

УДК 616.973-085:001.851.5

¹Сормолотова И.Н., ²Золотарев А.Е., ²Красноперов В.Г.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕФТРИАКСОНА И ЦЕФИКСИМА ПРИ ГОНОКОККОВОМ УРЕТРИТЕ

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 А;² Государственное учреждение здравоохранения «Краевой кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Забайкальского края; 672038, г. Чита, ул. Таежная, д. 1

Цель исследования. Определение эффективности Цефтриаксона и Цефиксима при лечении гонококковых уретритов нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез, при исключении смешанных инфекций.

Материалы и методы. Для определения эффективности лечения гонококкового уретрита 60 больных (57 мужчин и 3 женщины) разделены на 2 равные группы. В 1 группе проводилась терапия Цефтриаксоном. 2 группа пациентов принимала Цефиксим. Препараты назначались согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ по ведению больных с гонококковой инфекцией [1]. Критерии включения: острые проявления инфекционного заболевания нижних отделов мочеполового тракта. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, осложнения, смешанные инфекции. С целью исключения смешанной инфекции проводили исследование со слизистых урогенитального тракта методом PCR-realtime, определяли *Neisseriagonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*. Результаты терапии оценивались по клиническим проявлениям и лабораторным исследованиям по окончании лечения. Эрадикация возбудителя определялась методом PCR-realtime на *Neisseriagonorrhoeae* через месяц. Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Statistica 10,0.

Результаты. При применении Цефтриаксона и Цефиксима для лечения гонококкового уретрита без абсцедирования парауретральных и придаточных желез в исследовании выявлено значительное уменьшение субъективных и объективных клинических симптомов по окончании лечения. В 1 группе в большем проценте случаев отмечалось исчезновение выделений, отсутствие жалоб и зуда. Во 2 группе пациенты указывали на удобство однократного приема *per os* препарата Цефиксим. Уменьшение лейкоцитарной реакции в мазках сопоставимо в обеих группах. При проведении контроля с помощью метода PCR-realtime на *Neisseriagonorrhoeae* через месяц определена эрадикация возбудителя при лечении Цефиксимом в 96,7% случаев (29 пациентов). При применении Цефтриаксона в 90% случаев (27) пациентов. Статистически значимых различий не выявлено.

Заключение. При исключении смешанной инфекции методом PCR-realtime, лечение гонококкового уретрита препаратами Цефтриаксон и Цефиксим сопоставимо эффективно.

Ключевые слова: гонококковый уретрит, Цефтриаксон, Цефиксим, эффективность.

¹Sormolotova I.N., ²Zolotarev A.E., ²Krasnoperov V.G.

EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF CEFTRIAXONE AND CEFIXIM APPLICATION IN GONOCOCCAL URETHRITIS

¹Chita State Medical Academy, 39 A Gorky str., Chita, Russia, 672000;²Regional Dermatovenerologic Dispaicer, 1 Tayozhnaya str., Chita, Russia, 672038

Study objective. Determining the effectiveness of Ceftriaxone and Cefixime in the treatment of gonococcal urethritis of the lower urinary tract without abscess formation of paraurethral and accessory glands with the exclusion of concurrent infections.

Materials and methods. To determine the effectiveness of the gonococcal urethritis treatment, the study involved 60 patients (57 men and 3 women), who were divided into 2 equal groups. Group 1 was treated with Ceftriaxone. Group 2 patients took Cefixime. The drugs were prescribed according to the Ministry of Health of the Russian Federation clinical guidelines on the management of patients with gonococcal infection [1]. Inclusion criteria: acute symptoms of an infectious disease of the lower urinary tract. Exclusion criteria: age under 18 years old, illness complications, mixed infections. In order to exclude concurrent infections, specifically *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas*

vaginalis, a real-time PCR research of the urogenital tract mucous membrane was carried out. The therapy results were assessed by clinical manifestations and laboratory tests at the end of the treatment. Eradication of the pathogen was studied by the real-time PCR detection of *Neisseria gonorrhoeae* after a month. Statistical analysis was performed using the Statistica 10.0 software package.

