

УДК 616.9: 579. 861. 1]: 615. 33. 076. 7 (470.53-25)

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *NEISSERIA GONORRHOEAE* К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

*М. А. Румянцева**, *В. Д. Елькин*

*Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера,
г. Пермь, Российская Федерация*

COMPARATIVE ASSESSMENT OF CLINICAL ISOLATES *NEISSERIA GONORRHOEAE* SUSCEPTIBILITY TO ANTIBACTERIAL DRUGS

*М. А. Rummyantseva**, *V. D. Elkin*

Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Цель. Сравнительное изучение уровней фенотипической чувствительности/резистентности клинических штаммов *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам, применяемым для лечения гонореи в Пермском крае.

Материалы и методы. Ретроспективное изучение спектра антибактериальных препаратов, применяемых в Пермском крае для лечения острой гонореи, выполнено на основе анализа 1675 историй болезни пациентов различных лечебно-профилактических учреждений за период с 2012 по 2014 г. Пациенты поделены по половому признаку. Оценку чувствительности изолированных культур к антибиотикам проводили дискодиффузионным методом согласно МУК 4.2.1980-04 Минздрава России, 2004 г. Для исследования связи между признаками вычисляли непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена *R*, достоверными считали связи при $p < 0,05$.

Результаты. Подавляющее большинство штаммов (95 и 92 % соответственно) сохраняло высокую чувствительность к цефтриаксону, более 87 % культур оказались чувствительными к спектиномицину и канамицину. В то же время более чем 85 % штаммов и в той, и в другой группах были резистентны к азитромицину, ампициллину (87 и 85 %) и доксициклину (8 и 80 %).

Выводы. В Пермском крае фенотипическая чувствительность/резистентность к антибактериальным препаратам штаммов *N. gonorrhoeae*, изолированных от мужчин и женщин, больных свежей острой неосложненной гонореей нижних отделов мочеполового тракта, не имеет достоверной разницы. Установлена высокая чувствительность возбудителей инфекции к цефтриаксону, спектиномицину, что коррелирует с общероссийскими показателями, при этом клиническая эффективность цефалоспоринов оказалась выше при лечении мужчин. Установлено, что более 80 % штаммов *N. gonorrhoeae* проявляли устойчивость к ампициллину, доксициклину и азитромицину, что в соответствии с критериями ВОЗ делает нецелесообразным их использование для лечения гонореи в Пермском крае.

Ключевые слова. Гонококки, антибиотики, чувствительность, резистентность.

Aim. To carry out the comparative study of phenotypic susceptibility/resistance levels of clinical stains *N. gonorrhoeae* to antibacterial drugs used for treatment of gonorrhoea in Perm Krai.

© Румянцева М. А., Елькин В. Д., 2015

e-mail: mashagreat@mail.ru

тел. 8 (342) 226 58 71

[Румянцева М. А. (*контактное лицо) – аспирант кафедры дерматовенерологии; Елькин В. Д. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии].

Materials and methods. Retrospective study of the spectrum of antibacterial drugs used in Perm Krai for treatment of acute gonorrhoea was based on analysis of 1675 case histories of patients of different treatment-and-prophylactic institutions over the period of 2012–2014. The patients were divided by sexual character. Antibiotic susceptibility of isolated cultures was assessed with disco-diffuse method according to MG 4.2.1980-04 of RF Ministry of Health (2004). To study the correlation between signs, non-parametric Spearman Rank Correlation coefficient (R) was calculated; the correlations were considered reliable at $p < 0,05$.

Results. The overwhelming majority of strains (95 and 92 %, respectively) preserved a high susceptibility to ceftriaxone, more than 87 % of cultures appeared to be sensitive to spectinomycin and kanamycin. At the same time, more than 85 % of strains in both groups were resistant to azithromycin, ampicillin (87 and 85 %) and doxycycline (82 and 80 %).

