

**СЕХИН Сергей Владимирович**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ  
ГОНОРЕИ У ЖЕНЩИН**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

14.00.01 – акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Смоленск - 2002

Работа выполнена в Смоленской государственной медицинской академии

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛИ:**

Доктор медицинских наук, профессор **Страчунский Л.С.**

Доктор медицинских наук, профессор **Никифоровский Н.К.**

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:**

Доктор медицинских наук, профессор **Стародубцев А.К.**

Доктор медицинских наук, профессор **Прилепская В.Н**

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:**

Волгоградская государственная медицинская академия

Защита диссертации состоится «4» ноября 2002 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета К 208.097.01 Смоленской государственной медицинской академии (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской государственной медицинской академии

Автореферат разослан «3» октября 2002 г.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Центры по контролю и профилактике заболеваний)
CDR	Communicable Disease Report (Отчёт об инфекционных заболеваниях)
ЗНиСО	Здоровье населения и среда обитания
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>C. trachomatis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ЦНИИЭ	Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Министерства здравоохранения
ССУЗ	среднее специальное учебное заведение
ВУЗ	высшее учебное заведение
ЛПУ	лечебно-профилактическое учреждение
ИРК	индивидуальная регистрационная карта
НИИАХ	Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии
NCCLS	National Committee for Clinical and Laboratory Standards (Национальный комитет по клиническим и лабораторным стандартам)
ATCC	American Type Culture Collection (Американская коллекция типовых культур микроорганизмов)
МПК	минимальная подавляющая концентрация
ИППП	инфекции, передаваемые половым путём
ВМС	внутриматочная спираль

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы**

Инфекции, передаваемые половым путём, несмотря на растущий уровень жизни, остаются важной медико-социальной проблемой как в развитых, так и в странах с развивающейся экономикой. Одной из этих инфекций, встречающихся в практике не только дермато-венерологов, но и урологов, и акушеров-гинекологов является гонорея.

Гонорея – это распространённое бактериальное заболевание, передающееся преимущественно половым путём или перинатально. Ежегодно в мире диагностируется около 60 миллионов случаев заболевания [Ison C.A., e. a., 1998]. Гонорея, несмотря на наличие эффективных противогонококковых препаратов, считается трудно контролируемым заболеванием, на эпидемиологию которого влияют социальные, поведенческие и демографические факторы.

Во многих индустриально развитых странах распространённость гонореи заметно снизилась к середине 90х гг. Так в США с 1975 по 1997 гг. заболеваемость снизилась с 467,7 до 122,5 случаев на 100000 населения соответственно, а в Швеции с 487 случаев в 1970 г. до 5 на 100000 населения в 1992 г. [CDC, 1998; Tapsall J., 2001]. Однако в некоторых развитых странах после столь выраженного спада она вновь начинает повышаться. Например, в Австралии в 1998 г. заболеваемость гонореей повысилась почти на 50% [Tapsall J., 2001]. В Англии и Уэльсе с 1995 по 2000 гг. число зарегистрированных случаев заболевания повысилось на 102% [CDR, 2001]. Во Франции данный показатель в 1998 г. по сравнению с 1997 г. повысился на 92% [Goulet V., e. a., 2000]. В Швеции за период с 1995 по 2000 гг. увеличение составило 154% [Smittskyddsinstitutet, 2001]. В развивающихся странах заболеваемость гонореей остаётся довольно высокой и не имеет тенденции к снижению. Так, в Западной Европе в 1995 г. наблюдалось около 1,2 миллионов случаев гонореи, а, например, в Южной и Юго-Восточной Азии - почти 29 миллионов [Gersbase A.C., e. a., 1998].

По данным МЗ РФ, в России в 1997 г. зарегистрировано более 160 тысяч случаев гонореи [Медицинская газета, 1998], в 1998 г. более 150 тысяч, в

1999 г. – почти 170 тысяч, а в 2000 г – более 170 тысяч [ЗНиСО, 2001], что в несколько раз меньше, чем в Западной Европе, сопоставимой по населению с нашей страной. Масштабы истинной заболеваемости гонореей в России наверняка намного превышают официальную статистику в связи с недостаточной диагностикой, а также широким распространением самолечения и лёгкой доступностью антибактериальных препаратов из-за их свободной продажи.

В развитых странах регистрируется только около 10% случаев заболевания, а в Восточной Европе менее 5% [Adams A., 1967; Waugh M.A., 1999].

Гонорея у женщин является особой проблемой, которой посвящены работы многих исследователей, а также нормативные документы органов здравоохранения. Этиологическая диагностика острых уретритов и эндоцервицитов в России в подавляющем большинстве случаев осуществляется бактериоскопически, путем окраски мазка из уретры и цервикального канала метиленовым синим и, реже, по Граму [Дмитриев Г.А., 2002]. Данный метод, особенно у женщин, обладает низкой чувствительностью и специфичностью по сравнению с культуральным, являющимся в настоящее время «золотым стандартом» диагностики гонореи. Зачастую, даже при наличии клинических признаков инфекции, бактериоскопическое исследование даёт отрицательный или сомнительный результат. Современные методы диагностики, основанные на выявлении ДНК возбудителя, также не имеют большого распространения в нашей стране.