Results. The study of the treatment of gonococcal urethritis without abscess formation of the paraurethral and accessory glands with Ceftriaxone and Cefixime revealed a significant decrease in subjective and objective clinical symptoms at the end of the therapy. The majority of the patients from group 1 reported the disappearance of itching and discharge. In group 2, patients noted the convenience of a single dose of Cefixime. The decrease of the leukocyte reactions in smears is comparable in both groups. After a month, the checkup analysis for *Neisseria gonorrhoeae* using real-time PCR was performed. The analysis showed the eradication of the pathogen during the treatment with Cefixime in 96.7% of the cases (29 patients) and in 90% of the cases (27 patients) during the treatment with Ceftriaxone. There were no statistically significant differences found.

Conclusion. With the exclusion of a mixed infection by the PCR real-time method, the treatments of gonococcal urethritis with Ceftriaxone and Cefixime are comparably effective.

Key words: gonococcal urethritis, Ceftriaxone, Cefixime, efficacy

Гонорея – заболевание, передающееся половым путем. Возбудителем инфекции выступает *Neisseriagonorrhoeae* – грамотрицательная бактерия. Основными симптомами являются жжение и выделения из половых органов, вызываемые воспалительным процессом. При хроническом течении заболевание может давать осложнения на другие органы, повышать риск внематочной беременности, бесплодия. Анализ динамики заболеваемости гонококковой инфекцией показывает устойчивую тенденцию к снижению. Так, в Российской Федерации средний показатель снижения заболеваемости в 2016 г. составил 76,5% по отношению к 2006 г. В 2018 году уровень заболеваемости составил 8,7 на 100 тысяч населения. В то же время интенсивный показатель в Сибирском федеральном округе в 1,7 раз выше, чем по РФ [2].

На 69-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения была утверждена глобальная стратегия сектора здравоохранения по ликвидации ИППП на период 2016–2020 гг. Целью данной стратегии являются «...показатели на 2030 г.: сокращение числа случаев *Neisseriagonorrhoeae* на 90% во всем мире (по сравнению с глобальным исходным показателем 2018 г.)» (документ WHA69/2016/REC/1). В этом же документе указывается на формирование устойчивости к практически всем лекарственным препаратам, которые использовались ранее. Для уменьшения вероятности неизлечимости гонококковой инфекции, в рамках программы (Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme), предусмотрен сбор данных, на основании которых разрабатываются руководства по лечению.

Генетический полиморфизм *Neisseriagonorrhoeae*, сложная антигенная структура, способность быстро менять структуру поверхностных белков позволяют реализовать механизмы лекарственной устойчивости и способствуют повышению вирулентности микроорганизма [3, 4].

Согласно рекомендациям ВОЗ, препараты выбора для терапии гонококковой инфекции должны быть эффективны в отношении как минимум 95% штаммов, выделяемых в предполагаемом регионе инфицирования больного [5]. Критериями выбора препаратов являются: высокая эффективность, бюджетность, низкий уровень токсичности, низкий уровень резистентности микроорганизмов, возможность применения разовой дозы [6].

Во всем мире отмечается высокий уровень резистентности *Neisseriagonorrhoeae* к пенициллинам, тетрациклинам, фторхинолонам и макролидам. На сегодняшний день препаратами выбора в лечении гонококковой инфекции являются цефалоспорины 3-го поколения, однако в последние годы стали появляться сообщения о развитии устойчивости к данным препаратам. В 2014 г. из 10 стран получены сообщения о неэффективности лечения гонококковой инфекции цефалоспоринами. В Великобритании в 2016 г. описан случай неизлечимой гонореи в рамках терапии всеми известными антибиотиками. Предполагается, что распространение штаммов *Neisseriagonorrhoeae*, резистентных к цефалоспоринам,

сделает гонореею неизлечимой в будущем, по крайней мере, с помощью отдельных антибиотиков в разовых дозах [3, 4, 7].

При анализе данных исследований в разных странах вызывает интерес большое разнообразие в мнении о подходах к лечению (монотерапия и политерапия) и оценка эффекта от применяемых препаратов.

По мнению ряда европейских экспертов, терапия гонореи должна быть сочетанной и включать цефалоспорины третьего поколения и азитромицин, что приводит к эрадикации другого наиболее часто выявляемого возбудителя ИППП - *Chlamydia trachomatis*. Данная терапия должна препятствовать дальнейшему развитию устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам [5, 8]. В Руководстве ВОЗ по ИППП рекомендуется, чтобы местные данные резистентности определяли выбор терапии (как для двойной терапии, так и для одиночной). Вместе с тем, помимо низкого терапевтического успеха монотерапии, ВОЗ отметила риск аналогичной тенденции для политерапии [6].

