывания по поводу контрольно-диагностического обследования после лечения генитальных инфекций были сделаны С. М. Black в ее широко известной статье, опубликованной в 1997 г. [5]. В ней говорилось, что поскольку распространенность инфекций при контрольных обследованиях была чрезвычайно низкой, для контрольного обследования необходимо использовать только тесты с положительной предиктивной ценностью,

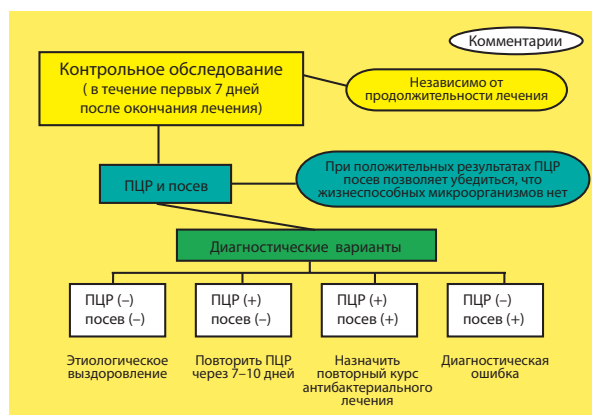
близкой или равной 100 %. Таким требованиям, безусловно, отвечал и до сих пор отвечает культуральный метод. При этом указывалось, что, несмотря на высокую предиктивную ценность амплификационных тестов, они менее, чем культуральный метод, пригодны для контрольного обследования в течение первых 3 нед после терапии из-за возможных сомнительных результатов, связанных с определением остаточных ДНК-мишеней после лечения инфекции. К сожалению, эти высказывания не были приняты к употреблению в тех руководствах, которыми в настоящее время пользуются все соответствующие специалисты.

Примерно в то же время была опубликована еще одна достаточно интересная и методически очень корректная работа. Группа французских исследователей [6] показали динамику результатов ПЦР у 5 мужчин и 14 женщин в течение последовательных 7 дней после однократного приема азитромицина для лечения генитального хламидиоза. Результаты подтверждали правильность результатов K. A. Workowski и соавт. (1993).

В последние годы стали появляться работы, в которых говорится о бесперспективности использования амплификационных тестов для контроля эффективности лечения генитальных инфекций. Так, W. E. Stamm и соавт. [7] обследовали 170 мужчин с латентными генитальными инфекциями до лечения и через 2 и 5 нед после него. Они использовали для выявления микроорганизмов разные методы (в том числе посев и ПЦР) и разный материал (моча, уретральные соскобы). Независимо от антибиотика, возбудители продолжали выявляться и через 2, и через 5 нед. Другой работой явилась публикация N. H. Dukers-Muijres и соавт. [8], в которой авторы усомнились в значении отрицательного результата амплификационных тестов как критерия излечения от генитальных инфекций. При этом они не добавили никакой ясности в решение проблемы контроля эффективности лечения генитальных инфекций, а лишь «пристроили» свои результаты к завуалированно высказанному спорному положению американского Руководства, что отрицательный результат ПЦР может свидетельствовать о персистенции инфекции. Но трудно спорить с тем, что такой взгляд не основан ни на каких фактах, а лишь является модным предположением, так как нет никаких конкретных доказательств существования персистентных форм хламидийной инфекции *in vivo*.

Заключение

Следует отметить, что контроль эффективности лечения генитальных инфекций у мужчин все-таки можно выполнять уже в первые дни после окончания антибактериальной терапии. Для этой цели при обследовании целесообразно одновременно использовать и метод ПЦР, и метод посева, что позволит правильно интерпретировать положительные результаты ПЦР после лечения (рисунки). Раннее обследование пациента после лечения не имеет недостатков, а преимущества такого подхода очевидны. При отсроченном обследовании (через 4 нед) врач никогда не сможет ответить на вопрос об эффективности использованного антибиотика при положительном результате ПЦР и посева. Кроме того, невылеченный пациент остается источником заражения для половых партнеров и сам рискует развитием неблагоприятных осложнений инфекции. Более того, если врач сомневается, за ним остается право повторить такое обследование в более поздние сроки.



Алгоритм контрольно-диагностического обследования мужчин с латентными генитальными инфекциями после антибактериальной терапии

Однако следует признать, что проблема контроля эффективности лечения генитальных инфекций все еще не может считаться решенной. Необходимы дальнейшие исследования. Но специалистам, занятым в этой области, требуются фактические данные, а не модные теоретические размышления и предположения.

Литература

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted Diseases Treatment Guideline. MMWR, 2010. № 59 (№. RR-12).
- ECDC Guidance. Chlamydia control in Europe. Stockholm, June, 2009.
- Workowski K. A., Lampe M. F., Wong K. G. et al. Long-term eradication of *Chlamydia trachomatis* genital infection after antimicrobial therapy. Evidence against persistent infection // J.A.M.A. 1993. Vol. 270. P. 2071–2075.
- Bauwens J. E., Clark A. M., Stamm W. E. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* endocervical infections by a commercial polymerase chain reaction assay // J. clin. Microbiol. 1993. Vol. 31. P. 3023–3027.
- Black C. M. Current methods of laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections // Clin. Microbiol. Rev. 1997. Vol. 10(1). P. 160–184.
- Bianchi A., Bogard M., Cessot G. et al. Kinetics of *Chlamydia trachomatis* clearance in patients with azithromycin, as assessed by first void urine testing by PCR and transcription-mediated amplification // Sex. Transm. Dis. 1998. Vol. 25(7). P. 366–367.
- Stamm W. E., Batteiger B. E., McCormack W. M. et al. A randomized, double-blind study comparing single-dose rifalazil with single-dose azithromycin for the empirical treatment of nongonococcal urethritis in men // Sex. Transm. Dis. 2007. Vol. 34(8). P. 545–552.
- Dukers-Muijres N. H., Morre S. A., Speksnijder A. et al. *Chlamydia trachomatis* test-of-cure cannot be based on a single highly sensitive laboratory test taken at least 3 weeks after treatment // PLoS One. 2012. Vol. 7(3). P. e34108. Epub 2012 Mar 28.

A. S. Esipov

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg

Monitoring the effectiveness of treatment of latent genital infections in men

Currently, there exists an opinion that the test of cure (TOC) in male patients with latent genital infections (LGIs) should be performed in four weeks after treatment completion. However, the experience demonstrated that most of the patients (94 %) became PCR-negative for the first days of follow-up period after antibiotic treatment. Given the results of the laboratory tests and the antibiomatic therapy for 52 men with LGIs, there have been shown that the TOC may be conducted just after patients' treatment. The results of TOC should be more careful when the post-treatment PCR tests were supplemented with appropriate culture method. It was noted that the early TOC doesn't exclude testing patients at the later follow-up if necessary. Also, the benefits and the disadvantages of each TOC version (early and later) are discussed at the article.

Key words: latent genital infections, monitoring the effectiveness of treatment