Conclusions. In Perm Krai, antibacterial phenotypic susceptibility/resistance of *N. gonorrhoeae* strains isolated from men and women ill with fresh acute uncomplicated gonorrhoea of the lower parts of urogenital tract has no reliable differences. High susceptibility of infectious agents to ceftriaxone, spectinomycin was established that correlates with general Russian indices; clinical efficiency of cephalosporins was higher in treatment of men. It was stated that more than 80 % of *N. gonorrhoeae* strains manifested ampicillin, doxycycline and azithromycin resistance that, according to WHO criteria, makes their use for treatment of gonorrhoea in Perm Krai inexpedient.

Key words. Gonococci, antibiotic susceptibility/resistance.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются одной из ведущих проблем общественного здравоохранения в различных регионах мира, что подтверждается принятием Глобальной стратегии профилактики и борьбы с ними на 2006–2015 гг. (ВОЗ, 2007). ИППП входят в десятку наиболее частых причин обращения за медицинской помощью [3]. Среди них гонококковая инфекция считается одной из наиболее распространенных, а заболевание регистрируется у лиц обоего пола в любом возрасте [8]. У больных гонореей мужчин, как правило, имеются симптомы заболевания, вынуждающие их обращаться за медицинской помощью, в то время как у женщин заболевание нередко характеризуется бессимптомным течением [10, 16, 19, 20]. Возбудителем гонореи является грамотрицательный диплококк *Neisseria gonorrhoeae*, относящийся к семейству *Neisseriaceae* [18]. Его отличительная черта – всевозрастающая устойчивость к антибактериальным препаратам. С начала 70-х гг. прошлого столетия во всем мире появились штаммы *N. gonorrhoeae*, устойчивые к пенициллину и тетрациклину, с начала 90-х гг. –

к фторхинолонам, а в последнее время с постоянством появляются сообщения о приобретении устойчивости к широкому спектру препаратов, относящихся к различным группам антибиотиков [4–7, 9, 20–22]. Необходимо также иметь в виду, что важную роль в течении гонореи, развитии осложнений может играть сопутствующая микрофлора мочевого тракта. Ее представители зачастую характеризуются высокой антибиотикорезистентностью, лизоцимной, адгезивной, гемолитической, антилизоцимной, антиинтерцидной, лецитовителлазной, ДНК-азной активностями [2]. Недостаточная эффективность лечения гонококковой инфекции и профилактики ее распространения в значительной степени связана с отсутствием научно обоснованных данных регионального мониторинга антибиотикочувствительности *N. gonorrhoeae*, а также микроорганизмов-ассоциантов, наиболее часто изолируемых из генитального тракта мужчин и женщин при гонорее [1, 11, 12, 13].

Целью исследования явилось сравнительное изучение уровней фенотипической чувствительности/резистентности клинических штаммов *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам, применяемым для лечения гонореи в Пермском крае.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен ретроспективный анализ данных 1675 историй болезни пациентов, госпитализированных по поводу гонококковой инфекции в различные лечебно-профилактические организации (ЛПО) Пермского края за период с 2012 по 2014 г. В исследовании приняли участие 60 больных гонореей, которые были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 38 мужчин, во 2-ю группу вошли 22 женщины. Все наблюдаемые являлись жителями Пермского края. Группы были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, семейному положению, у всех больных диагностирована свежая острая неосложненная гонорея нижних отделов мочеполового тракта. Критериями исключения явились сочетания гонококковой инфекции с другими ИППП, бесконтрольное применение антибиотиков и иммуномодулирующих препаратов. Лабораторная диагностика гонококковой инфекции заключалась в микроскопическом и культуральном исследовании отделяемого из уретры у мужчин и из цервикального канала у женщин. Оценка чувствительности изолированных культур к антибиотикам проводили дискодиффузионным методом согласно МУК 4.2.1980-04 Минздрава России, 2004 г. Для исследования связи между признаками вычисляли непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена R , достоверными считали связи при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ листов назначений из историй болезни пациентов, пролеченных в ЛПО Пермского края по поводу гонококковой инфекции, показал, что, несмотря на имеющиеся рекомендации [13–15], для лечения гонореи использовались не только цефалоспорины III поколения, фторхинолоны и тетрациклины, но и аминогликозиды, пеницил-