Часто ведущее значение в развитии воспалительных процессов и резистентности имеют полимикробные ассоциации, и диагностику урогенитальных инфекций нельзя основывать на факте выявления какого-либо одного микроорганизма. Ограничения классических культуральных методов лабораторной диагностики снимаются применением в лабораторной практике современных высокоточных молекулярно-биологических методов исследования [3]. Метод PCR-realtime позволяет в одной порции материала выявить возможные патогенные микроорганизмы - возбудители патологического процесса мочеполовой системы [5, 8]. Диагностика, проведенная с помощью данного метода, позволяет дифференцированно подойти к вопросу политерапии или монотерапии.

Цефтриаксон и Цефиксим являются основными препаратами в однократных дозах включенными в клинические рекомендации в режим терапии гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез [1, 5].

Данные по лечению гонококковой инфекции цефалоспоридами третьего поколения далеко не однозначны. В ряде исследований указывается на достижение эффекта при минимальных ингибирующих концентрациях Цефтриаксона и говорится о его эффективности на протяжении многих лет, в том числе как монопрепарата [8, 9, 10, 11]. В то же время выделяются генетические штаммы со снижением восприимчивости или полной резистентностью к данному препарату [12, 13]. Подобные данные есть и по Цефиксиму [9, 11].

Цель исследования. Определение эффективности Цефтриаксона и Цефиксима при лечении гонококковых уретритов нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез, при исключении смешанных инфекций.

Материалы и методы исследования. Оценка эффективности цефалоспоринов третьего поколения проведена в рамках открытого проспективного рандомизированного исследования. Критериями включения в исследование служили больные с острыми проявлениями инфекционного заболевания нижних отделов мочеполового тракта в возрасте от 18 лет. Критериями исключения из исследования являлись: пациенты младше 18 лет, пациенты с клиническими проявлениями абсцедирования парауретральных и придаточных желез, смешанными инфекциями, сифилисом, ВИЧ и вирусными гепатитами.

Под наблюдением находились 60 пациентов (57 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 18 до 43 лет. В зависимости от проводимой терапии больные были ранжированы на две группы. В 1-й группе (n=30) проводилась стандартная терапия препаратом Цефтриаксон 500 мг внутримышечно однократно. Больным 2-й группы (n=30) проводилась стандартная терапия препаратом Цефиксим в дозировке 400 мг однократно per os. Средний возраст в первой группе составил $25,33 \pm 5,75$ года, во второй - $24,43 \pm 6,09$.

Обследование пациентов проводилось по общепринятой методике. Диагноз гонококковой инфекции базировался на основании анамнестических данных, оценке клинической картины заболевания и выявлении *Neisseria gonorrhoeae* в результате

лабораторных исследований биологического материала. с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в РФ.

С целью исключения смешанной инфекции проводили исследование с слизистых урогенитального тракта методом PCR-realttime, определяли *Neisseriagonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*.

Первый осмотр по окончании терапии, включающий сбор жалоб, объективный осмотр, исследование мазков, окрашенных по Грамму, проводили на следующий день после лечения. Второй осмотр, проводившийся через месяц, включал сбор жалоб, объективный осмотр, исследование мазков, PCR-realttime на *Neisseriagonorrhoeae*.

Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Statistica 10,0. Количественные показатели выражены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Использовался критерий χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считали отличия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. При первичном обращении в 1 группе у мужчин слизисто-гнойные уретральные выделения выявлены в 83,3% случаев (25 пациентов), гиперемия и отек области наружного отверстия уретры - в 66,7% (20), дизурия - в 63,3% (19), диспареуния - в 26,7% (8). Во 2 группе выделения в 86,7% случаев (26 пациентов), гиперемия и отек - в 63,3% (19), дизурия - в 60% (18) и диспареуния - 23,3% (7) (рис 1). У женщин инфекция проявлялась слизисто-гнойными цервикальными и вагинальными выделениями, гиперемией и отеком слизистой оболочки. У 1 женщины в 1 группе выявлено асимптомное течение (обследована как половой контакт). Статистически значимых различий в 1 и 2 группе не выявлено.