Выбор препаратов для лечения гонореи, как правило, проводится эмпирически. При этом он должен опираться на отечественные данные о резистентности гонококков к антибиотикам.

Несмотря на большую медицинскую и социальную значимость гонореи и появление в мировой литературе ещё с середины 70-х годов сообщений о выявлении гонококков, устойчивых к пенициллину, тетрациклину, а с начала 90-х, и к фторхинолонам, в России проводились лишь единичные исследования, по изучению чувствительности гонококков к антибактериальным препаратам. Это

связано с фактическим отсутствием как культуральной диагностики, так и стандартов по исследованию антибиотикорезистентности.

В связи с вышеуказанным, возникла необходимость в получении данных о сравнительной эффективности бактериологического, бактериоскопического и молекулярно-биологического методов диагностики инфекций мочеполовых органов, вызываемых *Neisseria gonorrhoeae*, оценке специфичности клинических симптомов заболевания у женщин и чувствительности гонококков к антибиотикам в России в современных условиях.

### **Цель исследования**

Разработка рекомендаций по повышению качества диагностики урогенитальной гонореи у женщин и предложений по рациональной антибактериальной терапии гонококковой инфекции.

### **Задачи исследования**

1. Выявить группы риска по заболеваемости гонореей на основании социально-демографических данных.
2. Оценить диагностическую значимость клинических признаков заболевания.
3. Определить чувствительность и специфичность бактериоскопического и молекулярно-биологического (ПЦР) методов диагностики по сравнению с бактериологическим.
4. Исследовать чувствительность выделенных у женщин клинических штаммов гонококков к антибиотикам, наиболее часто применяемым для лечения гонококковой инфекции.
5. На основании полученных данных разработать рекомендации по диагностике и антибактериальной терапии гонореи у женщин в современных условиях.

### **Научная новизна работы**

- Впервые проведена оценка современной клинической картины гонореи у женщин и диагностической значимости объективных и субъективных признаков заболевания.
- Впервые проведено исследование чувствительности и специфичности бактериоскопического и молекулярно-биологического (ПЦР) методов

диагностики гонореи, используемых в отечественной практике, по сравнению с бактериологическим.

- Впервые исследована чувствительность клинических штаммов *N. gonorrhoeae*, полученных от женщин, к антибактериальным препаратам.

### **Практическая ценность работы**

- Ввиду неприемлемо низкой чувствительности предложено резко ограничить применение бактериоскопического метода для исследования клинического материала из цервикального канала на предмет выявления *N. gonorrhoeae* и в качестве основного использовать бактериологический метод с применением селективных и неселективных питательных сред. В качестве альтернативного метода для выявления гонореи у женщин рекомендуется использовать определение ДНК возбудителя с помощью ПЦР-тест-системы «АмплиСенс *Neisseria gonorrhoeae*» (ЦНИИЭ, Россия).
- Учитывая отсутствие у женщин симптомов, специфичных для гонококковой этиологии, а также большую долю субъективно бессимптомных форм данной инфекции, необходимо проводить бактериологическое или ПЦР исследование клинического материала из цервикального канала и уретры у всех обратившихся на приём к дермато-венерологам, урологам и акушерам-гинекологам, особенно у пациенток из группы риска (женщины молодого возраста, неработающие, учащиеся ССУЗов, состоящие как в официальном, так и в гражданском браке, у партнёров которых есть гонорея и/или уретрит, не пользующиеся или нерегулярно пользующиеся презервативами, начавшие половую жизнь в 17 и менее лет, имевшие на протяжении жизни 3 и более половых партнёров, перенесшие эрозию шейки матки, острый сальпингооофорит, вульвовагинальный кандидоз).
- Необходимо исключить пенициллины и тетрациклины из схем терапии инфекций, вызываемых *N. gonorrhoeae*.
- Ввиду высокой частоты сопутствующей хламидийной инфекции, при обнаружении гонореи одновременно с противогонококковыми необходимо назначать препараты, активные против *C. trachomatis*.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Среди пациенток с выявленной гонококковой инфекцией значительную часть составляют женщины, не имеющие субъективных симптомов. В клинической картине урогенитальной гонореи не существует специфических признаков, подтверждающих гонококковую этиологию заболевания.
2. Для выявления урогенитальной гонореи у женщин необходимо использовать высокочувствительные и специфичные методы бактериологического и ПЦР исследования материала из цервикального канала и уретры.
3. Локальные данные по чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам позволяют исключить пенициллины и тетрациклины для лечения гонококковой инфекции.