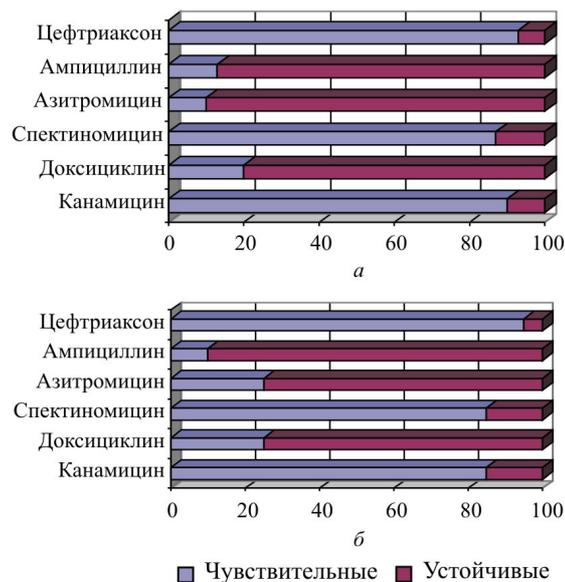


Рис. Доля штаммов *N. Gonorrhoeae*, изолированных от мужчин (а) и женщин (б), фенотипически чувствительных/резистентных к набору анализируемых антибактериальных препаратов

лины и макролиды. В этой связи для оценки антибиотикочувствительности изолированных культур нами были использованы диски, нагруженные следующими антибиотиками: цефтриаксон, спектиномицин, доксициклин, канамицин, ампициллин, азитромицин. По уровню фенотипической чувствительности/резистентности к взятому спектру антибактериальных препаратов клинические изоляты *N. gonorrhoeae* в изучаемых группах достоверно не различались (рисунок).

Так, и в 1-й, и во 2-й группах подавляющее большинство штаммов (95 и 92 % соответственно) сохраняло высокую чувствительность к цефтриаксону, более 87 % культур оказались чувствительными к спектиномицину и канамицину. В то же время более чем 85 % штаммов и в той, и в другой группах были резистентны к азитромицину, ампициллину (87 и 85 %) и доксициклину (82 и 80 %). Важно подчеркнуть, что при практически полном совпадении результатов лабораторного ис-

следования клиническая эффективность однократного введения цефтриаксона в дозировке 250 мг внутримышечно в группах сравнения различалась. На момент выписки практически у всех мужчин отсутствовали субъективные жалобы и при осмотре признаков острого воспаления выявлено не было. Во 2-й группе клинический эффект аналогичной тактики лечения не был таким однозначным. У 11 пациенток при изменившемся характере все же сохранялись патологические выделения, причем у 3 из них они стали более обильными (со слов пациенток). Женщины предъявляли жалобы на белесовато-желтые выделения с запахом, незначительный зуд, жжение и болезненность при мочеиспускании. Это может быть связано с тем, что гонококковая инфекция у женщин, как правило, возникает и развивается на фоне дисбиотических процессов в генитальном тракте и зачастую сочетается с неспецифическим вагинитом либо вагинозом [17]. При проведении антибактериальной терапии в подобных случаях может происходить неполная элиминация возбудителя из очага. Поскольку согласно медико-экономическому стандарту при лечении острой гонореи длительность пребывания в стационаре не должна превышать 3 койко-дней, считаем целесообразным перед выпиской назначать повторное введение препарата с учетом спектра антибиотикочувствительности изолированного возбудителя. При установленной чувствительности возможно и повторное введение цефтриаксона в увеличенной дозе, так как в доступной литературе мы не обнаружили указаний на столь быстрое приобретение гонококками устойчивости к каким бы то ни было антибиотикам. При долечивании по месту жительства необходимы контроль полной элиминации *N. gonorrhoeae*, восстановление нормальной микрофлоры влагалища, обследование и лечение половых партнеров.

Выводы

1. В Пермском крае фенотипическая чувствительность/резистентность к антибактериальным препаратам штаммов *N. gonorrhoeae*, изолированных от мужчин и женщин, больных свежей острой неосложненной гонореей нижних отделов мочеполового тракта, не имеет достоверной разницы.

2. Установлена высокая чувствительность возбудителей инфекции к цефтриаксону, спектиномицину, что коррелирует с общероссийскими показателями, при этом клиническая эффективность цефалоспоринов оказалась выше при лечении мужчин.