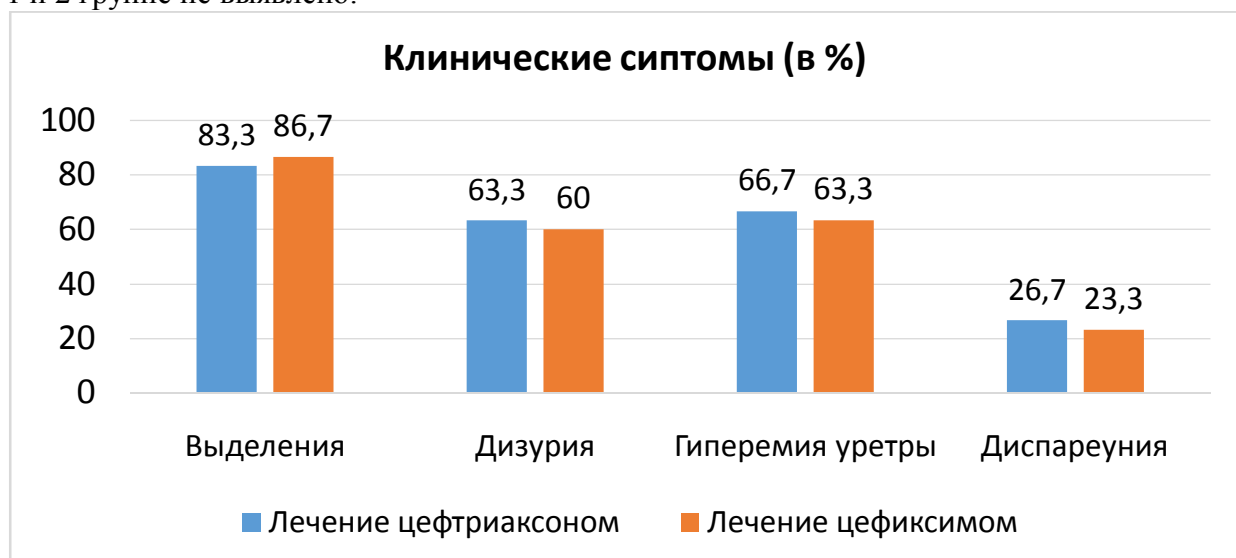


Рис. 1. Клинические симптомы на первичном приеме.

При применении Цефтриаксона и Цефиксима в указанных дозировках (которые часто превышаются из-за опасения наличия смешанных инфекций или малой эффективности данных препаратов), выявлено значительное уменьшение субъективных и объективных клинических симптомов на второй день по окончании лечения. При опросе пациенты указывали на удобство однократного приема *per os* препарата Цефиксим.

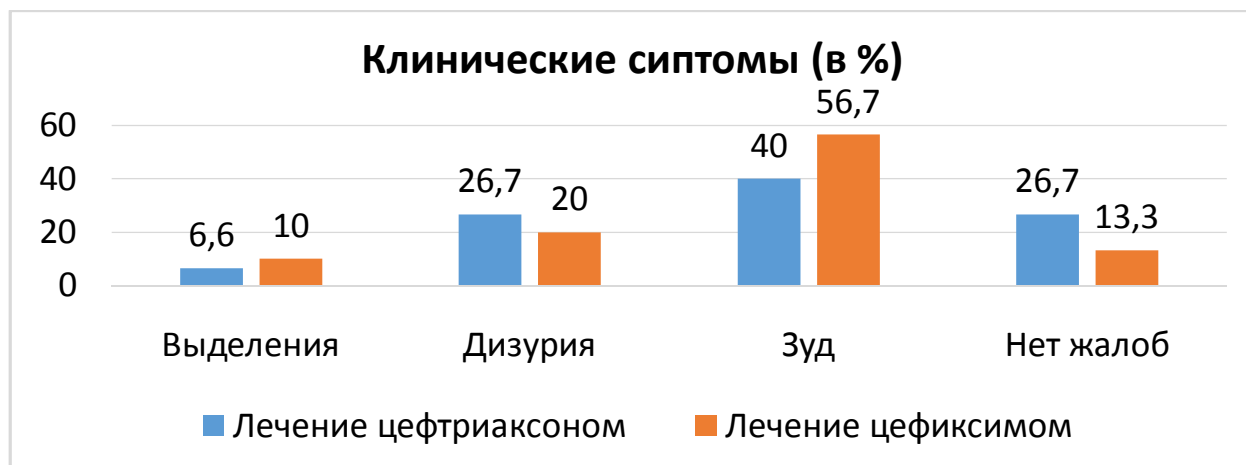


Рис. 2. Клинические симптомы на следующий день после лечения.