### **Внедрение результатов в практику**

На основании данных по чувствительности гонококков к антибиотикам Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Российской ассоциацией по профилактике инфекций, передаваемых половым путём, САНАМ, Смоленской государственной медицинской академии в 1999 г. выпущено информационное письмо «Чувствительность гонококков к антибиотикам и выбор антибактериальных препаратов при гонококковой инфекции».

Бактериологический метод диагностики урогенитальной гонореи используется в работе микробиологической лаборатории Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии.

С помощью данных, полученных в диссертационной работе, произведена валидация ПЦР-системы «АмплиСенс *N. gonorrhoeae*» при исследовании клинического материала из цервикального канала, производимого в ЦНИИЭ МЗ РФ.

Основные положения работы используются на лекциях и практических занятиях со студентами на кафедре акушерства и гинекологии, также кафедре клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии.



## **Апробация работы**

Материалы диссертационной работы доложены на конференции «Национальные дни лабораторной медицины России-2001» (Москва, 2001). Результаты исследования доложены на заседании Учёного совета лечебного факультета СГМА (2001) и на межкафедральном заседании СГМА (2002).

## **Публикации**

По материалам диссертации опубликованы 4 научных работы, из них 1 в зарубежной печати.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, результатов и обсуждения полученных данных, заключения, выводов и научно-практических рекомендаций, списка литературы, включающего 203 источника, в том числе 27 отечественных и 176 иностранных. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 10 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование включались женщины, обращавшиеся на приём к дерматовенерологу или гинекологу, имевшие в анамнезе хотя бы 1 половой контакт. Всего были обследованы 213 пациенток в 3 клиниках г. Смоленска. На каждую пациентку заполнялась специально разработанная формализованная ИРК с указанием социально-демографических данных, жалоб, анамнеза, результатов объективного исследования и микробиологических методов исследования.

Бактериоскопическому исследованию подвергался материал из уретры и цервикального канала. В локальных лабораториях ЛПУ первый мазок ориентировочно окрашивался метиленовым синим, а при обнаружении в нём подозрительных диплококков второй – по Граму. В микробиологической лаборатории НИИАХ окраска клинического материала проводилась только по Граму с использованием набора красителей (bioMerieux, Франция). Положительным результатом считали обнаружение грамотрицательных внутриклеточных диплококков.

Для бактериологического метода использовался непосредственный посев клинического материала из уретры и цервикального канала на чашки с неселективным гонококковым шоколадным агаром (GC Agar Base и сухой бычий гемоглобин - BBL, США; питательная добавка PolyVitex – bioMerieux) и одновременно на селективную систему Gonoline (bioMerieux). Посевы инкубировали при 37°C в термостате с повышенным (3-5%) содержанием CO<sub>2</sub> в течение 24-72 ч. Идентификацию проводили на основании морфологии колоний, обнаружении грамотрицательных диплококков, оксидазо- и супероксид-положительных, ферментирующих глюкозу, но не лактозу, мальтозу или сахарозу. Все выделенные клинические штаммы *N. gonorrhoeae* хранились при -70°C для дальнейшего исследования чувствительности к антибиотикам.

Молекулярно-биологическую диагностику гонококковой и хламидийной инфекций проводили с помощью ПЦР-тест-систем «АмплиСенс *N. gonorrhoeae*» и «АмплиСенс *C. trachomatis*» (ЦНИИЭ, Россия). Для исследования использовали клинический материал из цервикального канала.

Чувствительность к пенициллину, тетрациклину, спектиномицину, ципрофлоксацину, цефтриаксону и азитромицину (субстанции антибиотиков производства Sigma, США) исследовали методом разведений в агаре в соответствии с рекомендациями NCCLS (США). Определение продукции  $\beta$ -лактамаз проводили с помощью дисков с нитроцефином (Cefinase, BBL). В качестве контрольного использовали штамм *N. gonorrhoeae* ATCC 49226.

Результаты исследования заносились в электронную базу данных, созданную в Microsoft Access 2000, с помощью которой была выполнена описательная статистика. Для качественных переменных определяли частоту и долю (в %) от общего числа случаев, для количественных переменных – среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение.

Все статистические тесты производились для уровня значимости 5%. Сравнение распространённости гонореи в различных группах населения для выявления факторов риска проводилось с помощью точного критерия Фишера (p). Различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ . Корреляционно-регрессионный анализ взаимосвязи субъективных и объективных данных

обследования с положительным или отрицательным результатом бактериологического исследования на *N. gonorrhoeae* производился с помощью статистического программного пакета SAS института (США) версия 8.2 под Windows.

Диагностическая значимость бактериоскопического метода и ПЦР оценивалась по отношению к бактериологическому исследованию, как «золотому стандарту». Чувствительность рассчитывалась как доля положительных результатов, полученных тестируемым методом, среди положительных результатов, полученных бактериологическим методом. Специфичность рассчитывалась как доля отрицательных результатов, полученных тестируемым методом, среди отрицательных результатов, полученных бактериологическим методом. Согласованность методов проверялась с помощью теста МакНемара.

