

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии

---

Российская ассоциация по профилактике инфекций,  
передаваемых половым путем, «САНАМ»

Смоленская государственная медицинская академия

**ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ГОНОКОККОВ  
К АНТИБИОТИКАМ  
И ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ  
ПРИ ГОНОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЯХ**

1999

*Авторы:*

Л. С. Страчунский	Кафедра клинической фармакологии и антимикробной химиотерапии СГМА, г. Смоленск
С.В. Сехин	Кафедра акушерства и гинекологии СГМА, г. Смоленск
К.К. Борисенко	Российская ассоциация по профилактике инфекций, передаваемых половым путем, САНАМ, г. Москва
И.А. Мариновичев, В.В. Евстафьев	Областной кожно-венерологический диспансер, г. Смоленск
О.У. Стецюк, Е.Л. Рябкова	Кафедра клинической фармакологии и антимикробной химиотерапии СГМА, г. Смоленск
О.И. Кречикова	Областной центр ГСЭН, г. Смоленск

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение .....	4
Проблемы диагностики и лечения гонореи в России ...	4
Цели исследования .....	5
Материалы и методы .....	6
Чувствительность гонококков к антибиотикам .....	7
Выбор антибиотиков при гонококковой инфекции ...	12
Заключение .....	15
Литература .....	16

## **ВВЕДЕНИЕ**

Гонорея – это распространённое бактериальное заболевание, передающееся преимущественно половым путём или перинатально. Заболеваемость гонореей в мире составляет около 60 миллионов случаев в год (Ison С.А., 1998). Гонококк в первую очередь поражает слизистые оболочки нижних отделов мочеполового тракта, реже – прямой кишки, ротоглотки, глаз. Восходящая гонококковая инфекция у женщин является одной из основных причин трубно-перитонеального бесплодия. К другим важным проявлениям гонококковой инфекции можно отнести конъюнктивит новорожденных и острый эпидидимит. Заболеваемость гонореей выше у мужчин, чем у женщин, что, возможно, связано с более лёгкой диагностикой данного заболевания у мужчин. Так, до 90% женщин, страдающих гонореей, не имеют практически никаких клинических симптомов (Handsfield Н.Н., 1973).

Несмотря на наличие эффективных противогаонкокковых препаратов, гонорея считается трудно контролируемым заболеванием, на эпидемиологию которого влияют социальные, поведенческие и демографические факторы. Во многих индустриально развитых странах заболеваемость гонореей снижается, а в развивающихся она остаётся довольно высокой. Так, в Западной Европе, в 1995 году зарегистрировано около 1,2 миллионов случаев гонореи, а в Южной и Юго-Восточной Азии – почти 29 миллионов (Gerbase А.С., 1998). По данным Департамента госсанэпиднадзора Минздрава России в стране в 1997 году зарегистрировано более 160 тысяч случаев гонореи (Мед. газета, 1998).

## ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГОНОРЕИ В РОССИИ

Масштабы истинной заболеваемости гонореей в России наверняка намного превышают официальную статистику в связи с широким распространением самолечения и лёгкой доступностью антибактериальных препаратов из-за их свободной продажи. Учитывая сложную социально-экономическую ситуацию, можно предположить, что заболеваемость гонореей может значительно возрасти.

Этиологическая диагностика острых уретритов и эндоцервицитов в России в подавляющем большинстве случаев осуществляется бактериоскопически, путем окраски мазка из уретры и цервикального канала по Граму или метиленовым синим. Данный метод 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. Поэтому, выбор препаратов для лечения, как правило, производится эмпирически. При этом он должен опираться на отечественные данные о резистентности гонококков к антибиотикам.

Несмотря на большую 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 не проводилось исследований, направленных на изучение чувствительности гонококков к антибактериальным препаратам. Это связано с трудностями идентификации, так как гонококки принадлежат к разряду прихотливых микроорганизмов, требующих для культивирования специальные среды с комплексными добавками, термостаты с атмосферой, обогащённой  $\text{CO}_2$ , и, что наиболее важно, со сложностью и дорогостоящей методик определения чувствительности.

В связи с вышеуказанным, возникла необходимость в получении данных о чувствительности гонококков к антибиотикам в России в современных условиях.

## ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить чувствительность *Neisseria gonorrhoeae* у амбулаторных пациентов к наиболее часто используемым для лечения гонореи антибактериальным препаратам.
2. Сравнить данные по лекарственной устойчивости гонококков, выделенных в России, с зарубежными данными
3. Разработать предложения по выбору антибиотиков при гонококковой инфекции

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 100 штаммов *N.gonorrhoeae*, выделенные от амбулаторных пациентов мужского пола с диагнозом острый уретрит, обратившихся в Смоленский областной кожно-венерологический диспансер с июля по октябрь 1998 года.

После получения положительного результата бактериоскопии мазков из уретры, окрашенных метиленовым синим, на присутствие внутри- и внеклеточных диплококков производился прямой посев отделяемого из уретры на твёрдую селективную гонококковую среду Gonoline (BioMerieux, Франция). Посевы помещались в термостат с повышенным содержанием CO<sub>2</sub> (5%) на 24–48 часов при температуре 37°C. После инкубации подозрительные колонии идентифицировались на основании отрицательной окраски по Граму и положительного теста на наличие цитохромоксидазы. Окончательная идентификация гонококков производилась с помощью биохимических тест-систем API NH (BioMerieux, Франция).

Чувствительность микроорганизмов определялась к 4 антибиотикам: *пенициллину*, *тетрациклину*, *ципрофлоксацину* и *цефтриаксону*.

Изучение чувствительности микроорганизмов было проведено количественным методом путем определения минимальной подавляющей концентрации (МПК)<sup>1</sup> антибиотика с помощью Е-тестов (AB Biodisk, Швеция).

---

<sup>1</sup> МПК (минимальная подавляющая концентрация) – минимальная концентрация антибиотика (мг/л), которая способна подавлять рост данного микроорганизма.

При проведении исследования использовался агар GC (Difco, США) с добавками PolyVitex (BioMerieux, Франция). Контроль качества определения чувствительности проводился с использованием стандартного штамма *N.gonorrhoeae* ATCC® 49226, параллельно с тестированием исследуемых возбудителей.

Интерпретацию результатов определения МПК проводили в соответствии с рекомендациями и критериями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS), 1998. Согласно общепринятой практике к группе резистентных возбудителей относились как резистентные, так и умеренно-резистентные штаммы.

## ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ГОНОКОККОВ К АНТИБИОТИКАМ

Результаты определения чувствительности исследованных штаммов *N.gonorrhoeae* к пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину и цефтриаксону представлены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, активность пенициллина в отношении штаммов *N.gonorrhoeae* оказалась очень низкой. Так, чувствительными к нему были лишь 22% исследованных

Таблица 1

### Чувствительность штаммов *N.gonorrhoeae*, выделенных у амбулаторных пациентов, к антибактериальным препаратам

	Чувствительные (%)	Умеренно-резистентные (%)	Резистентные (%)	МПК <sub>90</sub>	Диапазон МПК
Пенициллин	22	58	20	4	0,002–64
Тетрациклин	4	17	79	8	0,25–8
Ципрофлоксацин	98	2	0	0,016	0,002–0,5
Цефтриаксон	100	0	0	0,032	0,002–0,25

штаммов гонококков. Общий уровень резистентности к пенициллину составил 78%. Большинство штаммов (58%) были умеренно-резистентными и 20% – резистентными. Распределение МПК пенициллина в отношении штаммов *N.gonorrhoeae* представлено на рисунке 1. Резистентность гонококков к пенициллину оказалась гораздо выше, чем в США, где она составляет 15,6% (Fox К.К., 1997) и сравнима только с развивающимися странами Юго-Восточной Азии. Так в Малайзии этот показатель достигает 74%, а во Вьетнаме – 98% (ВОЗ, 1997).