При применении Цефтриаксона (1 группа) выделения отмечены в 6,6% случаев у 2 пациентов, дизурия - в 26,7% (8 пациентов), зуд - в 40% (12). Жалобы отсутствовали в 26,7% случаев у 8 пациентов. Клиническая эффективность Цефиксима уступает, так выделения при первом контроле выявлены в 10% случаев (3 пациента), дизурия - в 20% (6), зуд - в 56,7% (17). Не было жалоб на второй день после лечения лишь у 13,3% (4) больных (рис. 2). При осмотре отмечено, что гиперемия и отек губок уретры уменьшились на второй день после лечения в обеих группах. При микроскопическом исследовании мазков, окрашенных по Граму, лейкоцитарная реакция уменьшилась сопоставимо в обеих группах. Во 2 группе выявлены жалобы на зуд при втором контроле, проведенном через месяц у 1 пациента (3%).

При сравнении уменьшения клинических проявлений до и после лечения в 1 и 2 группах значимых различий не выявлено (таблица 1).

Таблица 1

Изменение клинических проявлений в двух группах до и после лечения % (абсолютное число)

Терапия	Цефтриаксон 1 группа (n-30)		Цефиксим 2 группа (n-30)		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Выделения	83,3% (25)	6,6% (2)	86,7% (26)	10% (3)	$\chi^2=0,148$ $p=0,701$
Дизурия	63,3% (19)	26,7% (8)	60% (18)	20% (6)	$\chi^2=0,137$ $p=0,712$
Отсутствие жалоб	3% (1)	26,7% (8)	0	13,3% (4)	$\chi^2=0,481$ $p=0,488$

При проведении контроля с помощью метода PCR-realtime на *Neisseriagonorrhoeae* через месяц после лечения определена эрадикация возбудителя при применении Цефиксима в 96,7% случаев (29 пациентов). При применении Цефтриаксона - в 90% (27) пациентов.

Заключение:

1. Всем пациентам с подозрением на гонорейный уретрит нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез, с целью исключения смешанной инфекции, необходимо проводить исследование со слизистых урогенитального тракта методом PCR-realtime.
2. Установление гонорейной моноинфекции позволяет назначить Цефтриаксон или Цефиксим для однократного приема в рекомендованных дозировках.

3. В результате исследования выявлена сопоставимая эффективность препаратов. При применении Цефтриаксона - быстрое уменьшение клинической симптоматики. При применении Цефиксима - лучший процент эрадикации возбудителя и удобство применения.

Список литературы:

1. Рекомендации по ведению больных с гонококковой инфекцией: Клинические рекомендации МЗ РФ. 2016. 26 с.
2. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. Динамика изменений интенсивных показателей заболеваемости инфекций, передаваемым половым путем, в оценке эпидемиологического процесса и состояния здоровья населения Российской Федерации за 2006–2016 годы. Вестник дерматологии и венерологии. 2018. 1. 27-37.
3. Шпилева М.В., Образцова О.А., Честков А.В. Использование методов генотипирования *Neisseria gonorrhoeae*. Вестник дерматологии и венерологии. 2015. 6. 33-40.
4. Unemo M., Golparian D., Sbnchez-Busy L. [etal.]. Thenovel 2016 WHO *Neisseria gonorrhoeae* reference strains for global quality assurance of laboratory investigations: phenotypic, genetic and reference genome characterization. *J Antimicrob Chemother.* 2016. 71 (11). 3096-3108.
5. Рахматулина М.Р. Гонококковая инфекция: тактика диагностики и терапии согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям. Вестник дерматологии и венерологии. 2015. 2. 41-48.
6. WHO guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. *Treatment of Neisseria gonorrhoeae.* 2016. 50. 99.
7. Соломка В.С. Динамика чувствительности штаммов *N. gonorrhoeae*, выделенных на территории Российской Федерации в 2010-2013 гг., к антимикробным препаратам, применяемым для лечения гонококковой инфекции. Вестник дерматологии и венерологии. 2014. 6. 93-99.
8. Papp J.R., Nash E., Katz A.R. [et al.]. Azithromycin Resistance and Decreased Ceftriaxone Susceptibility *Neisseria gonorrhoeae*. Hawaii, USA. *Emerging Infectious Diseases.* 2017. 23(5). 830-832.
9. Wi T., Lahra M.M., Ndowa F., Bala M., Dillon J.-A.R., Ramon-Pardo P., Eremin S.R., Bolan G., Unemo M. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Global surveillance and a call for international collaborative action. *PLoS Med.* 2017. 14 (7). e1002344.
10. Kubanova A., Kubanov A., Frigo N. [et al.]. Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP)-resistance in *Neisseria gonorrhoeae* during 2009-2012 and NG-MAST genotypes in 2011 and 2012. *BMC Infect Dis.* 2014. 14. 342.
11. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep.* 2015. 64 (3). 1-137.
12. Jiang F.-X., Lan Q., Le W.-J. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: (2014–2015): genetic characteristics of antimicrobial resistance. *BMC Infectious Diseases.* 2017. 17. 366.
13. Ferreira W.A., Vasconcelos W.D.S., Gomes J.D.S., Pinto Da Silva M.D.F., Naveca F.G., Ferreira C.M. Genotyping of the Resistance Determinant of *Neisseria Gonorrhoeae* with Reduced Susceptibility to Ceftriaxone in Manaus-AM-Brazil. *SOJ Microbiol Infect Dis.* - 2017. – Vol. 5 (3). – P.1-3.