Обработка результатов определения чувствительности производилась с помощью программы M-Lab (НИИАХ), позволяющей рассчитать количество чувствительных, умеренно-резистентных, резистентных штаммов, МПК<sub>50</sub>, МПК<sub>90</sub>, диапазон МПК и распределение МПК. В соответствии с общепринятой практикой к резистентным относятся как резистентные, так и умеренно-резистентные штаммы. МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> это концентрации антибиотика, подавляющие рост 50% и 90% исследованных штаммов, соответственно. Диапазон МПК – это промежуток между наименьшим и наибольшим значением МПК. Распределение МПК – это количество штаммов с определёнными значениями внутри диапазона МПК.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Средний возраст обследованных женщин составил  $23,9 \pm 8,9$  лет, пациенток без гонококковой инфекции –  $24,6 \pm 9,6$  лет. У пациенток с гонореей средний возраст был меньше, чем в общей популяции и в популяции без *N. gonorrhoeae* и составил  $21,6 \pm 5,5$  лет. Различия в возрасте в данных популяциях статистически достоверны ( $p=0,035$ ). При построении логистической модели также было выявлено влияние возраста на риск заболевания гонореей. С увеличением возраста риск заболевания достоверно снижался (на каждые 10 лет отношение шансов составляло 0,46:1). Таким образом, в группу риска по

гонорее можно отнести молодых пациенток, что, по-видимому, обусловлено более высокой половой активностью в данном возрасте.

По занятости пациентки распределились следующим образом. Работающие составили 70 человек (32,9%), не работающие – 56 человек (26,3%), учащиеся средних школ – 10 (4,7%), ССУЗов – 38 (17,8%), ВУЗов – 39 (18,3%). Встречаемость гонореи у работающих женщин, не работающих, учащихся средних школ, ССУЗов, ВУЗов составила 22,9%, 25%, 30%, 28,9% и 20,5%, соответственно. Оценить статистическую достоверность различий в распространённости гонореи было возможно для всех категорий занятости, за исключением школьниц (небольшая выборка). Гонорея достоверно чаще ( $p=0,028$ ) встречалась у неработающих и учащихся ССУЗов, чем у работающих женщин и студенток ВУЗов. Таким образом, в группу риска по гонорее можно отнести первые две категории пациенток.

Среди всех обследованных женщин одиноких было 134 (62,9%), живущих в гражданском браке – 35 (16,4%), в официальном браке – 44 (20,7%). Встречаемость гонореи у одиноких женщин, живущих в гражданском браке, официальном браке, составила 20,4%, 20% и 34,1%, соответственно.

При построении логистической модели риск заболевания гонореей у женщин, состоящих в официальном и гражданском браках, не отличался, а у одиноких женщин он был ниже. По литературным данным ИППП чаще болеют незамужние женщины, но, оценивая данную исследованную популяцию, в группу риска можно отнести женщин, состоящих в браке (официальном и гражданском).

Из всех 213 обследованных по поводу каких-либо жалоб обратились 150, по другим причинам – 63 женщины (табл. 1). Субъективно бессимптомная форма гонореи (количество пациенток без жалоб среди больных гонореей) в исследованной популяции составила 46,1%, что совпадает с литературными данными (отсутствие жалоб у 40-90% женщин с урогенитальной гонореей).

## Субъективные симптомы и наличие гонореи

Наличие жалоб	Пациенты		Наличие гонореи		
	количество	%	количество	% от выявленных случаев	% от числа обратившихся
Да	150	70,4	28	53,9	18,7
Нет	63	29,6	24	46,1	38,1
<b>Всего</b>	<b>213</b>	<b>100,0</b>	<b>52</b>	<b>100,0</b>	<b>-</b>

При отсутствии жалоб гонококковая инфекция выявлялась достоверно чаще (31,8%), чем при их наличии (18,7%) ( $p=0,005$ ). Учитывая данное обстоятельство, все женщины, живущие половой жизнью, должны периодически проходить обследование на урогенитальную гонорею вне зависимости от наличия или отсутствия каких-либо жалоб со стороны мочеполовых органов.

У большей части пациенток (55,6%), не предъявлявших жалоб, причинами обращения послужили наличие гонореи или уретрита у полового партнёра. Другие причины присутствовали у меньшей части женщин обратившихся без жалоб (44,4%). В совокупности наличие гонореи и/или уретрита у партнёра пациенток, не предъявлявших жалоб, составили значительную часть (38,5%) от всех (52) женщин с выявленной гонококковой инфекцией. Кроме того, встречаемость заболевания у пациенток, партнёры которых имели гонорею или уретрит, составила 72,2% и 41,2%, соответственно, что было значительно выше, чем среди пациенток, обратившихся по другим причинам (14,3%). Таким образом, при наличии этих данных в анамнезе у субъективно бессимптомных женщин, их можно отнести в группу риска по урогенитальной гонорее.