Тетрациклин оказался наименее активным из исследованных антибактериальных препаратов в отношении клинических штаммов гонококков. Устойчивыми к нему были 96% всех гонококков. Большинство из них (79%) были резистентными к тетрациклину и 17% – умеренно-резистентными. Распределение МПК тетрациклина в отношении штаммов *N.gonorrhoeae* представлено на рисунке 2. Такой высокий уровень резистентности отмечен только в Южной Корее, где он достигает 100% (Lee К., 1998). В США устойчивость к

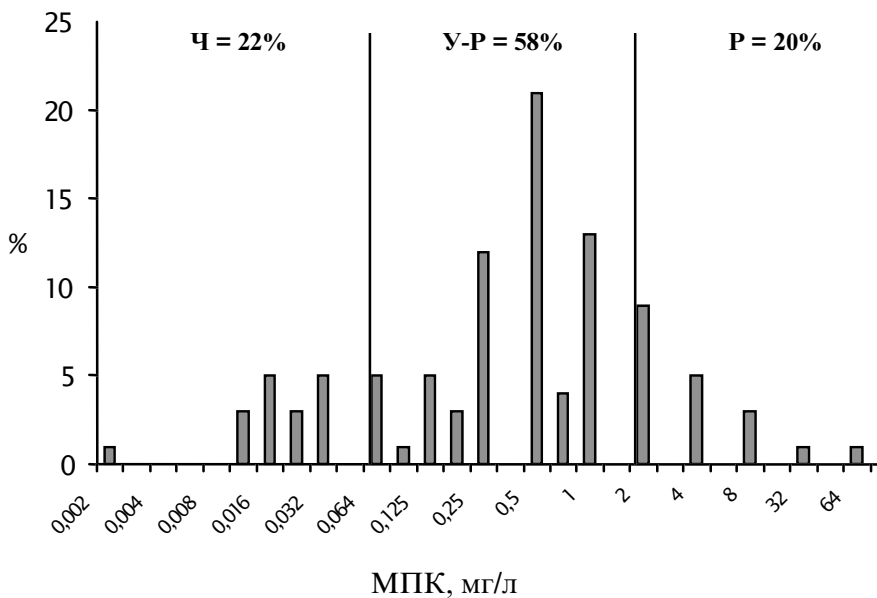


Рис. 1. Распределение МПК пенициллина для *N.gonorrhoeae*



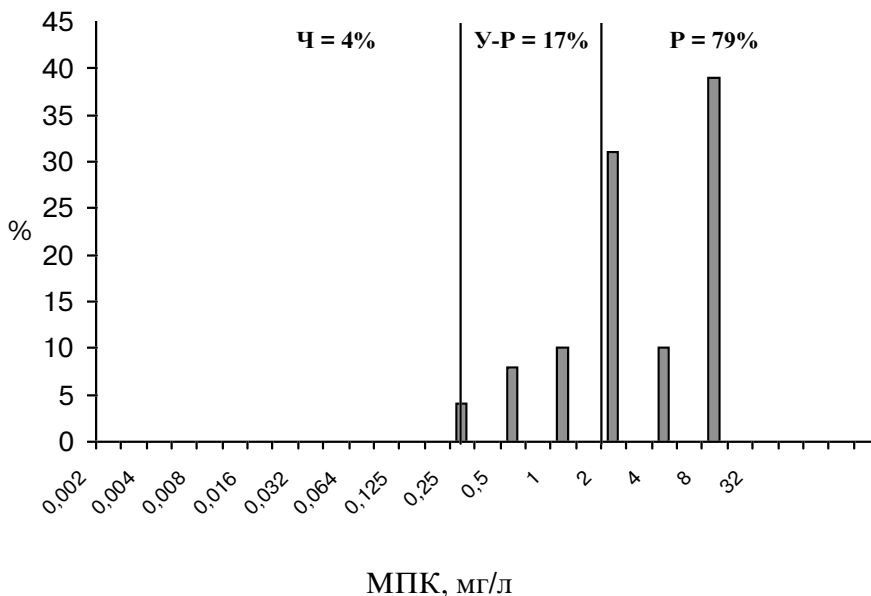


Рис. 2. Распределение МПК тетрациклина для *N.gonorrhoeae*

тетрациклину составляет 21,7% (Фох К.К., 1997), а в Швеции – всего 1,8–7,7% (Backman M., 1995).