References:

1. Guidelines for the management of patients with gonococcal infection: Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2016. 26 p. in Russian.
2. Kubanova A. A., Kubanov A. A., Melekhina L. E. Dynamics of incidence of sexually transmitted infections in the evaluation of the epidemiological process and state of health of the Russian Federation population in 2006–2016. *Vestnik Dermatologii Venerologii.* 2018. 1. 27-37. in Russian.

3. Shpilevaya M.V., Obratsova O.A., Chestkov A.V. The use of current genotyping assay methods for *Neisseria gonorrhoeae*. Vestnik Dermatologii Venerologii. 2015. 6. 33-40. in Russian.
4. Unemo M., Golparian D., Sbnchez-Busy L. [etal.]. Thenovel 2016 WHO *Neisseria gonorrhoeae* reference strains for global quality assurance of laboratory investigations: phenotypic, genetic and reference genome characterization. J Antimicrob Chemother. 2016. 71 (11). 3096-3108.
5. Rakhmatulina M.R. Gonococcal infection: diagnostics and therapy tactics according to russian and foreign clinical recommendations Vestnik Dermatologii Venerologii. 2015. 2. 41-48.in Russian.
6. WHO guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. Treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. 2016. 50. 99.
7. Solomka V.S. Dynamics of the sensitivity of *N. gonorrhoeae* strains found in the territory of the Russian Federation in 2010-2013 to antimicrobial drugs used for the treatment of gonococcal infection. Vestnik Dermatologii Venerologii. 2014. 6. 93-99. in Russian.
8. Papp J.R., Nash E., Katz A.R. [et al.]. Azithromycin Resistance and Decreased Ceftriaxone Susceptibility *Neisseria gonorrhoeae*. Hawaii. USA. Emerging Infectious Diseases. 2017. 23 (5). 830-832.
9. Wi T., Lahra M.M., Ndowa F., Bala M., Dillon J.-A.R., Ramon-Pardo P., Eremin S.R., Bolan G., Unemo M. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Global surveillance and a call for international collaborative action. PLoS Med. 2017. 14(7). e1002344.
10. Kubanova A., Kubanov A., Frigo N. [et al.]. Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP)--resistance in *Neisseria gonorrhoeae* during 2009-2012 and NG-MAST genotypes in 2011 and 2012. BMC Infect Dis. 2014. 14. 342.
11. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR Recomm Rep. 2015. 64(3). 1-137.
12. Jiang F.-X., Lan Q., Le W.-J. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: (2014-2015): genetic characteristics of antimicrobial resistance. BMC Infectious Diseases. 2017. 17. 366.
13. Ferreira W.A., Vasconcelos W.D.S., Gomes J.D.S., Pinto Da Silva M.D.F., Naveca F.G., Ferreira C.M. Genotyping of the Resistance Determinant of *Neisseria Gonorrhoeae* with Reduced Susceptibility to Ceftriaxone in Manaus-AM-Brazil. SOJ Microbiol Infect Dis. - 2017. – Vol. 5 (3). – P.1-3.