Среди жалоб у пациенток с выявленной урогенитальной гонореей преобладали необычные выделения из половых путей – 42,3%, нарушения менструального цикла (нерегулярность, задержка, мено- и метроррагии, альгодисменорея, межменструальные кровянистые выделения) – 26,9%, дискомфорт внизу живота – 19,2%, боли внизу живота – 17,3%. Частое и болезненное мочеиспускание встречались реже (13,5% и 11,5%, соответственно). Гонорея у женщин при отсутствии жалоб встречалась чаще,

чем при их наличии. При корреляционном анализе наличия и отсутствия предъявляемых жалоб у женщин с обнаруженными в урогенитальном тракте *N. gonorrhoeae* не было выявлено статистически достоверной взаимосвязи между конкретными жалобами и гонококковой инфекцией. Таким образом, при урогенитальной гонорее у женщин отсутствуют субъективные признаки, специфические для гонококковой этиологии.

Среди обследованных женщин 10 (4,7%) использовали гормональную контрацепцию, 106 (49,8%) – барьерные методы (презервативы), 11 (5,2%) – механическими (ВМС). Достоверно чаще гонорея встречалась у женщин, использовавших внутриматочные контрацептивы (27,3%) и реже всего – у регулярно использовавших презервативы (10%) ( $p=0,011$ ). Встречаемость заболевания при нерегулярном использовании презервативов (25%) практически не отличалась от таковой в популяции женщин, вообще не пользовавшихся контрацепцией (25,6%). Таким образом, в группу риска по гонорее можно отнести женщин, не пользующихся презервативами на постоянной основе.

В группе пациенток, рано начавших половую жизнь (17 и менее лет) гонорея встречалась чаще (28,3%), чем в группе с началом половой жизни 18 и более лет (18,6%) ( $p=0,009$ ). Следовательно, раннее начало половой жизни также можно отнести к факторам риска по гонококковой инфекции.

Гонококковая инфекция достоверно чаще (25,7%) встречалась у женщин, имевших 3 и более половых партнёров на протяжении жизни по сравнению с пациентками, у которых в течение жизни было не более 2 партнёров (21,5%) ( $p=0,006$ ). Таким образом, пациенток, имеющих в анамнезе на 3 и более половых партнёров, можно отнести в группу риска по заболеванию гонореей.

Среди больных гонореей, обратившихся по поводу жалоб, время от последнего незащищённого полового контакта до появления субъективных признаков заболевания в среднем составило 33 дня (9-128 дней), а от последнего защищённого – 25 дней (11-44 дня). Таким образом, можно предположить, что средний инкубационный период гонококковой инфекции у женщин составляет около 1 месяца, минимальный – 9 дней, а максимальный – 128 дней.

У пациенток с выявленной гонококковой инфекцией в обследованной популяции в анамнезе часто отмечались перенесенная эрозия шейки матки (44,2%), вульвовагинальный кандидоз (42,3), острый сальпингоофорит (30,8%). Значительно реже в анамнезе встречались гонорея (5,8%), эндометрит (3,8%), бактериальный вагиноз (3,8%), трихомонадный кольпит, сифилис, генитальный герпес и остроконечные кондиломы (по 1,9%). При корреляционном анализе наличия и отсутствия в анамнезе указанных заболеваний у женщин с обнаруженными в урогенитальном тракте *N. gonorrhoeae* не было выявлено статистически достоверной взаимосвязи между конкретными заболеваниями и гонококковой инфекцией. Однако в связи с высокой частотой встречаемости, в группу риска по гонорее можно отнести пациенток, перенесших эрозию шейки матки, острый сальпингоофорит и вульвовагинальный кандидоз.

Из объективных симптомов у женщин с гонококковой инфекцией выявлялись: болезненность при пальпации внизу живота – 5 (9,6%), гиперемия и мацерация в аногенитальной области – 13 (25%), отёк и гиперемия наружного отверстия уретры – 11 (21,1%), гнойные выделения из уретры – 1 (1,9%), эрозия шейки матки – 27 (51,9%), слизисто-гнойные выделения из цервикального канала – 22 (42,3%), гиперемия вокруг наружного зева цервикального канала – 19 (36,5%), кровоточивость шейки матки при протирании тампоном – 14 (26,9%), патологический секрет (зеленоватый, пенистый) в заднем своде влагалища – 3 (5,8%), белый налёт на шейке матки – 1 (1,9%), пальпаторное увеличение размеров матки – 1 (1,9%), болезненность при пальпации тела матки – 7 (13,5%), болезненность при смещении тела матки – 5 (9,6%), неподвижность матки – 4 (7,7%), пальпаторное увеличение размеров придатков матки слева и/или справа – 9 (17,3%), болезненность при пальпации придатков матки слева и/или справа – 16 (30,8%).