Ципрофлоксацин обладал высокой активностью в отношении гонококков. К нему были чувствительны 98% штаммов. Тревожным является обнаружение гонококков с умеренным уровнем резистентности к ципрофлоксацину (МПК=0,125–1 мг/л), которые составили 2% от исследованных микроорганизмов (табл. 1). Распределение МПК этого препарата в отношении штаммов *N.gonorrhoeae* представлено на рисунке 3. В США частота выделения умеренно-резистентных гонококков колеблется от 1,3% до 16%, а резистентные штаммы составляют 0,04% (Gordon S.M., 1996). Однако в Японии уровень резистентности к ципрофлоксацину достигает 29%, а на Филиппинах – 69% (ВОЗ, 1997).

Наиболее активным в отношении гонококков из четырёх

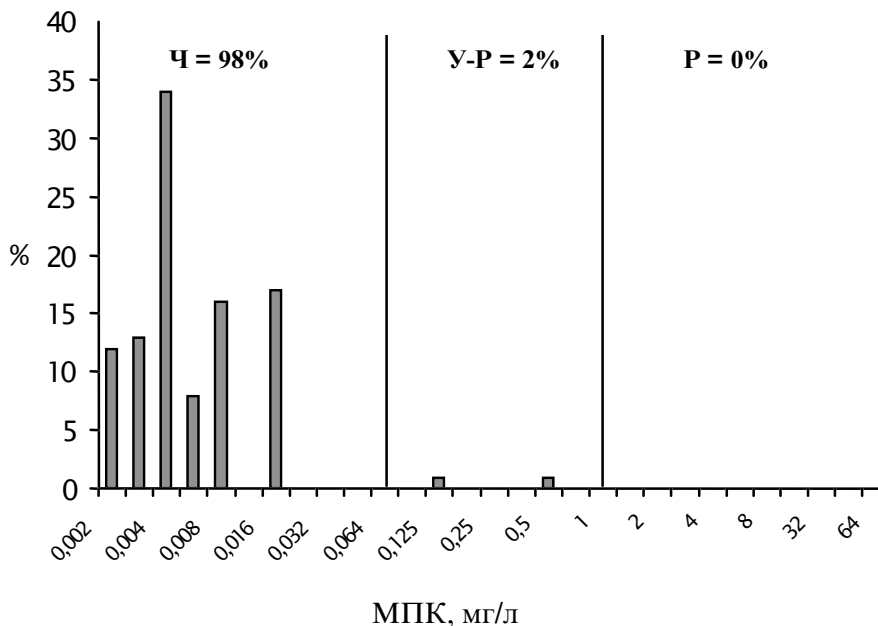


Рис. 3. Распределение МПК ципрофлоксацина для *N.gonorrhoeae*

исследованных антимикробных препаратов оказался цефтриаксон. Все штаммы *N.gonorrhoeae* были чувствительными к данному антибиотику, в то время как к пенициллину – 22% и к тетрациклину – только 4% (табл. 1).

Необходимо отметить, что МПК<sub>90</sub> цефтриаксона (т.е. концентрация антибиотика, подавляющая рост 90% штаммов исследованной популяции) и диапазон колебаний МПК в отношении отдельных штаммов являются очень низкими и составляют 0,032 мг/л и 0,002–0,25 мг/л, соответственно. Распределение МПК цефтриаксона в отношении исследованных штаммов представлено на рисунке 4.