3. Установлено, что более 80 % штаммов *N. gonorrhoeae* проявляли устойчивость к ампициллину, доксициклину и азитромицину, что в соответствии с критериями ВОЗ делает нецелесообразным их использование для лечения гонореи в Пермском крае.

Библиографический список

1. *Адаскевич В. П.* Инфекции, передаваемые половым путем: руководство для врачей. Н. Новгород; Изд-во НГМА 2004; 413.
2. *Забирова Т. М.* Биологические свойства лактобацилл биотопов человека в норме и при дисбиозах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург 2001; 22.
3. *Захарова М. А.* Динамика заболеваемости и социальная характеристика больных венерическими болезнями. Российский журнал кожных и венерических болезней 2004; 6: 63–65.
4. *Каминский А. А., Борисенко К. К., Васильев М. М.* Роцефин (цефтриаксон) при лечении больных неосложненной гонореей. Вестник дерматологии и венерологии 2001; 3: 115.
5. *Кобенко Э. Г.* Оптимизация лабораторной диагностики гонореи и антибиотикочувствительность *Neisseria gonorrhoeae* по материалам г. Екатеринбург и Свердлов-

- ской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск 2005; 24.
6. Кубанова А.А. Мониторинг антибиотико-резистентности *N. gonorrhoeae* и молекулярных механизмов ее развития в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии 2006; 5: 17–24.
 7. Кунцевич Л.Д., Никулин Н.Л., Жукова Г.И. Динамика чувствительности к пенициллину и β -лактамазопродуцирующая способность гонококков. Вестник дерматологии и венерологии 1999; 1: 35–37.
 8. Кунгуров Н.В. Вопросы организации специализированной помощи больным гонококковой инфекцией. Российский журнал кожных и венерических болезней 2006; 3: 57–59.
 9. Лебедев Ф. А., Титов Л. П., Унemo М. Резистентность *Neisseria gonorrhoeae* к пеницилинам и цефалоспорином. Здоровоохранение (Минск) 2014; 1: 14–19.
 10. Мингалева Н.В. Изучение частоты воспалительных заболеваний гениталий. Материалы первого международного семинара «Инфекции в акушерстве и перинатологии». М. 2007; 102–103.
 11. Молочков В.А., Гуцин А.Е. Гонорея и ассоциированные инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа 2006; 201.
 12. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Современные подходы к терапии неосложненной гонококковой инфекции. Consilium-Medicum, Дерматология 2011, available at: <http://www.Consilium-medicum.com/article/20681>.
 13. Ритутневич Т.В. Эпидемиология и этиопатогенез гонококковой инфекции. Венеролог 2006; 10: 2–8.
 14. РОДВК. Ведение больных ИППП и урогенитальными инфекциями: клинические рекомендации. М. 2014; 25.
 15. Савичева А.М., Соколовский Е.В., Домейка М. Краткое руководство по микроскопической диагностике ИППП. СПб.: Фолиант 2004; 124–128.
 16. Фриго Н.В., Полевицкова С.А., Волков И.А., Шаталова А.Ю., Рахматулина М.Р., Солонка В.С. Современные методы идентификации возбудителя гонококковой инфекции. Вестник дерматологии и венерологии 2011; 3: 45–52.
 17. Черкасов С.В. Микробная экология репродуктивного тракта женщин / под ред. О.В. Бухарина. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УрО РАН 2006; 337–388.
 18. Jaiyeba O., Lazenby G., Soper D.E. Recommendations and rationale for the treatment of pelvic inflammatory disease. Expert review of anti-infective therapy 2011; 9 (1): 61–70.
 19. Mahon B.E., Rosenman M.B., Graham M.F., Fortenberry J.D. Postpartum *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002; 1350.
 20. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. MMWR 2006; 100.
 21. Sexually transmitted and other reproductive tract infections. A guide to essential practice. Geneva: World Health Organization 2005; 191.
 22. Trieu S. L., Bratton S., Hopp Marshbak H. Sexual and reproductive health behaviors of California community college students. J. Am. Coll. Health 2011; 59 (8): 744–750.

Материал поступил в редакцию 20.11.2014