При исследовании взаимосвязи между наличием и отсутствием объективных симптомов и обнаружением *N. gonorrhoeae* в урогенитальном тракте у женщин не было выявлено статистически достоверной корреляции между конкретными патологическими признаками и гонококковой инфекцией. Следовательно, при обнаружении перечисленных симптомов нельзя говорить о гонококковой этиологии процесса.

Среди 213 обследованных пациенток *N. gonorrhoeae* бактериологическим методом была выявлена у 52, у 161 были получены отрицательные результаты (табл. 2). У одной (1,92%) пациентки гонококки были обнаружены только в уретре, у 5 (9,6%) – только в цервикальном канале. В одном случае при наличии роста *N. gonorrhoeae* на неселективном гонококковом шоколадном агаре, отсутствовал рост на селективной системе Gonoline.

Таблица 2.

## Результаты бактериологического исследования

Место забора	Gonoline		Шоколадный агар		Шоколадный агар + Gonoline	
	Количество	%	Количество	%	Количество	%
Уретра	-	-	-	-	1	1,9
Цервикальный канал	-	-	1	1,9	4	7,7
Уретра + Цервикальный канал	-	-	-	-	46	88,5
<b>Всего</b>	<b>52 (100%)</b>					

Таким образом, для более полной диагностики гонококковой инфекции у женщин целесообразно проводить посев клинического материала как из цервикального канала, так и из уретры одновременно на селективные и неселективные питательные среды.

Из 213 обследованных женщин у 18 был поставлен диагноз гонорея по результатам бактериоскопического метода, выполненного в локальных лабораториях. Однако бактериоскопия была положительной только в 12 случаях из 52 с положительным посевом. Отрицательный результат в локальных лабораториях получен у 155 пациенток в группе с отрицательным бактериологическим результатом (161). Таким образом, чувствительность и специфичность бактериоскопии рутинно выполняемой в лабораториях ЛПУ составили 23,1% и 96,3% соответственно.



У 23 из 213 обследованных женщин были обнаружены грамотрицательные внутриклеточные диплококки в микробиологической лаборатории НИИАХ. У 22 из 52 пациенток с выявленными культуральным методом *N. gonorrhoeae* микроскопия была положительной. Отрицательный результат бактериоскопическим методом был получен у 160 из 161 пациентки с отрицательным посевом. Чувствительность и специфичность бактериоскопии с использованием качественных красителей и без ориентировочной окраски 1 мазка метиленовым синим составили 42,3% и 99,4%, соответственно.

В материале из цервикального канала с помощью ПЦР гонококки обнаружены у 57 пациенток. Среди 52 положительных результатов, полученных бактериологическим методом, у 50 гонококки были обнаружены с помощью ПЦР. Отрицательные результаты ПЦР были получены у 154 пациенток из 161 с отрицательной бактериологией. Таким образом, чувствительность метода ПЦР относительно культурального метода лабораторной диагностики *N. gonorrhoeae* составила 96,2%, а специфичность - 95,7%.

Гонорея у женщин в 36,5% она сочеталась с наличием в цервикальном канале *C. trachomatis* (рис. 1).

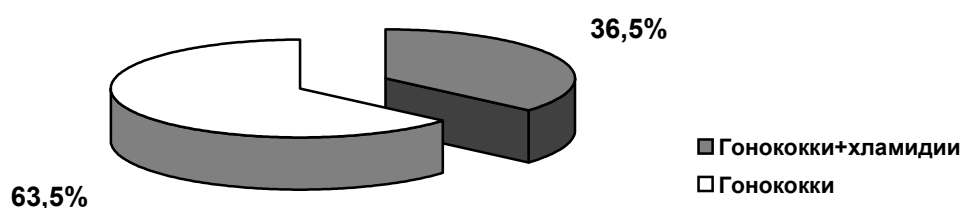


Рисунок 1. Распространённость хламидийной инфекции при гонорее

Учитывая частое сочетание урогенитальной гонореи с хламидиозом, при обнаружении гонококковой инфекции необходимо противогонококковые препараты дополнять противохламидийными средствами без обязательного дополнительного обследования. Такой подход рекомендуется Американскими и

Европейскими руководствами по лечению и профилактике ИППП. Это обусловлено значительно более высокой ценой качественного и достоверного обследования на хламидии по сравнению с лечением урогенитального хламидиоза. Кроме того, не везде доступны надёжные методы выявления *S. trachomatis*.

Результаты определения чувствительности выделенных штаммов гонококков представлены в таблице 3.

По результатам цефиназного теста из 52 протестированных было выявлено 4 штамма, продуцирующих  $\beta$ -лактамазу, что составило 7,7% и 11,1% от устойчивых к пенициллину штаммов.

Таблица 3.

Чувствительность штаммов *N. gonorrhoeae*, выделенных от женщин, к антибактериальным препаратам.