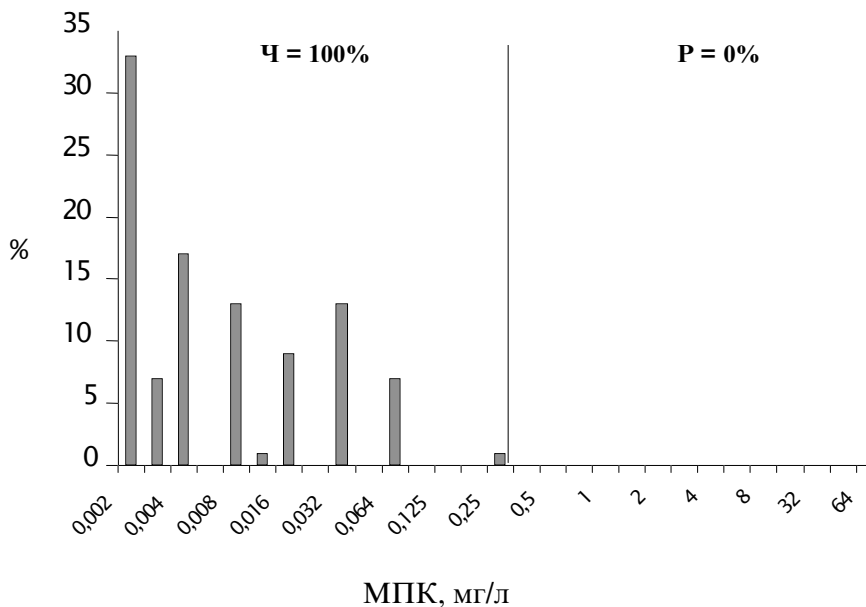


Рис. 4. Распределение МПК цефтриаксона для *N.gonorrhoeae*

## ВЫБОР АНТИБИОТИКОВ ПРИ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

В настоящее время в России лечение гонореи осуществляется в соответствии с Методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Лечение и профилактика гонореи», 1993 г. Врачам трудно сделать правильный выбор из более чем 32 препаратов, так как в этих рекомендациях перечислены антибактериальные средства без подразделения на препараты выбора, альтернативные и препараты резерва.

В мировой практике большинство из рекомендованных антибиотиков (бициллины, ампициллин, ампиокс, оксациллин, левомицетин, канамицин, цефалексин, сульфаниламиды, рифампицин и др.) не применяются для лечения гонореи и даже не входят в стандартный набор для определения чувствительности гонокок-

ков. Для сравнения, в США для терапии неосложненной гонореи в качестве препаратов выбора предлагается всего 4 антибиотика (цефтриаксон, цефиксим, цiproфлоксацин, офлоксацин), которые можно сочетать с антихламидийными препаратами (азитромицин, доксициклин).

В связи с этим, наиболее обоснованным является выбор антибиотиков при гонококковой инфекции на основе современных сведений о чувствительности этого возбудителя.

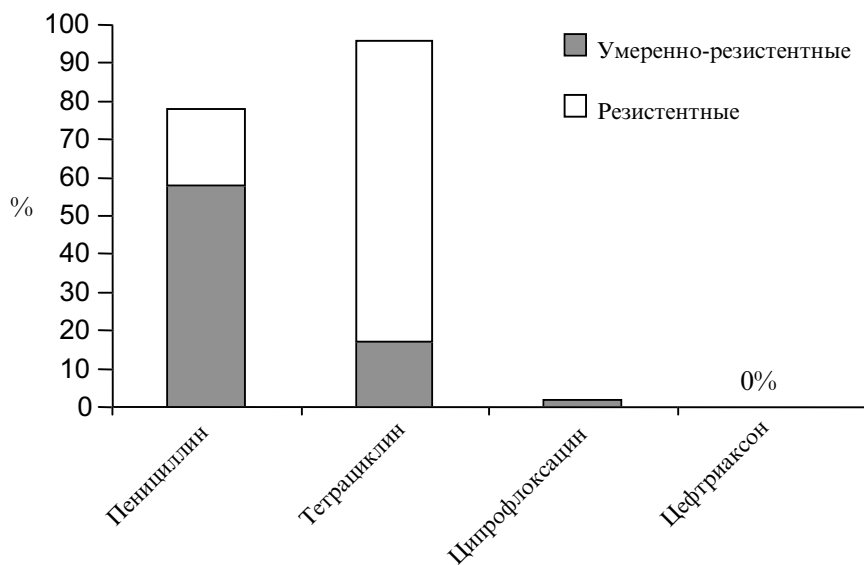


Рис.5. Резистентность штаммов *N.gonorrhoeae* к антибиотикам

Учитывая полученные данные (78% устойчивых штаммов), пенициллин не следует использовать для лечения инфекции, вызванной *N.gonorrhoeae*, так как резистентность к нему во много раз превышает предельно допустимый 3% уровень. В связи с перекрёстной устойчивостью гонококков к пенициллину, ампициллину, амоксициллину, ампиоксу, бициллинам, эти антибиотики также не могут применяться для лечения гонореи.

Принимая во внимание наличие высокого уровня резистентности гонококков к тетрациклину (96%), перекрёстную устойчивость к тетрациклину и доксициклину, ни один из этих препаратов не может быть рекомендован для лечения гонококковой инфекции.

Ципрофлоксацин является активным препаратом в отношении гонококков. Однако следует помнить о недопустимости его применения у детей до 15 лет, беременных и кормящих женщин. Кроме того, необходимо резервировать этот антибиотик для применения в стационаре при лечении тяжёлых нозокомиальных (госпитальных) инфекций, в том числе, вызванных множественно-резистентными штаммами синегнойной палочки. Таким образом, ципрофлоксацин может служить альтернативой для терапии гонококковой инфекции у взрослых пациентов, особенно с аллергией к  $\beta$ -лактамам антибиотикам.

Учитывая отсутствие устойчивости гонококков к цефтриаксону, его хорошую переносимость, минимальное количество противопоказаний, возможность применения при беременности и у детей младшего возраста, эффективность однократного применения (125 мг в/м) при острых гонококковых уретритах и эндоцервицитах, а также международные стандарты терапии, цефтриаксон (*Лонгацеф*) можно рекомендовать в качестве препарата выбора для лечения инфекции, вызванной *N.gonorrhoeae*.

Как показывает международный опыт, после внедрения в практику высокоэффективных режимов терапии гонореи с использованием цефтриаксона, уровень резистентности гонококков к пенициллину значительно снизился (Knapp J.S., 1999). Этот факт ещё раз говорит в пользу применения цефтриаксона как препарата выбора при гонококковой инфекции.

## ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пенициллин обладает низкой активностью в отношении исследованных штаммов *N.gonorrhoeae* (резистентность – 78%) и не может быть рекомендован для терапии гонококковой инфекции. Это также относится к ампициллину, амоксициллину, ампиоксу, бициллинам.
2. Тетрациклин практически неактивен в отношении *N.gonorrhoeae* (уровень резистентности – 96%) и, наряду с доксициклином, не может быть использован для лечения гонококковой инфекции.
3. Ципрофлоксацин активен в отношении большинства возбудителей гонореи (98% чувствительных штаммов) и может применяться в качестве альтернативного препарата у взрослых пациентов.
4. Наиболее высокой антигонококковой активностью обладает цефалоспорин III поколения – цефтриаксон, к которому чувствительны все исследованные штаммы гонококков. Цефтриаксон (*Лонгацеф*) может рассматриваться как препарат выбора для терапии инфекции, вызванной *N.gonorrhoeae*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Медицинская газета. 1998; № 13.
2. Лечение и профилактика гонореи. Методические рекомендации. Минздрав РФ. М., 1993.
3. Handsfield HH, Lipman TO, Harnisch JP, et al. Asymptomatic gonorrhoea in men: Diagnosis, natural course, prevalence and significance. *N Engl J Med*. 1973; 290: 117-23.
4. Gersbase AC, Rowley JT, Mertens TE. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. *Lancet*. 1998; 351 (suppl III): 2-4.
5. NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eight Informational Supplement, January 1998.
6. Fox KK, Knapp JS, Holmes KK, et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 1988-1994: The emergence of decreased susceptibility to the fluoroquinolones. *J Infect Dis*. 1997; 175: 1396-407.
7. WHO. The Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (GASP). *Weekly Epidemiological Record* 1997; 31 January.
8. Lee K, Chong Y, Erdenechemeg L, et al. Incidence, epidemiology and evolution of reduced susceptibility to ciprofloxacin in *Neisseria gonorrhoeae* in Korea. *Clin Microbiol Infect*. 1998; 4: 627-33.
9. Backman M, Jacobson K, Ringertz S. The virgin population of *Neisseria gonorrhoeae* in Stockholm has decreased and antimicrobial resistance is increasing. *Genitourin Med*. 1995; 71: 234-8.
10. Gordon SM, Carlyn CJ, Doyle LJ, et al. The emergence of *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to ciprofloxacin in Cleveland, Ohio: Epidemiology and risk factors. *Ann Intern Med*. 1996; 125: 465-70.
11. Knapp JS. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United States. *Clin Microbiol Newsletter* 1999; 21: 1-7.