Препарат	Ч (%)	У-Р (%)	Р (%)	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	Диапазон МПК мг/л
Пенициллин	30,8	63,4	5,8	0,25	0,5	0,008-4
Тетрациклин	9,6	76,9	13,5	0,5	2,0	0,03-16,0
Спектиномицин	96,2	3,8	0	16	32	1,0-64,0
Ципрофлоксацин	100	0	0	0,008	0,015	0,001-0,03
Цефтриаксон	100	0	0	0,004	0,015	0,0005-0,03
Азитромицин	100	0	0	0,25	0,5	0,03-0,5

Как видно из представленных данных, активность пенициллина в отношении штаммов *N. gonorrhoeae* оказалась довольно низкой. Чувствительными к нему были только 30,8% исследованных штаммов гонококков. Общий уровень резистентности к пенициллину составил 69,2%, причём подавляющее большинство штаммов (63,4%) были умеренно-резистентными и только 5,8% - резистентными. Эти данные практически не отличаются от полученных при исследовании штаммов, выделенных от мужчин в г. Смоленске в 1998 г., когда чувствительных, умеренно-резистентных и резистентных гонококков было выявлено 22%, 58% и 20%, соответственно. В США и Франции резистентность к пенициллину ниже, чем в России (15,6% и 30%, соответственно). В Финляндии распространённость таких штаммов (80%) сравнима с Российской, что, по-видимому, обусловлено близким

расположением двух стран и значительным объёмом туристического обмена в обоих направлениях.

Тетрациклин был наименее активным из исследованных антибактериальных препаратов в отношении клинических штаммов гонококков. Устойчивыми к нему были 90,4% всех гонококков. Большинство из них были (76,9%) были умеренно-резистентными к тетрациклину и 13,5% - резистентными. Данные по резистентности к тетрациклину в целом повторяют полученные в России в 1998 г. (4% чувствительных и 96% устойчивых гонококков). В Финляндии и Испании уровень резистентности к тетрациклину также очень высок (84% и 86,5%, соответственно), а в США он составляет 25,6%, что, однако, в любом случае превышает порог в 3% и даже 5%, чтобы его можно было рекомендовать для лечения гонореи.

Спектиномицин обладал достаточной, но не очень высокой активностью в отношении гонококков. К нему были чувствительны 96,2% штаммов и устойчивыми – 3,8%. Среди последних встречались только умеренно-резистентные штаммы. Обращает на себя внимание тот факт, что МПК<sub>90</sub> составляет 32 мг/л и совпадает с пограничной концентрацией для чувствительных штаммов. Кроме того, МПК для большинства чувствительных штаммов сгруппированы рядом с пограничной концентрацией, поэтому применение спектиномицина должно основываться на данных периодического мониторинга чувствительности. Для сравнения, в Испании, Финляндии, Великобритании 100% гонококков сохраняют чувствительность к данному препарату, а на Филиппинах и в Таиланде ещё 10 лет назад устойчивые штаммы составляли почти 9%.

Ципрофлоксацин, являющийся наиболее распространённым представителем фторхинолонов II поколения, показал 100% активности в отношении клинических штаммов гонококков в сравнении с данными 1998 г., когда в Смоленске было выявлено 2% умеренно-резистентных штаммов, в противоположность странам Азиатско-Тихоокеанского региона где устойчивость достигает 70% (Филиппины).

Цефтриаксон по-прежнему высоко активен (100%) в отношении как PPNG, так и *N. gonorrhoeae* с хромосомной резистентностью к пенициллину.

Необходимо отметить, что его МПК<sub>90</sub> и диапазон колебаний МПК в отношении отдельных штаммов являются очень низкими и составляют 0,015 мг/л и 0,0005-0,03 мг/л, что в совокупности с его фармакокинетическими свойствами допускает использование достаточно небольшой (125-250 мг в/м) однократной дозы для лечения неосложнённой гонореи. Данный препарат во всех странах сохраняет исключительную активность в отношении гонококков.

Несмотря на то, что азитромицин не указан в международных руководствах ни в качестве препарата выбора, ни альтернативного для лечения гонореи, в некоторых ситуациях его применение может быть оправданным (непереносимость всех остальных препаратов). А так как эффективность однократного приёма 2 г однократно была показана в исследованиях, его активность в отношении клинических штаммов также была протестирована. Чувствительными к нему оказались 100% исследованных штаммов. Однако МПК<sub>90</sub> азитромицина, составляющая 0,5 мг/л совпадает с пограничной концентрацией, выше которой уже находятся уровень умеренной резистентности. Поэтому его использование при гонорее всё-таки должно быть ограничено только отдельными случаями, когда нет другого выбора.

Совокупный профиль резистентности клинических штаммов гонококков к антибактериальным препаратам представлен на рисунке 2.

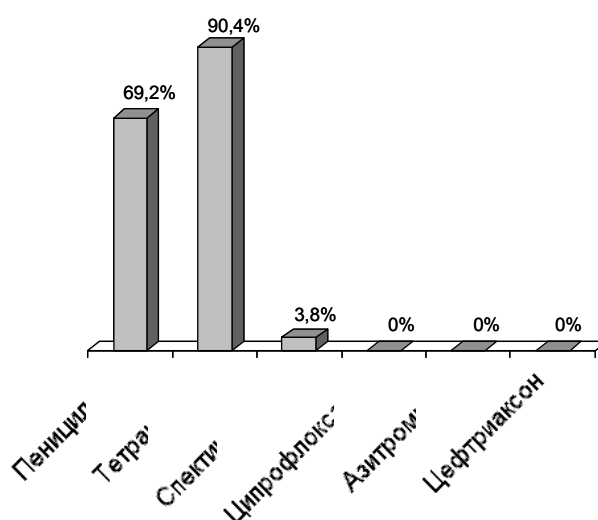


Рисунок 2. Резистентность штаммов *N. gonorrhoeae* к антибиотикам

## Выводы

1. Группу риска по заболеваемости гонореей составляют женщины молодого возраста; неработающие; учащиеся ССУЗов; состоящие как в официальном, так и в гражданском браке; у партнёров которых есть гонорея и/или уретрит; не пользующиеся или нерегулярно пользующиеся презервативами; женщины, начавшие половую жизнь в 17 и менее лет; женщины, имевшие на протяжении жизни 3 и более половых партнёров; женщины перенесшие эрозию шейки матки, острый сальпингоофорит, вульвовагинальный кандидоз.
2. Значительную часть урогенитальной гонореи составляют субъективно бессимптомные формы (46,1%).
3. Субъективные и объективные симптомы, встречающиеся при гонорее, не являются специфическими для гонококковой инфекции.
4. ПЦР-анализ обладает высокой чувствительностью (96,2%) и специфичностью (95,7%) по сравнению с бактериологическим методом при диагностике урогенитальной гонореи у женщин.
5. Микроскопический метод при высокой специфичности (96,3-99,4%) обладает очень низкой чувствительностью (23,1-42,3%) при исследовании клинического материала из цервикального канала. Его использование ведёт к большому количеству ложноотрицательных результатов и, как следствие, к неполной выявляемости гонореи среди женщин.
6. Гонококки не чувствительны к пенициллину (69,2% резистентных штаммов), тетрациклину (90,4% резистентных штаммов), но сохраняют хорошую чувствительность к спектиномицину (96,2% чувствительных штаммов) и полную чувствительность к ципрофлоксацину, цефтриаксону и азитромицину (100% чувствительных штаммов для каждого).
7. У больных гонореей отмечается высокий уровень сопутствующей хламидийной инфекции (36,5%).

## Практические рекомендации

1. Для диагностики гонококковой инфекции у женщин в качестве основного необходимо применять бактериологический метод, в качестве альтернативного допустимо применение молекулярно-биологического метода (ПЦР).
2. Всем женщинам, имевшим хотя бы один половой контакт в анамнезе, особенно из группы риска, необходимо проводить обследование на гонорею бактериологическим методом с одновременным использованием неселективных и селективных сред или с помощью ПЦР-анализа.
3. Не рекомендуется использование только бактериоскопического метода для диагностики урогенитальной гонореи у женщин, особенно с применением методики предварительной окраски 1 мазка метиленовым синим и только второго по Граму.
4. Для лечения неосложненной урогенитальной гонореи в качестве препаратов выбора необходимо использовать цефтриаксон и ципрофлоксацин, в качестве альтернативного – спектиномицин. В отдельных случаях допустимо применение азитромицина.
5. Учитывая высокий уровень сопутствующей хламидийной инфекции среди больных гонореей необходимо одновременное назначение противохламидийных препаратов без обязательного обследования на наличие *C. trachomatis*.

## Список научных работ по теме диссертации

1. Чувствительность гонококков к антибиотикам и выбор антибактериальных препаратов при гонококковой инфекции: Информационное письмо МАКМАХ, САНАМ, СГМА. – Смоленск, 1999. - 15 с (Соавт. Л.С. Страчунский, К.К. Борисенко, И.А. Мариновичев и др.)
2. Чувствительность гонококков к антибиотикам и выбор препаратов при гонококковой инфекции // Инфекции, передаваемые половым путём. - 1999. - № 2.- С. 26-29. (Соавт. Л.С. Страчунский, К.К. Борисенко, И.А. Мариновичев и др.)

3. Resistance to antibiotics in *Neisseria gonorrhoeae* in Russia: there is something to worry about // Proceedings of the 21<sup>st</sup> International Congress of Chemotherapy, 1999, July 4-7, Birmingham, UK, 1999. - P. 188 (Stratchounski L.S. co-author)
4. Сравнение бактериоскопического и культурального методов диагностики гонококковых цервицитов // Клиническая лабораторная диагностика. - 2001. - №10. -С. 27-28.